

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 mezinárodního 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 neurovědném 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 téze 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 elektroenzefalogramu (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 sítí defaultního modu (DMN) a centrální exekuce (CEN) během aktivačního 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 konektivitních 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 souvisících 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, elektroenzefalografie, 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 Network
DLPFC	Dorsolaterální Prefrontální 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	Extrapyramidalové 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 Fluorodeoxyglukóza
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
GRBs	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	Quantitativní 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	14
1.3	Etiologie a patofyziologie	15
1.3.1	Genetické faktory schizofrenie	16
1.3.2	Negenetické faktory	18
1.3.3	Molekulární substráty SZ	21
1.3.4	Neuromediátory a neuromediátorové teorie SZ	25
1.4	Změny šedé hmoty mozku u schizofrenie	28
1.4.1	Gyrifikace a gyrfikační index	29
1.4.2	Studie pozitronové emisní tomografie související s objemovými změnami GM	29
1.5	Strukturální změny mozku	30
1.5.1	Strukturální změny mozku u SZ	30
1.5.2	Strukturální změny mozku u FES	31
1.5.3	Strukturální změny mozku u osob ve vysokém riziku propuknutí nemoci („high-risk“) a u nepostižených rodinných příslušníků	32
1.6	Změny bílé hmoty a strukturální konektivity u schizofrenie	32
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 nepostižených rodinných příslušníků	36
1.6.5	Vztah změn v bílé hmotě a symptomatiky schizofrenie	36
1.7	Výsledky funkční magnetické rezonance a funkční konektivity u SZ	37
1.7.1	Studie klidové (resting-state) funkční konektivity	38
1.7.2	“Task-related” fMRI	40
1.8	Dysregulace hlavních neuronálních sítí („triple network theory“)	42
1.9	Elektrofyziologické 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	52
2.1	Cíl 1	53
2.1.1	Hypotézy	53
2.2	Cíl 2	54

2.2.1	Hypotézy	54
2.3	Cíl 3	54
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	59
3.1.3	Postupy k dosažení cíle č. 3	60
3.2	Výběr pacientů a studované skupiny	61
3.2.1	Skupina pacientů pro cíl 1	61
3.2.2	Skupina pacientů pro cíl 2	62
3.2.3	Skupina pacientů pro cíl 3	63
3.3	Statistické analýzy	64
3.3.1	Studie č. 1	64
3.3.2	Studie č. 2	64
3.3.3	Studie č. 3	65
4	Výsledky.....	66
4.1	Studie č. 1	66
4.2	Studie č. 2:	69
4.3	Studie č. 3:	70
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	83
8	Summary.....	83
9	Literatura	85
10	Seznam publikací	117
10.1	1. Publikace <i>in extenso</i> , které jsou podkladem disertace	117
11	Přílohy.....	118
11.1	Příloha č.1.....	118
11.2	Příloha č.2.....	128
11.3	Příloha č.3.....	136
11.4	Příloha č.4.....	144
11.5	Příloha č.5.....	151

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 patofiziologie 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 dušení poruchy sjednotil pod název „dementia praecox“ Emil Kraepelin (1856-1926). Shrnl 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 korelátem 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 opakován 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 rozdelení jednotlivých položek odpovídajících dimenzi psychopatologie, které jsou dle klinické závažnosti skórované trénovaným hodnotitelem. Nároky na hodnotitele jsou vysoké, protože je nezbytná klinická zkušenosť 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 nejrobustněji 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 patofiziologii 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 kalciiových 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 (variace v počtu kopií, Copy Number Variations, CNVs). CNVs spočívají v duplikaci či deleci od 50 párů bází až po megabáze, které můžou 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 Exome 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. Zatízení 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 vnímatelného 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 vnímatelný s různou citlivostí v různých obdobích vývoje a faktory se navzájem liší v cíli svého působení. Podle toho porucha bud' 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 (triggers), 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 studie 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 opakováně. 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 nález 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 statusem 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 (Makikyo 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 statusem a sociální izolací může souviseť 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 statusem 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 (triggers) 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 opakován 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 stimulancí (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) (Cougard 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 nálezu 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 cytokinami, 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).

Cytokin se dělí do 5 skupin, z nichž nejdůležitější jsou cytokiny proinfamatorní (hl. interleukin-6, IL-6); tumor necrosis factor- α (TNF- α), rodina interleukin-1 (IL-1), interferon- γ (IFN- γ) a cytokiny antiinflamatorní (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 antagonista 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 neurotransmiterů 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 proinfamatorní 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 mikroglí během adolescence a jejich vliv na následný excesivní pruning synaptických spojů je považován za jeden z možných mechanismů SZ (Feinberg, 1982). Zvýšenou aktivitu mikroglí během psychózy potvrzuje i studie s pozitronovou emisní tomografií (PET) prováděná během psychotické ataky, která prokázala zvýšení počtu mitochondrií navozené právě mikroglálními buňkami (Rupprecht et al., 2010). Zvýšené mikroglální 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 (Bitanihirwe and Woo, 2011).

K oxidativnímu stresu dochází při nedostatečném vyvázání 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, DNFES) 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 signalizační kaskády byla prokázána u DNFES 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 insulinové signalizační 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 stadiemi onemocnění nepotvrzdily (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 DNFES (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 kortextu a hipokampusu (Webster et al., 2002). Patofyziologickým podkladem souvislosti mezi zvýšenou hladinou glukokortikoidů s psychózou může být také fakt, že funkci 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 hypermethylaci (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 korelací 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 ty 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 transmisi 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 kognitivní 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 přinášejí 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 transmisi 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 fosforylací 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-HT2A 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 transmisi 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-HT2A 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-HT2A receptorů je v 5. vrstvě neokortexu, kde jsou zároveň integrované vstupy z kortikálních a subkortikálních oblastí. Protože agonismus na 5-HT2A 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-HT2A antagonistů nebyl nikdy prokázán (Abi-Saab et al., 2002). Dnes předpokládáme, že v působení atypických antipsychotik hraje zásadní roli lokalizace 5-HT2A receptorů na dopaminových neuronech v projekcích ze substantia nigra a ventrálního tegmenta. V těchto drahých antagonisté 5-HT2A receptorů modulují výdej dopaminu, což ovlivňuje efektivitu a bezpečnost těchto farmak (Meltzer et al., 2003, Horacek et al., 2006). 5-HT2A 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 neurotransmiter 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 neurotransmiterovém 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,

visuální 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 patofyziologii 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 senzorický gating, konkrétně snižuje supresi sluchového potenciálu P50 a narušenou prepulsní inhibici (Adler et al., 1993, Kumari et al., 2001). Senzorický deficit P50, který je u SZ pozorovaný, je geneticky vázaný právě na lokus CHRNA7 genu pro α 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-mišním 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 gyrifikační index

Gyrifikace zvyšuje plochu mozku, čímž maximalizuje počet korových neuronů a účinnost jejich komunikace (White et al., 2010a). Gyrifikační 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 gyrfifikací 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 vysoko rizikových pro rozvoj psychózy (High Risk of Psychosis, HRP), které vykazují vyšší gyrfifikaci 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 patofiziologických 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 ¹⁸fluordeoxyglukózy (FDG) (Berger, 2003). Recentní meta-analýza 36 studií porovnávajících SZ pacienty s HC pomocí FDG PET udává střední až velké redukce

vychytávání ^{18}FDG 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 FES 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 korelací mezi klidovým vychytáváním ^{18}FDG s expresí synaptofyzinu (Rocher et al., 2003).

Synaptickou redukci 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 detektovat 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 redukovaná 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 progrese, 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 studiemi dokládajícími úbytek GM, a to jak z hlediska progrese 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 studiemi 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 difuze 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 traktografií 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 redukovaná FA ve frontálních a temporálních lalocích (Pettersson-Yeo et al., 2011). Meta-analýza VBM DTI upřesnila signifikantní redukci 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 redukované 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 opakovány 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 odpověď 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 frontálním, temporálním i parietálním laloku zobrazila VBM i u pacientů, kteří byli exponovaní 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 frontálním 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 (Karlgodt 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 reflekující 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 homogeneity 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 časné 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 horném longitudinálním fasciculu a levým *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 perfuze 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 využívají 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 vyšetřovaní požádáni, aby zůstali v klidu se zavřenýma nebo otevřenýma 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 (intrinsickou) 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 korelací mezi BOLD signály a elektroencefalografickými rytmy (Mantini et al., 2009, Mantini et al., 2007). Tyto sítě jsou následně v neurovědném 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 síť (Somatomotor Network, SMN), vizuální síť (Visual Network, VN) a sluchovou síť (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 senzorických stimulů přisuzovaných sobě samému (Wylie and Tregellas, 2010). Z ROIs vykazoval nejvyšší míru hypokonektivity s inzulou *gyrus temporalis superior* (Suprior 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 redukovaná 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 inzulu) 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 studiemi, 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 nález 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 introspekcí 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 senzorický 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 volum 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 neurofyziologickým 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 Paersonova 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 kauzálitě 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 nález 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 nález udávající zvýšenou konektivitu při emočním processingu je mezi amygdalou a ventrolaterálním prefrontálním kortexem (Ventro-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 kortextu, 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 kortextu (Guo et al., 2014c, He et al., 2013, Huang et al., 2010), DLPFC (Zhou et al., 2007), orbitálním frontálním kortextu (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 snížená. Další abnormality FC byly u FES naměřeny i v PCC, parietálním kortextu, 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 snížená 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 senzorických 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-attribuci“ 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 síť 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 vsemi 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 potvrzuje 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 ovládání 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 neurofyziologie 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 stavami od spánku, ospalosti, přes relaxaci až po zvýšenou pozornost a koncentraci (Lindsley, 1952). Tato pásmata mohou být vyšetřována jak v klidových podmínkách, tak během výkonu úlohy (“task-related”) či senzorické 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 neurální 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 (Miyauchi et al., 1990). Skutečnost, že delta vlny jsou důležité během motivačního a emočního chování stejně jako pro kognitivní funkce (Guntak 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, Guntokin and Basar, 2016).

I když se souvislost EEG abnormalit s pozitivními příznaky jeví 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 nízko-frekvenční 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 abnormity 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 dány do spojitosti s kognitivním deficitem u SZ (Chu et al., 2019, Zhang et al., 2019) a s rolí rychlých oscilací v koordinaci mozkových sítí (podrobnosti rovněž v diskuzi ke *studii č. 3*) (Perrottelli et al., 2021).

1.9.2 EEG nálezy u FES

Nálezy EEG abnormit 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 nálež 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-striatálních 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 regionech bylo spojeno s lepší prognózou (Renaldi et al., 2019).

Studie týkající se alfa a theta pásmá mají nejednotné výsledky (Perrottelli et al., 2021). Nicméně se ukázalo, že aktivity v těchto pásmech jsou během kognitivní úlohy snížené (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 senzorickém, 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 využívané (Perrottelli et al., 2021).

ERPs jsou dále rozdělené na časné senzoricky evokované komponenty, které se objeví do 50-100 ms, čímž reflektují spíše senzorický vjem a na později objevující se komponenty, které se vztahují ke kognici (Gevins, 1998). Naproti tomu evokované oscialce (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 považované 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“ paradigmatem, 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 stimulus.

Četné studie prokazují, že pacienti se SZ vykazují nižší sluchovou P300 odpověď na centrální a parietální elektrodě 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 visuální 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 visuální 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 frontálním 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 senzorickou paměťovou stopou představující předchozí standardní stimuly (Naatanen, 2001). Je počátečním krokem v přesměrování pozornosti a zároveň i měřítkem sluchové diskriminace a senzorické paměti (van der Stelt and Belger, 2007). Deficit MMN (analogický nálezům u SZ) se dá vyvolat také antagonistou NMDA receptorů ketaminem, což dál podporuje představu o narušené glutamatergní neurotransmisi u SZ (Umbricht et al., 2000).

MMN odpověď vyvolaná změnou trvání tónu nebo jeho frekvence je u SZ snížená. 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 objemu GM frontálního a temporálního laloku (Gevins, 1998).

Rozsah frekvencí gama pásmu 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 senzorických 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 kortextu 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 senzorických 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 senzoricky 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 senzorické GBRs jsou u SZ většinou zachované (Cho et al., 2006). Navíc je synchronizace u SZ redukovaná více v beta než v gama oscilacích, což podporuje hypotézu, že podkladem patofyziologie SZ je spíše narušení vzdálené funkční koordinace neuronální aktivace. 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 redukované 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 redukované 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 (Boroojerdi 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 psychopatologie, 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 psychopatologie, 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 detektovat 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 nedáří 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 témtoto 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 včasné 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 farmakorezisteními 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 síť, 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 síť 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 záchytu 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 temporoparietalního kortexu (TPC), který je během sluchových halucinací hyperaktivovaný, mění kortikální aktivitu a tím zmírní AHs. Cílem studie tedy bylo zhodnotit účinnost LF-rTMS v randomizovaném, neaktivní stimulaci kontrolovaném, dvojtě-slepém uspořádání; identifikovat elektrofyziológické změny provázející 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 vyšetření 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 × 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.

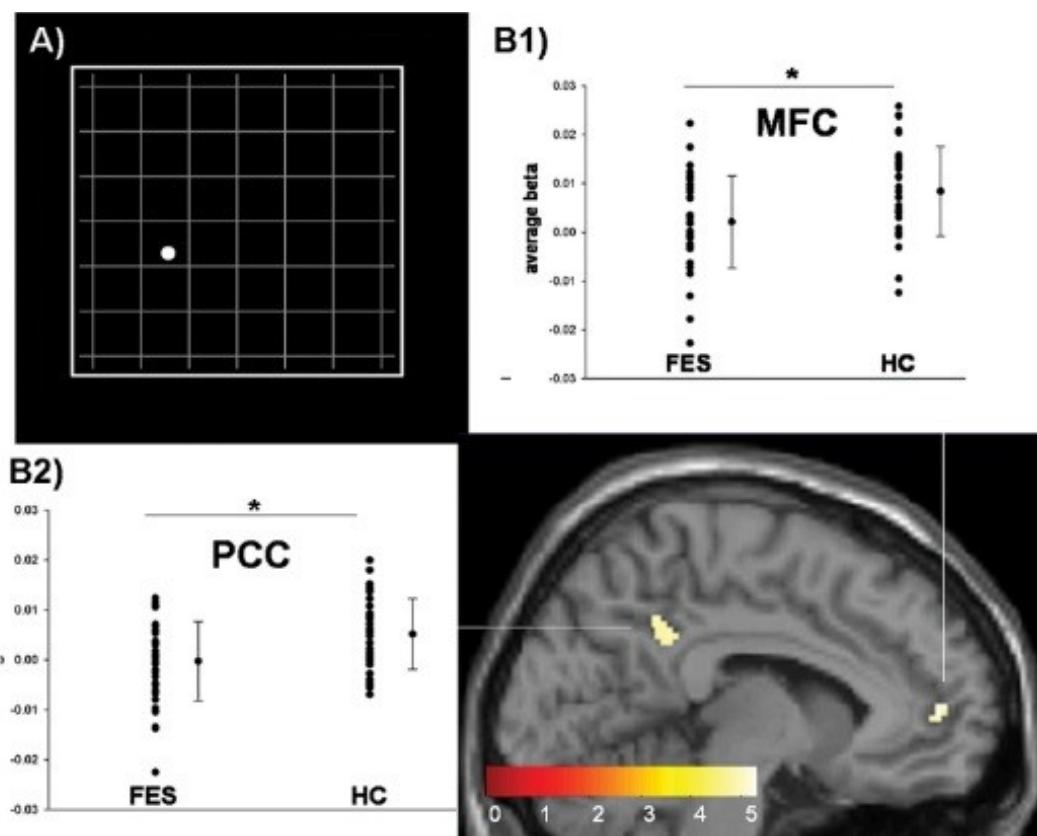
Pro výpočet objemových parametrů GM, WM a CSF byla T1W data segmentovaná pomocí SPM12 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12>) implementovaného do MATLAB 9.1 (Math Works, Natick Massachusetts, USA). Vlastní segmentace byla provedena pomocí standardního unifikovaného segmentačního modelu implementovaného 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 Gaussiánským 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 směrování 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 korelatů 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 zadanej 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 rozlišení 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) Mezikupinová 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 intervalom 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, byly vybrány 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 pozmeněných 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 korelací s apriorním mozkomíšním mokem a $r^2 > .02$ pro korelací 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 skóru 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 (opakování) 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 skóry 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 kortextu, konkrétně na spojnicu 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 kΩ. 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 EEG segmenty s reliabilitou >90%. V následném kroku byla provedena spektrální analýza 60 s segmentů bez artefaktů ve frekvenčních pásemech: 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 voxelech 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, aby 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 párované 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 pravoruci (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 polymorfní 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 elektroenzefalografického vyšetření.

Tato intervenční studie byla koncipována v souladu s poslední verzí Helsinské deklarace (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“) odpovídají 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 reflekтуje subjektivní prožitek rozpoznání SA/OA, během kterého byly následně spočítány změny BOLD signálu. Mezikupinové 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 rozborech dat.

Detekce začátku prodromu v čase: abychom zachytily 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 opakování měření s *post hoc* Wicoxonovým 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 Bonferronniho 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 strength“) odpovídající průměrné míře konektivity mezi vsemi 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 snížené 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).

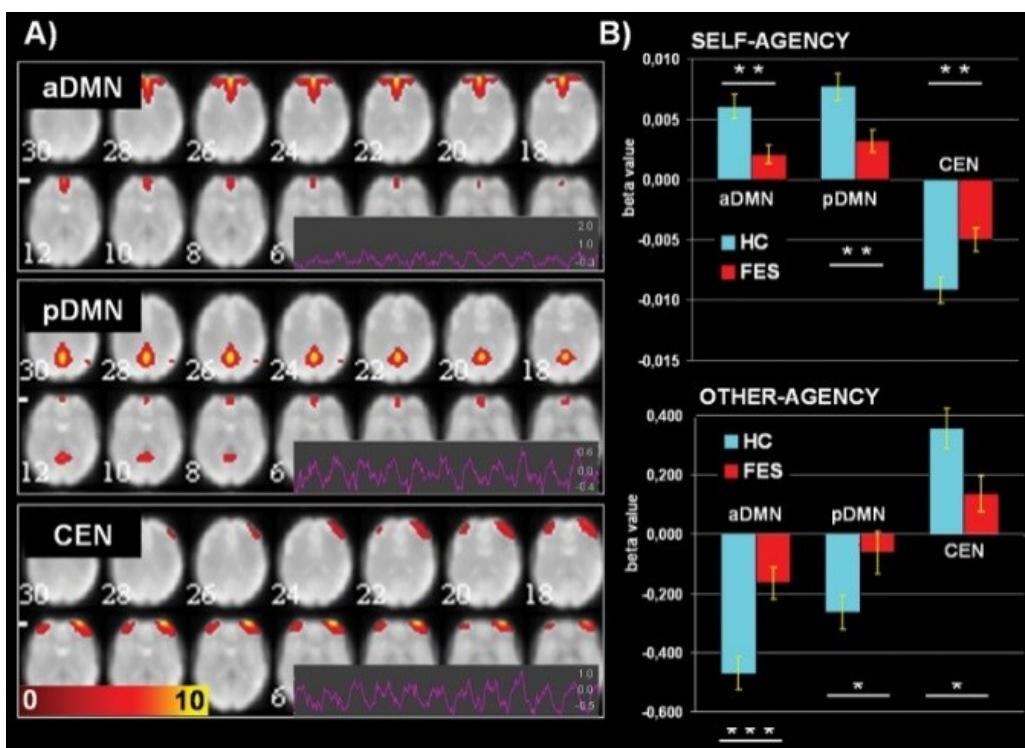
Ve společných datech „task-related“ ICA obou skupin byla nalezena pozitivní asociace mezi aDMN, pDMN s časovým průběhem SA bloků (aDMN: $t = 5.8$, $P < .000$, pDMN: $t = 6.9$, FWE $P < .000$). Negativní asociace byla naopak nalezena mezi CEN a časovým průběhem SA bloků ($t = -9.05$, FWE $P < .000$).

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 redukované (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 redukované ($t = 2.473$, $P = .016$), 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 korelací mezi aDMN a CEN ($t = -4.223$, $P = .000$). Obě skupiny pak vykazovaly negativní korelací mezi sítěmi pDMN a CEN.



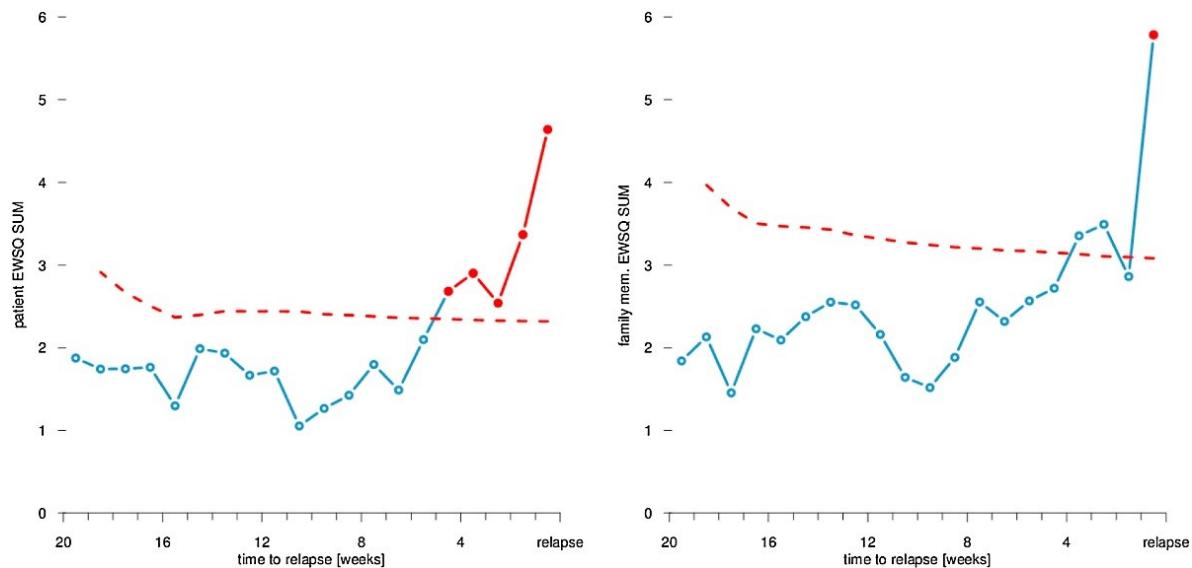
Obrázek 2: **A)** Prostorové mapy 3 nezávislých komponent (Independent Component, IC) založené na regresní analýze ICA s časovými průběhy SA/OA bloků. Mapy a časové průběhy odpovídají průměrným odhadům komponent všech 70 subjektů (FES a HC). Komponenta aDMN je přední část DMN; pDMN pak zadní část DMN; CEN odpovídá centrální exekutivní síti. Skóry konektivity Z nabývají hodnoty 0-10 a jsou znázorněny barvami červená-žlutá (barevná škála vlevo dole). Rovněž jsou znázorněny 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 skóru 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 prodromu 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 subskóru ukázal, že se prodrom objevuje daleko dříve, než ukázala naše předchozí analýza skóru celkových. Graf zprůměrovaného celkového EWSQ skóre (**Obrázek 3**) ukazuje nárůst již 10 týdnů před hospitalizací. Kontinuálnímu nárůstu skóru předcházel 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 třítýdenního 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:

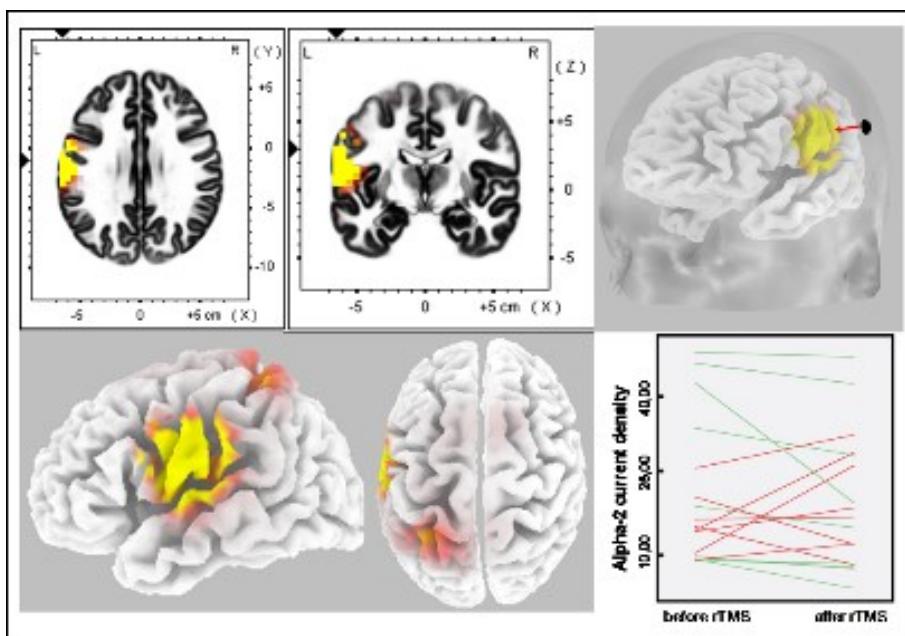
Z 19 randomizovaných pacientů bylo 10 zařazeno do aktivní a 9 do neaktivní větve. Mezi skupinami nebyly žádné signifikantní rozdíly co do věku, pohlaví, trvání onemocnění, počtu předešlých hospitalizací, antipsychotických dávek (přepočítané na chlorpromazinové ekvivalenty), počtu pacientů užívajících léky majících vliv na EEG (clozapin, antiepileptika, benzodiazepiny) a skóru 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 skóru 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 nalezli 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.

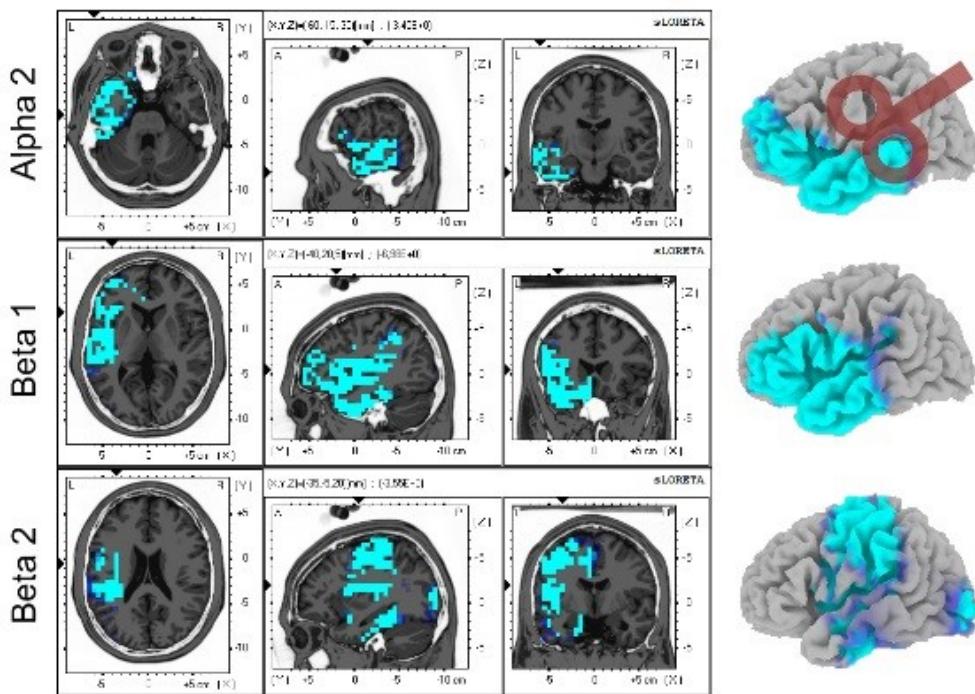
Hodnocení qEEG korelátu AHs bylo provedeno ve skupině všech jedinců ($N=19$) zařazených do studie na základě asociace vstupních hodnot AHRS skóre a vyhodnocení EEG pomocí sLORETA CSD. Ve dvou klastrech na levé straně jsme našli signifikantní pozitivní korelací pro pásmo alfa-2. Větší klastr pokrýval fronto-temporo-parietální oblast (**Obrázek 4**) a odpovídal kortikální projekci rTMS cívky (voxely = 86, $r=.69$, $p\le.05$). 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 snížená, u 5 zvýšená). Druhým identifikovaným signifikantním klastrem byla levá horní parietální oblast (**Obrázek 4**, voxely =7, $r=.69$, $p\le .05$). Nedetekovali jsme žádnou signifikantní korelací mezi vstupním AHRS a ostatními EEG pásmeny.



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≤ .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 kortextu s maximem lokalizovaném v levém dolním frontálním gyru a insule ($t_{\max} = -6.98$, xyz = -40,20,5). V pásmu beta-2 jsme nalezli významný pokles v levém frontálním, parietálním, limbickém a temporálním kortextu 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 signifikance na hladině P≤ .05. V neaktivní skupině nebyly nalezeny žádné signifikantní změny v CSD.

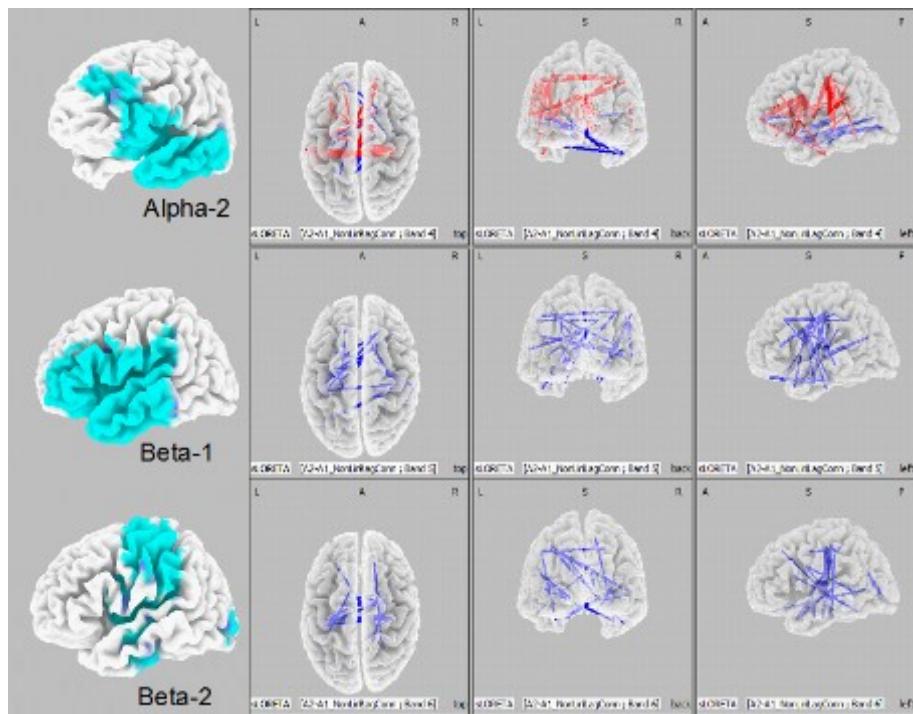


Obrázek 5: Vliv 2-týdenní aktivní rTMS na CSD. sLORETA (párový t -test s korigovanými $P \leq .05$ a práh klastru nad 341 voxelů vyžadující binominální test) odhalila pokles (modrá barva) v CSD v alfa-2, beta-1 a beta-2 pásmech v levé hemisféře. Umístění rTMS cívky během aktivní stimulace je na obrázku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



Obrázek 6: Vliv rTMS na funkční konektivitu (lagged phase synchronization) ve skupině aktivní rTMS.
Obrazky 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 čárami, 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 ovládání 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 nález 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 faktorem (Qin and Northoff, 2011, Andrews-Hanna, 2012). CEN je naopak aktivována při pozornosti věnované vnějším stimulům a závisí také na náročnosti zadáné 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, Kasparek 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 můžou 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 část 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. Námi dokumentované narušení zapojení CMS je pravděpodobnou příčinou aberantního vnímání SA/OA, které je možné interpretovat jako součást nebo dokonce podstata příznaků prvního rádu (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 patofiziologii SZ (Maeda et al., 2012).

Překvapivým nálezem pak byl fakt, že jsme nenašli korelací 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 zadáné 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 dyskonekčního 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 specificitu a možnost využití v instrumentálním objektivním sledování potenciál pro prevenci relapsu včasné 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 předcházel 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 eventuální 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 progrese neurobiologického podkladu schizofrenie včetně morfologických a funkčních změn. Tím, že snížíme počet psychotických epizod včasným záchytem 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 skóru 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 kortextu (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 podílejí 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 rytmus jsou generovány jak talamickými pacemakery, tak synergickými interakcemi v talamo-kortiko-talamicích 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 modality vč. sluchové (Cooper et al., 2003). Můžeme tedy spekulovat, že čím jsou AHs intenzivnější, tím více nároků je kladen na jejich aktívnu inhibici vyjádřenou prostřednictvím alfa-2. Pokles alfa-2 po aktivní LF-rTMS je pak komplementární k náležům 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 nalezla 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 obnovou 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 velmi 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 cívky podle funkčního zobrazení ^{18}FDG 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 roztáčejí *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 morfologickými změnami mozku u SZ (Pham et al., 2021). Neurovývojový proces jakým je synaptický pruning může vysvětlovat morfologické 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 dál 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 účinnost 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 léčně 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 konektivitních 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 redukci objemu šedé a bílé hmoty, ale nepotvrdili jsme změny globální konektivity. V navazující „task-related“ fMRI studii jsme prokázali narušení koordinace sítí 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 detektovat 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. & KRYSAL, 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., GALLETLY, 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. & KRYSTAL, 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., PAPAZACHARIAS, A., DI GIORGIO, A., CAFORIO, G., RAMPINO, A., MASELLIS, R., PAPP, A., URSPINI, 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., PAVLOSKY, 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., DIXON, 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., DEISSEROOTH, 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., BHATTACHARYA, 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 3methoxytyramine 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., WITTCHEM, 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., SCHELTONS, 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. & VOGELEY, 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., NEGTERS, 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., HOLSBØR, 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. & MUÑOZ, 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-naïve 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 EIJDHOVEN, P., BAEZA, I., ALBAJES-EIZAGIRRE, A., FUSAR-POLI, 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., POLYMEROPoulos, 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., FRENI, 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. Extrapyramidal 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 komorbidita. *Psychiatrie* 18, 177-185.
- GORNEROVA, N., BARES, M. 2016. Transkraniální Stimulace Stejnosměrným Proudem (tDCS) V Léčbě Depresivní Poruchy, *Psychiatrie* Vol. 20, pp. 93-98.
- GORNEROVA, N., BRUNOVSKÝ, M., KLIROVÁ, M., NOVÁK, T., ZAYTSEVA, Y., KOPRIVOVÁ, 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 Schmiedebergs 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., GLADSJO, 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.
- HENSHALL, K. R., SERGEJEW, 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., GUEORGUIEVA, R., BOUTROS, N. N., RACHID, F., CARROLL, K. & KRYSYL, 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., NIERNBERG, 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., VEREBOVA, 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., FARAOANE, 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-Hydroxytryptamine2A 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 Neurotol*, 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-naive 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. & FRANGOU, 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[15(O)]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., ZENGİN, 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.
- KNOCHEL, C., O'DWYER, L., ALVES, G., REINKE, B., MAGERKURTH, J., ROTARSKA-JAGIELA, A., PRVULOVIC, D., HAMPEL, H., LINDEN, D. E. & OERTEL-KNOCHEL, 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-KNOCHEL, 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., PAWEŁCZYK, A., RABE-JABLONSKA, J., SMIGIELSKI, J. & PAWEŁCZYK, 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., RAINY, L., KOCHUNOV, P. V., NICKERSON, D., MIKITEN, 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-naïve first-episode psychosis patients. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 136, 103-110.
- LARGE, M., SHARMA, S., COMPTON, M. T., SLADE, T. & NIELSEN, 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.

- LEGGE, 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-naïve 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., MOEZGI, 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., SCHÄFER, 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 Gyrification 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., BERMPohl, 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., HORRAS, 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., NAVÉAU, M., JOLIOT, M., DELCROIX, N., RAZAFIMANDIMBY, A., BRAZO, P., DOLLFUS, S. & DELAMILLEURE, 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.
- PERROTELLI, 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., DEROSSÉ, P., ZHANG, J. P., GIORGIO, A., QIU, D., TAPERT, S. F., BRAUER, J., ASATO, M. R., KHONG, P. L., JAMES, A. C., GALLEGOS, 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 Gyration 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 Neurotol*, 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 GABA_A 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 gyration. *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., HAENSCHEL, 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., VOGELEY, 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. & MC GUIRE, 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.
- SCHELLENBERG, 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., MEISENZAHL, 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 behlaf 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., KOLACZYNISKI, 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: Definitively 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., IA CONO, 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., IA CONO, 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., IA CONO, 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. & ERLENMEYER-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., PAPIO, 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., ONYEJIAKA, 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., LENCI, 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-naïve 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., FAINDONABEDIAN, 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., LEMAÎTRE, 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., TANSELLA, 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.
- UMBRECHT, 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.
- UMBRECHT, D. & KRLJES, S. 2005. Mismatch negativity in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res*, 76, 1-23.
- UMBRECHT, 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.
- UMBRECHT, 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., VIŠTARTAITE, 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., HANSSEN, 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 (GABA A) 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 gyration 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., FARONE, 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 gyration and psychopathological symptoms in patients with first-episode drug-naïve 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 gyration 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: Definitively 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. Kopřívová, 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.

11 Přílohy

11.1 Příloha č.1

Schizophrenia Bulletin Advance Access published December 18, 2015

Schizophrenia Bulletin
doi:10.1093/schbul/sbv188

Altered Neural Correlate of the Self-Agency Experience in First-Episode Schizophrenia-Spectrum Patients: An fMRI Study

Filip Spaniel^{*1,2}, Jaroslav Tintera^{1,3}, Jan Rydlo^{1,3}, Ibrahim Ibrahim^{1,3}, Tomas Kasperek⁴, Jiri Horacek^{1,2}, Yuliya Zaytseva¹, Martin Matejka^{1,5}, Marketa Fialova^{1,5}, Andrea Slováková^{1,5}, Pavol Mikolas^{1,5}, Tomas Melicher^{1,2}, Natalie Görnerova^{1,2}, Cyril Höschl^{1,2}, and Tomas Hajek^{1,6}

¹National Institute of Mental Health, Klecany, Czech Republic; ²3rd Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic; ³MR-Unit ZRIR, IKEM, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Prague, Czech Republic; ⁴Department of Psychiatry, University Hospital Brno, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic; ⁵Psychiatric Hospital Bohnice, Prague, Czech Republic; ⁶Department of Psychiatry, Dalhousie University, Halifax, Canada

*To whom correspondence should be addressed; National Institute of Mental Health, Topolová 748, 25067 Klecany, Czech Republic; tel: +420-283-088-468, fax: +420-283-088-410, e-mail: filip.spaniel@nudz.cz

Background: The phenomenology of the clinical symptoms indicates that disturbance of the sense of self be a core marker of schizophrenia. **Aims:** To compare neural activity related to the self/other-agency judgment in patients with first-episode schizophrenia-spectrum disorders (FES, n = 35) and healthy controls (HC, n = 35). **Method:** A functional magnetic resonance imaging (fMRI) using motor task with temporal distortion of the visual feedback was employed. A task-related functional connectivity was analyzed with the use of independent component analysis (ICA). **Results:** (1) During self-agency experience, FES showed a deficit in cortical activation in medial frontal gyrus (BA 10) and posterior cingulate gyrus, (BA 31; P < .05, Family-Wise Error [FWE] corrected). (2) Pooled-sample task-related ICA revealed that the self/other-agency judgment was dependent upon anti-correlated default mode and central-executive networks (DMN/CEN) dynamic switching. This antagonistic mechanism was substantially impaired in FES during the task. **Discussion:** During self-agency experience, FES demonstrate deficit in engagement of cortical midline structures along with substantial attenuation of anti-correlated DMN/CEN activity underlying normal self/other-agency discriminative processes.

Key words: first-episode schizophrenia/neuroimaging/fMRI/self-agency/independent component analysis

Introduction

Sense of agency, the ability to distinguish actions and effects caused by oneself from events occurring in the external environment, is a fundamental aspect of human cognition. Underlying such function, self-monitoring

processes are often assumed, in which predicted events accompanied by one's own volitional action are compared with actual events observed in the external environment.^{1,2}

Recent concepts as discussed in neuroscience refer to “minimal self” that is “phenomenologically described as a consciousness of oneself as an immediate subject of experience, unextended in time.”³ “Minimal self” which is realized primarily in the sensory and motor domains, respectively, is also subject of study in this research. In contrast, other aspect of self “narrative self” represents a “more or less coherent self that is constituted with a past and a future in the various stories that we and others tell about ourselves.”⁴

Anomalies of minimal self are apparently related to the phenomenology of first-rank schizophrenia symptoms, in which thoughts and actions are perceived to be under the control or influence of an external agent or where there is a loss of clear boundaries between the sense of self and others.^{5,6}

Nevertheless, it has been postulated that a deficit in self-monitoring could underlie psychotic symptoms beyond the scope of Schneider's symptoms.⁷ Indeed, the evidence at a meta-analytic level have shown that a deficit in self-monitoring is associated with auditory hallucinations per se.⁸ An anomalous self-related experiences precede frequently the onset of psychosis by many years.⁹ In addition, the self-monitoring deficit is detectable in unaffected siblings of patients with schizophrenia¹⁰ and it could represent an specific endophenotype within the schizophrenia spectrum.

These and other evidence suggest a disturbance of the basic sense of self as a central feature of schizophrenia.¹¹

Traditional tasks used in functional magnetic resonance imaging (fMRI) research may activate regions

implicated in the neurobiology of schizophrenia, but typically do not tap into the core phenotype of the illness.¹² Therefore, there is a great need for novel tasks, which would specifically challenge key symptoms of the disease. Exploring neural substrate of self-processing in schizophrenia would, for the reasons given above, provide valuable insight into the neurobiology of the disease.

Functional brain imaging studies in healthy controls (HC) confirmed that self-related processing may be specifically mediated by cortical midline structures (CMS). A wealth of studies summarized in several meta-analyses have demonstrated a predominant involvement of the anterior and posterior CMS (medial prefrontal cortex, anterior cingulate; posterior cingulate and precuneus) in the processing of self-specific stimuli that occurred across various functional domains in healthy subjects.^{13–16} A widely used experimental design employed in those studies assess the neural bases of self-related processes using manipulations with the action-effect coupling either by systematically varying the delay, the morphology or the congruence of the visual feedback.¹⁷

Despite paucity of functional imaging studies focusing on self-agency (SA) in schizophrenia^{18,19} it has been proposed previously that aberrant activity in CMS regions such as the default mode network (DMN) of individuals with schizophrenia can lead to a misattribution of internally/externally generated stimuli. This can result in symptoms such as thought insertion and delusions of control.²⁰

Here, we present an fMRI event-related study of the self-agency/other-agency (SA/OA) judgment in first-episode schizophrenia-spectrum patients (FES) and in HC subjects.

First, we assessed the differences in brain activation between the 2 groups during an emergent SA/OA

experience. As an impaired overall performance is inherent to a wide scope of cognitive tasks requiring a voluntary response in schizophrenia,²¹ we minimized sources of performance's confounds at the level of task composition by use of self-paced fMRI design. Second, by the use of independent component analysis (ICA) we identified intrinsic neuronal networks responsible for SA/OA judgment and compared them between FES and HC.

Methods

Subjects

Thirty-five FES patients (**table 1**) diagnosed according to ICD-10. The diagnostic procedure was standardized with a structured MINI International Neuropsychiatric Interview.²² fMRI was performed at the initial stage of second-generation antipsychotic therapy (mean 10 weeks of medication at the time of the study). Assessments included Positive and Negative Symptom Scale (PANSS).²³ All FES subjects were detected through their first hospitalization in the Bohnice psychiatric hospital with catchment area of 1 million inhabitants living in Prague and northern part of Central Bohemia.

Thirty-five HC subjects were recruited via a local advertisement; they had a similar sociodemographic background as the FES to whom they were matched by age, education and sex. HC were evaluated with modified version of MINI and were excluded if they had a lifetime history of any major psychiatric disorder or a family history of psychotic disorders. All subjects were right-handed as confirmed by Edinburgh Handedness Inventory.²⁴ The exclusion criteria for groups included a history of seizures or significant head trauma, mental

Table 1. Sociodemographic and Clinical Data for the First-Episode Schizophrenia-Spectrum and Healthy Control Groups

	FES (n = 35)	HC (n = 35)	P Value (2-tailed <i>t</i> test)
Age, years; mean (SD)	29.4 (6.7)	30.6 (9.2)	.56
Female, no. (%)	17 (48.6)	21 (61.2)	.34 ^a
Male, no. (%)	18 (51.4)	14 (38.8)	
Schizophrenia, no. (%)	9 (26)		
Acute polymorphic psychotic disorder with symptoms of schizophrenia ^b , no. (%)	26 (74)		
Education, years; mean (SD)	13.7 (1.9)	14.2 (1.8)	.32
Edinburgh Handedness Inventory score; mean (SD)	87.2 (13.2)	88.0 (10.8)	.82
PANSS Positive Subscale; mean (SD)	17.6 (7.5)		
PANSS Negative Subscale; mean (SD)	16.4 (4.8)		
PANSS General Psychopathology Subscale; mean (SD)	37.1 (10.4)		
PANSS total; mean (SD)	71.2 (19.0)		
^c Duration of untreated psychosis (wk); mean (SD)	19.6 (16.6)		
Age at disease onset; mean (SD)	28.1 (6.8)		
Chlorpromazine equivalents, mg/d; mean (SD)	412 (186.5)		
Duration of antipsychotic treatment (wk); mean (SD)	9.9 (13.3)		

Note: FES, First-episode schizophrenia-spectrum patients; HC, healthy controls; PANSS, Positive and Negative Symptom Scale.

^aPearson's Chi-square test.

^bThe ICD 10 diagnosis of acute and transient psychotic disorders is congruent with DSM-IV defined brief psychotic disorder.

^cNumber of weeks between first psychotic symptoms and initiation of treatment.

retardation, a history of substance dependence and any MRI contraindications.

After description of the study, written informed consent was obtained from all participants. The protocol was approved by the institutional review boards of the Prague Psychiatric Center and Psychiatric Hospital Bohnice.

Task and Design

During fMRI, a SA experience was elicited and contrasted against OA perception in a motor task using manipulation of the degree of incongruence between the subject's motor intentions and the visual feedback.

A simple scene (figure 1A) was presented using Java-based software running on a computer connected to a LCD projector. Stimuli were projected onto a mirror attached to the head coil through a screen positioned at the head end of the scanner bore.

Participants were instructed to maintain steady movements of a cursor using a MRI-compatible joystick. They were told that occasionally they would not see their own movements, but instead they would observe cursor movement intrusions that looked like they were driven by the experimenter from outside of the scanner. In reality, software-based random angular distortions of subject's own actions were generated throughout OA blocks. This approach was necessitated due to differences in agency processing in human-human interaction compared to

human-computer co-acting.²⁵ By use of this approach, we were able to manipulate the sense of agency at the onset of the corresponding SA/OA block.

During the OA block angular cursor movement was influenced by the software constantly. However, speed of cursor movement was dependent only on the velocity of joystick movements driven by examined subjects in both blocks (ie, OA and SA, see further below). Angular distortion in OA blocks were added to actual angle in polar coordinate system in a fixed manner depicted in figure 3. Despite usage of this fixed pattern of distortion, debriefing revealed no evidence for recognition of either exact regularity or artificiality of this approach. As intended, all participants attributed cursor movement deviations during OA to the other human subject.

The design alternated between 12 blocks of OA and 12 SA blocks with an absence of any visual-feedback distortion. Each block lasted 20 seconds.

Participants were blinded to the sequentiality and length of both SA and OA blocks. The blocks were presented in fixed alternating sequence. Post-experimental debriefing revealed no impact of this regular design on genuine experience of SA or OA.

Experimental subjects were instructed to keep moving the cursor either inside the central square if the movement they saw was subjectively interpreted as influenced by the "experimenter," or shift it promptly to the outer corridor as soon as they gained a distinct feeling of SA.

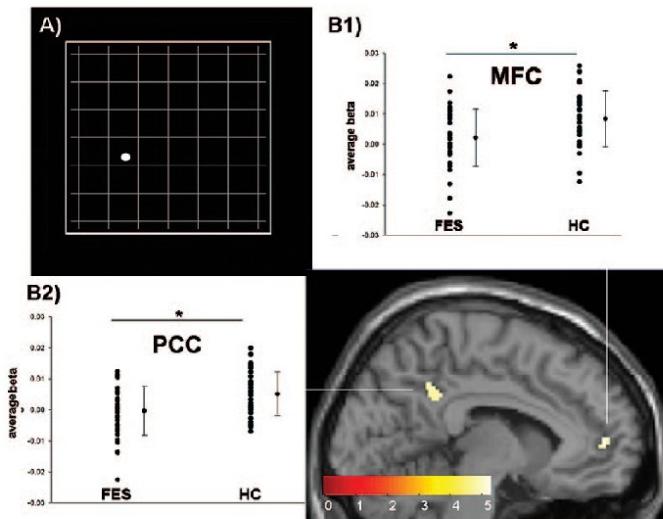


Fig. 1. A) Representative screenshot of self/other-agency judgment task used in the functional magnetic resonance imaging (fMRI). B1,2) Average beta values (mean, SD) of clusters that are different during self-agency judgment in HC > FES contrast. PCC, posterior cingulate cortex; MFC, mediofrontal cortex. * $P < .01$, t test. C) Whole-brain between-group analysis showing the regions that were significantly more active in the control group relative to the first-episode schizophrenia-spectrum (FES) group during self-agency judgment. Family-Wise Error (FWE) corrected, voxel level, $P < .05$. Color bar represents t values.

In such a case they were instructed to remain moving in this sector until the subjective onset of the next “experimenter’s” intrusion. No movement cessation was allowed during the task. To ensure that participants fully understood the task prior, all subjects underwent 3-minute training period in the scanner.

Java-based software enabled us to record entire cursor track. This way we could confirm subsequently that all subjects enrolled in this study were compliant with the instructions. In addition, the software allowed for recording the exact coordinates of the cursor and thus track the cursor in real time. Therefore, target events (TEVS), when the cursor crossed the boundaries of the central square towards the outer corridor during a time-window encompassing the entire SA block, could be accurately determined. TEVS represented behavioral references to an emergent SA experience, which was the main interest of the study. Fixed OA onsets were initiated by software-driven shift of the cursor into the central square at the predefined start of all OA blocks.

In order to analyze BOLD correlates of an emergent SA/OA insight, in further analyses we used modified 10-second condition episodes with onsets cued either by individual TEVS (further in the text as “SA condition”), or beginning of OA block (further in the text as “OA condition”). TEVS detection allowed us to minimize potentially impaired overall performance.

Imaging Procedure

Imaging was performed on a 3 Tesla Siemens TRIO Tim scanner equipped with a standard 12-channel head coil. For the localization of the activated voxels and fMRI data preprocessing the subjects were scanned using a structural T1-weighted (T1W) 3D-MP-RAGE sequence with repetition time (TR) of 2300ms, echo time (TE) 4.6ms, bandwidth 130 Hz/pixel and with isotropic spatial resolution of $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$. Functional images sensitive to the BOLD contrast were measured with a gradient echo echo-planar sequence (GRE-EPI, TR = 2000ms, TE = 30ms, flip angle 90°, voxel size of $3 \times 3 \times 3 \text{ mm}$, FOV = 192mm × 192mm, matrix size 64 × 64, each volume with 30 axial slices without an inter-slice gap, a total of 240 volumes). The data were preprocessed with SPM8 (Statistical Parametric Mapping; version 8, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk>) using realignment, spatial normalization into standard stereotactic space (EPI template; Montreal Neurologic Institute, MNI-152), and smoothing with a Gaussian kernel ($8 \times 8 \times 8 \text{ mm}^3$ full width at half maximum). Images and movement parameters were screened for potential movement artifacts prior to data analysis.

fMRI Analysis

fMRI data analysis performed in SPM8 comprised 4 stages:

Page 4 of 10

1. The task-related BOLD response was assessed using finite impulse response (FIR) with the length of 10 seconds in all participants.²⁶ A General Linear Model was used to provide estimates of the signal changes at 6 time points shifted with an interval of 1 second since the onset of TEVS (having constant time window of 10s), without making a priori assumptions about the shape of the HR. This approach enabled us to avoid errors associated with ill-fitting canonical models.²⁷ The beta estimates for the FIR models entered a second level analysis (Family-Wise Error [FWE] corrected, $P < .05$). A time bin 5 seconds after TEVS was chosen as the peak BOLD response occurred during this period for both groups pooled together. Identical 5-second delay after fixed OA block onset was arbitrarily used for the OA condition as well.
2. Individual first-level contrast images were generated for the SA and OA conditions respectively (FWE-corrected, $P < .05$). One-sample *t* test was performed to generate a within-group activation maps.
3. For the between-group analysis, 2-sample *t* test was performed at the whole brain level (FWE corrected voxel-wise, $P < .05$, minimal cluster size > 20 voxels). The anatomical localization was defined using the Talairach Daemon Atlas.²⁸
4. A post hoc SPM8 multivariate regression analysis was conducted to determine the effect of psychopathology (PANSS) and chlorpromazine-equivalent antipsychotic-dosages on functional activation, respectively. The analysis was confined to a region of interest (ROI, the medial frontal cortex, the cingulate gyrus and the medial precuneus) encompassing areas that demonstrated significant between-group activation differences.

Task-Related ICA

A group spatial ICA was performed on fMRI data of all subjects during SA/OA judgment task using the GIFT toolbox (<http://icatb.sourceforge.net>). The number of independent components (ICs) to be extracted (after 3 Principal Component Analysis reduction steps) was estimated prior to ICA analysis using a modified minimum description length algorithm.²⁹ To test the robustness, an ICASSO analysis was performed,³⁰ based on 20 ICA iterations. ICASSO toolbox implemented in GIFT was used for investigating the algorithmic and statistical reliability of independent components by clustering and visualization. The method is based on running the ICA algorithm many times with slightly different conditions and visualizing the clustering structure of the obtained components in the signal space. The ICA algorithm produced ICs depicted as spatial maps and corresponding time-courses, both calibrated using *z*-scores. Spatial maps were thresholded at the $z > 3$. Anatomical labels were determined using the Talairach Daemon Atlas.²⁸

Further, non-reliable components detected by means of ICASSO were removed. To exclude ICs containing artifacts outside the cortex, we computed spatial correlations between individual component maps and maps of prior probability of white matter or CSF as implemented in SPM8. The criteria for artifact detection were $r^2 > .05$ for correlations with CSF priors and $r^2 > .02$ for correlations with white matter priors.³¹ To determine task-related ICs, we performed a regression analysis on the ICA with time-courses of SA and OA blocks. Consequently, 1-sample t test was performed to compare the mean beta weight against zero in each component and the corresponding SA/OA block, respectively.

For between-group comparisons of SA and OA component time-courses, a 2-sample t test was performed upon the beta weights from the regression analysis³² with the level of significance at $P < .05$.

To further analyze functional network connectivity,³³ we analyzed the similarity of time courses of the signal between individual components related to SA and OA blocks, allowing for activity time lags between individual components. This approach modeled the temporal dynamics of the network's dependence.³³ We computed maximal parametric correlations between the component time-courses within a time interval of ± 3 seconds in each subject. The group differences in the between-network correlations and time-lags were then tested using a 2-sample t test (level of significance $P < .05$, FDR corrected).

Statistical Analysis of Behavioral Measures

Between-group comparisons in response accuracy during SA/OA judgment were evaluated. This measure referred to the proportion of time spent in a proper segment of the visual scene during a corresponding block with and without distortion of visual feedback.

In a second analysis we evaluated the difference in the number of TEVS initiating SA conditions that entered the final fMRI analysis.

Whereas the first variable objectively reflected overall performance, the second measure served as a subjective indicator of the SA/OA experience in which BOLD signal changes were subsequently calculated.

Between-group differences were analyzed by means of unpaired 2-tailed Student's t test, $P < .05$.

Results

Behavioral Performance

HC showed significantly higher overall response accuracy compared to FES (HC: mean 84.6, SD 5.9, FES: mean 65.9, SD 16.8; $t = 2.83$, $P = .006$). There was no statistically significant correlation between the PANSS (positive, negative, general psychopathology and total) score and overall response accuracy.

There was a similar number of TEVS in FES (mean 11.9, SD 0.2) and HC (mean 12.0, SD 0.2; $t = 0.58$, $P = .6$).

Between-Group Differences During the SA Condition

During the SA condition HC showed greater activation than FES in 2 significant clusters (**table 2**, **figure 2C**) located in the anterior portion of the CMS within the left medial frontal gyrus (BA 10) and the posterior part in the posterior cingulate gyrus (BA 31), respectively (FWE-corrected /voxel-level/, $P < .05$). There were no regions in which FES showed greater activation than HC.

Between-Group Differences During the OA Condition

There were no differences in activation/deactivation between the groups during OA experience.

Within-group effects of the SA/OA judgment are summarized in **supplementary eTables 1 and 2**.

Relationship of PANSS and Medication to fMRI Activity

There were no associations between the task-related activation and potential confounds (antipsychotic dose expressed as chlorpromazine equivalent or PANSS positive, negative, general psychopathology and total scores) within ROI consisting of CMS (FWE corrected, $P < .05$).

Task-Related ICA

A minimum description length algorithm extracted 35 task-related ICs in total. Out of these, 12 components were excluded from further analysis; 8 components were determined as nonreliable using the ICASSO algorithm (stability index below 0.9), 3 components showed high spatial correlations with CSF maps, and 1 component correlated with the WM map.

Task-related ICA revealed 3 ICs (C2, C9, C23) specifically associated with the time course of SA/OA blocks

Table 2. Results of Between-Group Analysis for Contrast Between Self-Agency Experience and Other-Agency

Cluster Size	<i>t</i> Value	Talairach Coordinates			Hemisphere	Region
		<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>		
168	5.4	-4	51	2	Left	Medial frontal gyrus; BA 10
40	5.0	-8	-32	36	Left	Posterior cingulate gyrus; BA 31

Note: BA, Brodmann Area. Healthy Controls > FES. Whole brain analysis, FWE (Family-Wise Error) correction of *P* value $\leq .05$ with a minimum cluster consisting of >20 voxels.

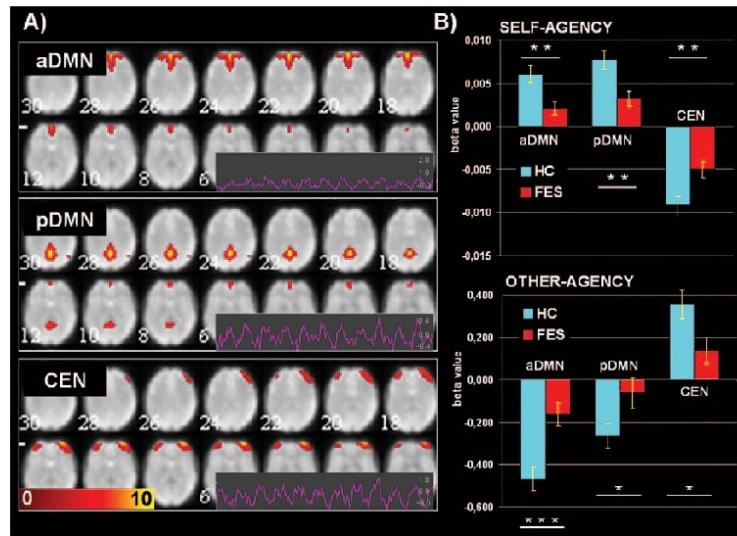


Fig. 2. A) A spatial maps of 3 task-related independent components (IC) based on regression analysis of the independent component analysis (ICA) with time-courses of the self/other-agency conditions. The maps and time courses were identified by GIFT software and correspond to the mean component estimates of all 70 subjects (FES patients and healthy control subjects). aDMN, anterior part of default mode network; pDMN, posterior part of DMN; CEN, central executive network. The connectivity Z scores, values ranging from 0 to 10, are displayed in red-to-yellow (see color scale at bottom left). The bottom right plots depicts the mean time course averaged across subjects of the corresponding IC scaled to z-scores. B) Average beta values (with SE) for corresponding aDMN, pDMN and CEN components. Blue bars represent healthy controls (HC), red bars depict the first-episode schizophrenia-spectrum patients (FES). Positive beta values indicate activation, whereas negative beta values index deactivation. * $P < .05$, ** $P < .01$, *** $P < .001$, t test.

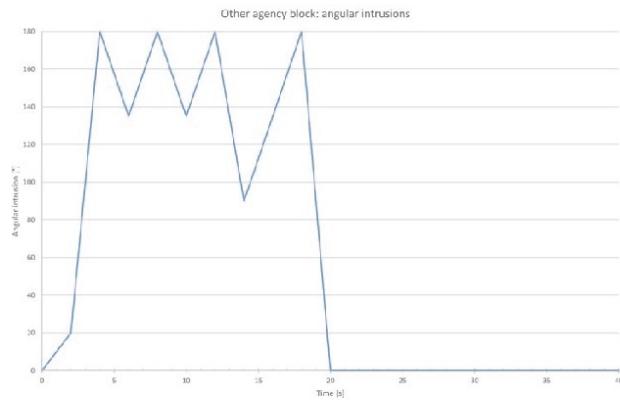


Fig. 3. Angular intrusions introduced during other-agency (OA) blocks.

in a pooled-sample analysis (figure 2A, table 3). Whereas C9 represented mainly the posterior part of the DMN (pDMN, posterior cingulate, precuneus) C2 mapped predominantly onto the anterior portion of the DMN (aDMN) with intrinsic activity prevailing in the medial

frontal gyrus extending to the most rostral parts of the anterior cingulate and superior frontal gyrus.^{34,35} The C23 component, encompassing the superior, middle and inferior frontal gyrus bilaterally, was identified as the central-executive network (CEN).³⁶

Table 3. Task-Related ICA: Independent Components Corresponding to Self/Other-Agency Judgment in a Pooled Sample of FES and HC ($n = 70$)

Region	Volume (cm ³) of Left/Right	Random Effects: Max Value (x, y, z) Left/Right ^a
aDMN (C2)		
Medial frontal gyrus; BA 9,10	3.8/3.8	9.2 (0, 46, 20)/8.3 (4, 55, 17)
Anterior cingulate; BA 10, 24, 32, 33	2.5/2.4	7.3 (0, 38, 20)/6.0 (4, 40, 16)
Superior frontal gyrus; BA 9, 10	4.8/5.7	7.1 (-4, 56, 25)/7.3 (4, 56, 25)
Middle frontal gyrus; BA 10	0.6/0.6	5.6 (-22, 55, 21)/5.3 (24, 55, 21)
Cingulate gyrus; BA 32	0.6/0.4	4.9 (-4, 36, 26)/4.6 (4, 29, 26)
pDMN (C9)		
Posterior cingulate; BA 23, 29, 30, 31	3.4/3.5	7.9 (0, -51, 21)/7.5 (4, -51, 25)
Cingulate gyrus; BA 23, 31	3.4/2.8	7.9 (0, -55, 27)/7.3 (4, -51, 28)
Precuneus; BA 7, 23, 31	4.7/3.8	7.5 (0, -55, 30)/6.9 (4, -55, 30)
Cuneus; BA 7	0.1/0.1	4.9 (0, -66, 33)/4.3 (4, -66, 33)
Medial frontal gyrus; BA 10	0.6/0.4	4.8 (-4, 50, -3)/4.2 (4, 50, -4)
Anterior cingulate; BA 10, 32	0.1/0.3	4.1 (-4, 47, -2)/4.3 (4, 52, -1)
CEN (C23)		
Middle frontal gyrus; BA 10, 46	3.8/9.0	4.9 (-32, 55, 6)/9.1 (32, 58, 4)
Superior frontal gyrus; BA 10	0.6/3.4	3.9 (-32, 54, -1)/8.3 (28, 58, 4)
Inferior frontal gyrus; BA 10, 46	0.4/2.5	3.8 (-44, 43, 9)/6.7 (42, 52, 1)

Note: ICA, independent component analysis.

^aThe components Talairach coordinates and respective degree of activation in clusters defined.

Task-Related ICA in the SA Blocks

In a pooled sample, there was a positive association of aDMN and pDMN with the time course of SA blocks (mean beta weight in aDMN against 0: $t = 5.8, P < .000001$, pDMN $t = 6.9, P < .000001$). Conversely, there was a negative association of CEN with the time course of SA blocks (mean beta weight against 0: $t = -9.05, P < .000001$).

FES and HC showed significant between-group differences in beta-weights obtained from regression analysis between component time-courses and the SA blocks. Beta-weights for both aDMN and pDMN were significantly reduced in FES compared to HC ($t = 3.129, P = .0026$ for aDMN and $t = 3.197, P = .002$ for pDMN, respectively) indicating a decreased activation of these networks during the SA blocks in patients. Moreover, FES subjects had higher beta-weights for CEN ($t = -2.798, P = .0067$) suggesting impairment in CEN deactivation during the SA experience (figure 2B).

Task-Related ICA in the OA Blocks

During the OA blocks, pooled-sample analysis showed a significant association in the time-courses of the aDMN, pDMN and CEN, however, in a completely reversed manner. CEN showed positive, whereas aDMN and pDMN exhibited negative association with time course of OA blocks, respectively (mean beta weight against 0 in aDMN: $t = -6.5, P < .000001$, pDMN: $t = -3.49, P = .0008$, CEN: $t = 5.33, P = .000001$).

CEN beta-weights were significantly reduced in FES in comparison to HC ($t = 2.473, P = .016$), indicating decreased network activation during the OA blocks.

Concurrently, FES showed higher aDMN and pDMN beta-weights during the OA blocks in comparison to HC ($t = -3.979, P = .0002$ for aDMN and $t = -2.212, P = .03$ for pDMN), suggesting impaired aDMN/pDMN deactivation during the OA experience in patients (figure 2B).

Functional Network Connectivity

Functional network analysis was performed on the 3 components selected from previous analysis: aDMN, pDMN and CEN. There was a reduced positive correlation between aDMN and pDMN in FES compared to HC ($t = 3.02, P = .0035$) during time courses of SA/OA blocks. Conversely, patients exhibited higher positive correlation between aDMN and CEN ($t = -4.223, P = .00007$). Both groups showed negative correlations between the pDMN and CEN networks, however, no between-group differences were found in this variable.

Discussion

The most important finding of the present study was that even with the use of a self-paced fMRI design that minimized performance confounds, the FES group exhibited a deficit in cortical activation during the emergent SA experience within the CMS, which is normally involved in SA processing.¹³⁻¹⁶ This yielded significant between-group differences in activation during SA recognition.

A second major finding was that according to the ICA analysis, 2 major brain networks, DMN and CEN, were

specifically correlated with time-courses of SA/OA blocks and this mechanism was compromised in FES.

To our knowledge, this is the first study to demonstrate that DMN is positively and CEN negatively associated with the SA judgment, whereas the OA judgment exhibits a complete reversal of the above. Therefore, the judgment of agency task used in this study showed to be particularly suitable for exploring task-dependent dynamics of major large-scale brain networks within a single activation paradigm.

It is widely accepted that DMN exhibits spontaneous correlation during the resting state³⁷ and shows increased activity during internally directed cognitive processes.^{15,38} Conversely, in previous literature, CEN has been reported to be specifically implicated in processing of external stimuli to enable task performance.³⁹

Our findings expand the previous investigations to show that DMN/CEN antagonistic activity is a key component not only of the attention-demanding task vs rest switching, as previously suggested in literature, but also of the SA/OA judgment dichotomy.

In this study a significant impairment of this mechanism was detected in FES individuals. First, according to task-related ICA, FES showed decreased DMN activation and reduced CEN deactivation during the SA and a reversal of this finding during the OA judgment, respectively, in comparison to HC (figure 2B). Second, we found a globally higher positive correlation between otherwise anti-correlated activity of DMN/CEN during SA/OA judgment in FES vs HC.

These findings correspond to a wealth of studies showing that disrupted functional connectivity within and between the DMN and CEN is one of the most prominent findings in the disease.^{40–47} An impaired machinery of DMN/CEN dynamics in schizophrenia suggests that the main site of pathology may originate in higher-order regulatory mechanisms.^{46,48,49}

The specificity of above-mentioned findings for self-related psychological symptoms is unclear. At the same time, disrupting activity in the medial prefrontal cortex by deep transcranial magnetic stimulation lowered self-awareness and induced feelings of dissociation.⁵⁰

A key question remains, whether the deficient CMS recruitment contributes to also an aberrant sense of agency in patients that is expectedly pronounced as positive, and in particular first-rank symptoms of the disease.⁵¹ On a behavioral level, when performing the task inside a scanner, patients showed a significantly lower response accuracy compared to controls, supporting an evidence of overall impairment in SA/OA judgment in schizophrenia-spectrum disorders.⁵² Interestingly, there was no association between a deficit recruitment of CMS and symptom severity measured by PANSS, which has been reported previously.^{43,53–55} This could be related to relatively narrow range of illness severity and the selection of patients at or near the onset of remission. Alternatively,

a self-monitoring deficit was also detectable in unaffected siblings of patients with schizophrenia,¹⁰ and therefore may rather represent specific endophenotype within the schizophrenia spectrum. Thus, further examination of neural correlates during SA/OA judgment task in clinically unaffected relatives of schizophrenia patients and high-risk subjects would be warranted.

Additionally, our findings showed reduced functional connectivity between pDMN and aDMN in FES compared to HC. This is in line with previous reports of decoupling between midline hubs of DMN.^{56–58} Also higher positive correlation between CEN and DMN in patients when compared to controls identified in this study corresponds to previous findings.^{43,59,60} These results indicate a complex nature of both within- and between-network DMN/CEN dysconnectivity in schizophrenia.

One of the strengths of the current study is the inclusion of only FES patients. In this sense, the patient group was homogenous, and avoided several possible confounding factors associated with illness chronicity, age, and prior long-term exposure to antipsychotic medication.

However, several limitations are noteworthy. First, despite the use of fMRI design based on subject's individual reports of SA, we cannot fully rule out involvement of performance-related confounds that generally bias case-control studies in schizophrenia. Nevertheless, we observed a similar pattern of intra-group deactivations during OA condition and identical neural correlate of OA condition in both FES and HC (supplementary eTables 1 and 2). This suggests at least an equal allocation of cognitive effort in both studied groups. Second, a relatively small sample size increases the risk of type II errors. These limitations may have effect on fMRI variables presented herein and thus results should be taken as indicative rather than absolute.

Studying the mechanisms by which opposing DMN/CEN dynamics may drive self/other discriminative processes holds promise for a better understanding of the phenomenology of schizophrenia.

Supplementary Material

Supplementary material is available at <http://schizophreniabulletin.oxfordjournals.org/>.

Funding

IGA Ministry of Health, Czech Republic (NT/14291-3).

Acknowledgment

We thank Dr Martin Alda, Department of Psychiatry, Dalhousie University, Halifax, Canada for his comments on the manuscript. The authors have declared that there

are no conflicts of interest in relation to the subject of this study.

References

- David N, Newen A, Vogeley K. The "sense of agency" and its underlying cognitive and neural mechanisms. *Conscious Cogn.* 2008;17:523–534.
- Gallagher S. A pattern theory of self. *Front Hum Neurosci.* 2013;7:443.
- Gallagher I I. Philosophical conceptions of the self: implications for cognitive science. *Trends Cogn Sci.* 2000;4:14–21.
- Gallagher HL, Frith CD. Functional imaging of 'theory of mind'. *Trends Cogn Sci.* 2003;7:77–83.
- Frith CD, Blakemore S, Wolpert DM. Explaining the symptoms of schizophrenia: abnormalities in the awareness of action. *Brain Res Brain Res Rev.* 2000;31:357–363.
- Lindner A, Thier P, Kircher TT, Haarmeier T, Leube DT. Disorders of agency in schizophrenia correlate with an inability to compensate for the sensory consequences of actions. *Curr Biol.* 2005;15:1119–1124.
- Fletcher PC, Frith CD. Perceiving is believing: a Bayesian approach to explaining the positive symptoms of schizophrenia. *Nat Rev Neurosci.* 2009;10:48–58.
- Waters F, Woodward T, Allen P, Aleman A, Sommer I. Self-recognition deficits in schizophrenia patients with auditory hallucinations: a meta-analysis of the literature. *Schizophr Bull.* 2012;38:741–750.
- Schulte-Lutter F. Subjective symptoms of schizophrenia in research and the clinic: the basic symptom concept. *Schizophr Bull.* 2009;35:5–8.
- Hommes J, Krabbendam L, Versmissen D, Kircher T, van Os J, van Winkel R. Self-monitoring as a familial vulnerability marker for psychosis: an analysis of patients, unaffected siblings and healthy controls. *Psychol Med* 2011;7:1–11.
- Jeannerod M. The sense of agency and its disturbances in schizophrenia: a reappraisal. *Exp Brain Res.* 2009;192:527–532.
- Keshavan MS, Tandon R, Boutros NN, Nasrallah HA. Schizophrenia, "just the facts": what we know in 2008 Part 3: neurobiology. *Schizophr Res.* 2008;106:89–107.
- Murray RJ, Schaer M, Debbaná M. Degrees of separation: a quantitative neuroimaging meta-analysis investigating self-specificity and shared neural activation between self- and other-reflection. *Neurosci Biobehav Rev.* 2012;36:1043–1059.
- Northoff G, Heinzel A, de Groot M, Bermpohl F, Dobrovolsky H, Panksepp J. Self-referential processing in our brain—a meta-analysis of imaging studies on the self. *Neuroimage.* 2006;31:440–457.
- Qin P, Northoff G. How is our self related to midline regions and the default-mode network? *Neuroimage.* 2011;57:1221–1233.
- van der Meer L, Costafreda S, Aleman A, David AS. Self-reflection and the brain: a theoretical review and meta-analysis of neuroimaging studies with implications for schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev.* 2010;34:935–946.
- Sperduti M, Delaveau P, Fossati P, Nadel J. Different brain structures related to self- and external-agency attribution: a brief review and meta-analysis. *Brain Struct Funct.* 2011;216:151–157.
- Farrer C, Franck N, Frith CD, et al. Neural correlates of action attribution in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2004;131:31–44.
- Jardri R, Pins D, Lafargue G, et al. Increased overlap between the brain areas involved in self-other distinction in schizophrenia. *PLoS One.* 2011;6:e17500.
- Robinson JJ, Wagner NF, Northoff G. Is the sense of agency in schizophrenia influenced by resting-state variation in self-referential regions of the brain? [published online ahead of print July 28, 2015]. *Schizophr Bull.* doi:10.1093/schbul/sbv102
- Van Hecke J, Gladwin TE, Coremans J, Destoop M, Hulstijn W, Sabbe B. Towards a solution for performance related confounds: frontal, striatal and parietal activation during a continuous spatiotemporal working memory manipulation task. *Brain Imaging Behav.* 2013;7:85–90.
- Sheehan DV, Lerubier Y, Sheehan KH, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry.* 1998;20:22–33.
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1987;13:261–276.
- Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia.* 1971;9:97–113.
- Obhi SS, Hall P. Sense of agency in joint action: influence of human and computer co-actors. *Exp Brain Res.* 2011;211:663–670.
- Henson RN, Price CJ, Rugg MD, Turner R, Friston KJ. Detecting latency differences in event-related BOLD responses: application to words versus nonwords and initial versus repeated face presentations. *Neuroimage.* 2002;15:83–97.
- Handwerker DA, Ollinger JM, D'Esposito M. Variation of BOLD hemodynamic responses across subjects and brain regions and their effects on statistical analyses. *Neuroimage.* 2004;21:1639–1651.
- Lancaster JL, Woldorff MG, Parsons LM, et al. Automated Talairach atlas labels for functional brain mapping. *Hum Brain Mapp.* 2000;10:120–131.
- Li YO, Adali T, Calhoun VD. Estimating the number of independent components for functional magnetic resonance imaging data. *Hum Brain Mapp.* 2007;28:1251–1266.
- Himberg J, Hyvärinen A, Esposito F. Validating the independent components of neuroimaging time series via clustering and visualization. *Neuroimage.* 2004;22:1214–1222.
- Kim DI, Manoach DS, Mathalon DH, et al. Dysregulation of working memory and default-mode networks in schizophrenia using independent component analysis, an fBIRN and MCIC study. *Hum Brain Mapp.* 2009;30:3795–3811.
- Calhoun VD, Liu J, Adali T. A review of group ICA for fMRI data and ICA for joint inference of imaging, genetic, and ERP data. *Neuroimage.* 2009;45:S163–S172.
- Jafri MJ, Pearson GD, Stevens M, Calhoun VD. A method for functional network connectivity among spatially independent resting-state components in schizophrenia. *Neuroimage.* 2008;39:1666–1681.
- Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1124:1–38.
- Sridharan D, Levitin DJ, Menon V. A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105:12569–12574.

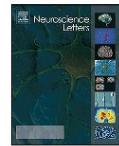
36. Seeley WW, Menon V, Schatzberg AF, et al. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *J Neurosci*. 2007;27:2349–2356.
37. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98:676–682.
38. Andrews-Hanna JR. The brain's default network and its adaptive role in internal mentation. *Neuroscientist*. 2012;18:251–270.
39. Corbetta M, Shulman GL. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci*. 2002;3:201–215.
40. Camchong J, MacDonald AW III, Bell C, Mueller BA, Lim KO. Altered functional and anatomical connectivity in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2011;37:640–650.
41. Guo W, Yao D, Jiang J, et al. Abnormal default-mode network homogeneity in first-episode, drug-naïve schizophrenia at rest. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2014;49:16–20.
42. Kasperek T, Prikryl R, Rehulova J, et al. Brain functional connectivity of male patients in remission after the first episode of schizophrenia. *Hum Brain Mapp*. 2013;34:726–737.
43. Manoliu A, Riedl V, Zherdin A, et al. Aberrant dependence of default mode/central executive network interactions on anterior insular salience network activity in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2014;40:428–437.
44. Moran LV, Tagamets MA, Sampath H, et al. Disruption of anterior insula modulation of large-scale brain networks in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2013;74:467–474.
45. Orlac F, Naveau M, Joliot M, et al. Links among resting-state default-mode network, salience network, and symptomatology in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2013;148:74–80.
46. Palaniyappan L, Simonite M, White TP, Liddle EB, Liddle PF. Neural primacy of the salience processing system in schizophrenia. *Neuron*. 2013;79:814–828.
47. White TP, Joseph V, Francis ST, Liddle PF. Aberrant salience network (bilateral insula and anterior cingulate cortex) connectivity during information processing in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2010;123:105–115.
48. Bonnelle V, Ham TE, Leech R, et al. Salience network integrity predicts default mode network function after traumatic brain injury. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109:4690–4695.
49. Menon V. Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model. *Trends Cogn Sci*. 2011;15:483–506.
50. Gruberger M, Levkovitz Y, Hendler T, et al. I think therefore I am: Rest-related prefrontal cortex neural activity is involved in generating the sense of self. *Conscious Cogn*. 2015;33:414–421.
51. Sass LA. Self-disturbance and schizophrenia: structure, specificity, pathogenesis (Current issues, New directions). *Schizophr Res*. 2014;152:5–11.
52. Maeda T, Kato M, Muramatsu T, Iwashita S, Mimura M, Kashima H. Aberrant sense of agency in patients with schizophrenia: forward and backward over-attribution of temporal causality during intentional action. *Psychiatry Res*. 2012;198:1–6.
53. Guo S, Kendrick KM, Yu R, Wang HL, Feng J. Key functional circuitry altered in schizophrenia involves parietal regions associated with sense of self. *Hum Brain Mapp*. 2014;35:123–139.
54. Jardri R, Thomas P, Delmaire C, Delion P, Pins D. The neurodynamic organization of modality-dependent hallucinations. *Cereb Cortex*. 2013;23:1108–1117.
55. Rotarska-Jagiela A, van de Ven V, Oertel-Knöchel V, Uhlhaas PJ, Vogeley K, Linden DE. Resting-state functional network correlates of psychotic symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2010;117:21–30.
56. Bastos-Leite AJ, Ridgway GR, Silveira C, Norton A, Reis S, Friston KJ. Dysconnectivity within the default mode in first-episode schizophrenia: a stochastic dynamic causal modeling study with functional magnetic resonance imaging. *Schizophr Bull*. 2015;41:144–153.
57. Bluhm RL, Miller J, Lanius RA, et al. Spontaneous low-frequency fluctuations in the BOLD signal in schizophrenic patients: anomalies in the default network. *Schizophr Bull*. 2007;33:1004–1012.
58. Liemburg EJ, van der Meer L, Swart M, et al. Reduced connectivity in the self-processing network of schizophrenia patients with poor insight. *PLoS One*. 2012;7:e42707.
59. Chan RC, Di X, McAlonan GM, Gong QY. Brain anatomical abnormalities in high-risk individuals, first-episode, and chronic schizophrenia: an activation likelihood estimation meta-analysis of illness progression. *Schizophr Bull*. 2011;37:177–188.
60. Wang H, Zeng LL, Chen Y, Yin H, Tan Q, Hu D. Evidence of a dissociation pattern in default mode subnetwork functional connectivity in schizophrenia. *Sci Rep*. 2015;5:14655.

11.2 Příloha č.2



Contents lists available at ScienceDirect

Neuroscience Letters
journal homepage: www.elsevier.com/locate/neulet



Research paper

Relapse in schizophrenia: Definitively not a bolt from the blue

Filip Spaniel^{a,b,*}, Eduard Bakstein^{a,c}, Jiri Anyz^{a,c}, Jaroslav Hlinka^{a,e}, Tomas Sieger^{c,d}, Jan Hrdlicka^a, Natálie Görnerová^{a,b}, Cyril Höschl^{a,b}

^a National Institute of Mental Health, Klecany, Czech Republic

^b 3rd Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic

^c Department of Cybernetics, Faculty of Electrical Engineering, Czech Technical University in Prague, Czech Republic

^d Department of Neurology and Center of Clinical Neuroscience, First Faculty of Medicine and General University Hospital, Charles University in Prague, Czech Republic

^e Institute of Computer Science, The Czech Academy of Sciences, Prague, Czech Republic

HIGHLIGHTS

- Early warning signs (EWS) of schizophrenia relapse were analyzed using a telemedicine system.
- Previous studies demonstrated symptom increase 2–4 weeks before relapse.
- Here, the onset of continuous changes in EWS occurred 2 months prior hospitalization.
- EWS precede relapse of schizophrenia much earlier than previously suggested.

ARTICLE INFO

Article history:

Received 7 February 2016

Received in revised form 18 April 2016

Accepted 20 April 2016

Available online xxx

Keywords:

Schizophrenia

Early warning signs

Relapse

Prevention

Telemedicine

Information technology

ABSTRACT

Background: Detailed study of the period before schizophrenic relapse when early warning signs (EWS) are present is crucial to effective pre-emptive strategies.

Aims: To investigate the temporal properties of EWS self-reported weekly via a telemedicine system.

Method: EWS history was obtained for 61 relapses resulting in hospitalization involving 51 patients with schizophrenia. Up to 20 weeks of EWS history per case were evaluated using a non-parametric bootstrap test and generalized mixed-effects model to test the significance and homogeneity of the findings.

Results: A statistically significant increase in EWS sum score was detectable 5 weeks before hospitalization. However, analysis of EWS dynamics revealed a gradual, monotonic increase in EWS score across during the 8 weeks before a relapse.

Conclusions: The findings—in contrast to earlier studies—suggest that relapse is preceded by a lengthy period during which pathophysiological processes unfold; these changes are reflected in subjective EWS.

© 2016 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

The majority of patients with schizophrenia experience multiple relapses during the course of the illness. Even under clinical trial conditions where there is substantial control over use of medication the one-year relapse rate approaches 30% [20]. Relapses, which are characterized by exacerbation of acute psychotic symptoms, have serious consequences. In general, exposure to psychotic states has a detrimental effect on the long-term outcome of schizophrenia and on brain integrity [1,4,21,26,33]. Exposure to overt psychotic

symptoms in the two years after the first episode of schizophrenia predicts a wide range of functional indices 15 years later [10]. Treatment guidelines therefore emphasize the role of tertiary prevention in the management of schizophrenia [8]. All these factors underline the importance of widespread implementation of pre-emptive strategies in the management of schizophrenia, i.e. intervening early enough in the relapse prodrome to prevent manifestation of the serious effects of the disease associated with progression.

Current standard care based on brief clinical assessments during outpatient visits is insufficient for monitoring risk of relapse. Continuous monitoring of changes in non-specific symptomatology with sampling frequency of at least once in two weeks [3] represents the minimum monitoring required to enhance our ability to pre-empt development of a relapse.

* Corresponding author at: National Institute of Mental Health, Topolová 748, 25067 Klecany, Czech Republic.
E-mail address: filiSpaniel@nudz.cz (F. Spaniel).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2016.04.044>
0304-3940/© 2016 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

Please cite this article in press as: F. Spaniel, et al., Relapse in schizophrenia: Definitively not a bolt from the blue, *Neurosci. Lett.* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2016.04.044>

To prevent schizophrenic relapse or minimize its severity we need to have a better understanding of the predictors. The crucial question that remains unanswered in this regard is the length of the prodrome i.e. the period between emergence of detectable early warning signs (EWS) and the onset of overt relapse. This determines the time window in which effective pharmacological intervention may occur. Both prospective studies using objective measures of psychopathology and retrospective reports from patients with psychosis and their relatives suggest that symptoms increase 2–4 weeks before relapse into psychosis [2,11,12,29,30]. To gain more detailed insight into this particular issue we analyzed weekly reports of prodromal signs before 61 hospitalizations in 51 patients with schizophrenia who were enrolled in the ITAREPS telemedicine program [19,27,28].

ITAREPS represents an attempt to move the field of psychiatry forward in the direction of "P4" medicine—a discipline that is predictive, personalized, preventive and participatory. The program takes the form of a PC-to-mobile phone platform for remote monitoring and management of patients with psychotic disorders. ITAREPS uses SMS (Short Message Service) to collect weekly patient- and family member-reported clinical data. The data are used to provide clinicians with an automatic warning if there is a severe worsening in reported symptoms. The aim for the future is that the program will provide accurate and early detection of prodromal symptoms of relapse. We believe that careful weekly monitoring and detailed analysis of multiple subjective variables could substantially extend the period during which prodromal signs are detectable and thus extend the time-window in which early intervention can take place.

The aim of this study was to investigate the dynamics of prodromal symptoms, in order to augment tertiary preventive strategies in schizophrenia. The primary focus was on identifying the onset of changes in the pattern of a relatively rich regular chronological data set, including variables related to functional health and well-being, behavioral symptoms and pre-psychotic symptoms, before relapse, herein defined as rehospitalization.

2. Materials and methods

2.1. Subjects

The patients attended outpatient psychiatric facilities cooperating with the ITAREPS program that was introduced into clinical practice in the Czech Republic in 2008. There were no qualifying criteria for inclusion except a diagnosis of psychotic illness. Patients fulfilled International Classification of Diseases (ICD-10) criteria for schizophrenia, schizoaffective disorder or acute polymorphic psychotic disorder with or without symptoms of schizophrenia.

The following baseline patient data were recorded by psychiatrists: demographic data; diagnosis; illness history; Clinical Global Impression Severity Scale (CGI-S) and current medication (Table 1).

As this analysis used clinical information without specific patient identifiers and the procedures involved no deviation from standard clinical practice, informed consent was not obtained from participants. The protocol for the ITAREPS program was approved by the Ethics Committee of the Prague Psychiatric Centre.

2.2. Description of ITAREPS

Participants enrolled in the ITAREPS program (the patient and a member of his/her family) were instructed via an automated, weekly SMS request sent to their mobile phones to complete a 10-item Early Warning Signs Questionnaire (EWSQ, patient and family member version). The EWSQ is designed to detect worsening (or onset) of symptoms (Table 2) relative to a baseline—the previous

week's completed questionnaire. Item scores range from 0—no change in symptoms to 4—dramatic worsening of symptoms. Individual EWSQ scores were sent back to the ITAREPS by participants as an SMS message, presented as a string of ten digits. The information is then processed automatically. If the patient's symptoms exceed a predetermined severity threshold an e-mail alert message is automatically sent to the treating psychiatrist. The universal thresholds were previously determined to maximize the hospitalization predictive value by evaluating pooled patient data that had been collected in the ITAREPS database since the introduction of the program in clinical practice in 2005 [27]. Alert messages warrant a 20% increase in dose of antipsychotic medication within 24 h with the following exceptions only:

(1) If the minimal time lag between the previous and current alert would increase the risk of inappropriately rapid dose escalation contrasting with current clinical recommendations that potentially would lead to an increase in the risk of side effect occurrence. In this case, a 20% increase should be realized during an appropriately longer period of time, in accordance with the clinical recommendations; (2) if persistent side effects or the current somatic state potentially would increase the overall risk resulting from a dose increase in a given patient; (3) in the case of patient refusal of the pharmacological intervention; (4) if either the patient and/or the investigator were not contactable during the alert announcement; and (5) if the patient was already adjusted on the maximum doses of prescribed antipsychotic. Once an Alert has been declared it remains active for a 3-week Alert period during which the subject is prompted to submit a EWSQ message twice a week. If EWSQ scores during this period show no further worsening in symptoms the Alert is withdrawn and the treating outpatient psychiatrist is informed via an e-mail including a recommendation about subsequent tapering of medication to the pre-Alert baseline. If EWSQ scores exceed the severity thresholds despite the pharmacological intervention the Alert period is extended for a further 3 weeks.

The additional patient data (diagnosis, demographic variables etc.) were entered and collected exclusively through the ITAREPS program web portal at www.itareps.com. Information about hospital admissions was confirmed by the outpatient psychiatrist for the purpose of this clinical evaluation.

2.3. Selection criteria

We considered only data from patients who had experienced rehospitalization whilst participating in ITAREPS. The primary data were weekly EWSQ scores reported as SMS messages consisting of a ten-digit string (values ranging from 0 to 4) by both patients and family members during the 20-week period before a hospitalization. To ensure that the period of observation was sufficient to capture the emergence of prodromal signs we excluded sequences of SMSs shorter than six weeks and sequences with dropout, defined as lack of any SMS in the four-week period immediately prior to relapse.

2.4. Data summary

Outpatients with psychotic disorders were enrolled between July 2005 and January 2015 by their psychiatrists through 36 outpatient facilities in the Czech Republic for routine clinical use of the program. Direct advertising in Czech peer-reviewed journal Psychiatrie was used for the purpose of out-patient facilities recruitment. No financial or other incentives were given to any participant to take part in this clinical evaluation. During the period of observation there were 349 patients enrolled in the program, out of which 70 experienced rehospitalization—91 hospitalizations in total. The result of applying consecutive steps of the selection

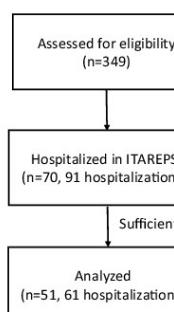
Please cite this article in press as: F. Spaniel, et al., Relapse in schizophrenia: Definitively not a bolt from the blue, Neurosci. Lett. (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2016.04.044>

Table 1
The demographic and clinical characteristics of patients. CGI: Clinical Global Impression Scale.

Total patients		51
Age	Male N=37 (73%) Female N=14 (27%)	Mean (SD) 32.4 (9.0) years 35.2 (8.4) years 2.4 (1.1)
Clinical global impression (CGI)		398 (362) N (%)
Days since enrolment in the ITAREPS program		31 (60.8%) 16 (31.4%) 4 (7.8%)
Diagnosis	Schizophrenia Schizoaffective disorder Acute polymorphic psychotic disorder with schizophrenia symptoms	4 Atypical Classical
Antipsychotic medication	No Yes	44 3

Table 2
The items of the early warning sign questionnaire (EWSQ) for patient and family member.

Item no.	EWSQ 10 Patient Version	Item no.	EWSQ 10 Family Member Version
1	Has your sleep worsened since the last evaluation?	1	Change of the sleep pattern
2	Has your appetite decreased since the last evaluation?	2	Marked behavioral changes
3	Has your concentration, e.g., ability to read or watch TV, worsened since the last evaluation?	3	Social withdrawal
4	Have you experienced fear, suspiciousness, or other uneasy feelings while being around other people since the last evaluation?	4	Deterioration in daily activities and functioning
5	Have you experienced increased restlessness, agitation, or irritability since the last evaluation?	5	Deterioration in personal hygiene
6	Have you noticed that something unusual or strange is happening around you since the last evaluation?	6	Loss of initiative, motivation
7	Have you experienced loss of energy or interest since the last evaluation?	7	Eccentric thought content, marked preoccupation with strange ideas
8	Has your capability to cope with everyday problems worsened since the last evaluation?	8	Marked poverty of speech and content of thoughts
9	Have you experienced hearing other people's voices even when nobody was around since the last evaluation?	9	Irritability, restlessness, agitation, aggressivity
10	Have you noticed any other of your individual early warning signs since the last evaluation?	10	Have you noticed any other individual early warning signs since the last evaluation?

**Fig. 1.** Study flowchart.

criteria can be seen in Fig. 1. The data set that entered analysis consisted of the SMS history of 61 hospitalizations from 51 patients (Table 2) and 31 family members (family member-reported history was available for 35 hospitalizations). Nine patients experienced multiple hospitalizations: eight patients were hospitalized twice and one was hospitalized three times. The data set consisted of 1283 patient SMSs and 722 family member SMSs. The mean duration

of pre-hospitalization follow up was 124 days (median = 140 days, SD = 27 days).

2.5. Data analysis

Data handling and exploratory data analysis was performed in Matlab (Matlab 2012b, The MathWorks, Inc., Natick, Massachusetts, USA) and R software (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <https://www.R-project.org/>). The latter was also used for the bootstrap tests and generalized linear models.

2.5.1. Analysis of EWSQ inner structure

We used principal component analysis (PCA) [5] to analyze the structure of the EWSQ. PCA finds orthogonal components (linear combinations of the original items) that explain the highest possible proportion of the variance in data. Exploration of the variance accounted for by each principal component and the components' influence on the questionnaire items provides information about underlying variables and their relationship to particular items.

PCA showed only one dominant component, which accounted for 66% of the overall variance in EWS scores, to which all of the subscores contributed similarly. None of the remaining nine principal components accounted for more than 7% of variance explained in EWS scores. Based on these results, we decided to include the sum of all EWSQ item scores in our data set.

Please cite this article in press as: F. Spaniel, et al., Relapse in schizophrenia: Definitively not a bolt from the blue, *Neurosci. Lett.* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2016.04.044>

The sum score was used as the main indicator of change in patient state in the analysis of prodromal onset time point and was analyzed together with individual EWSQ items in all remaining analyses.

2.5.2. Detection of prodromal onset time point

To identify the earliest point at which an increase in specific EWSQ parameters was detectable we used a one-sided test with a non-parametric bootstrap. The sample mean for each parameter was compared with the mean of the bootstrap distribution obtained by multiple random temporal resampling of the preceding time series.

To control for bias due to multiple comparisons (testing for increases at multiple points before hospitalization) we used a sequential testing strategy. A difference in a parameter at a given time point was considered significant if and only if the elementary tests for this and all subsequent time points were significant at the 5% level. This approach controlled the familywise error rate in the strong sense at the predefined level of 5%, as amounted to a closed testing procedure [23].

2.5.3. Analysis of inter-subject differences in prodrome dynamics

After identifying a robust mean onset time for prodrome at the group level using the procedure described above we investigated the dynamics of prodromal changes and inter-subject variability in prodrome using a general linearized mixed effects model [25]. Owing to the nature of the data we used a negative binomial regression analysis model (see details in the Supplementary material). An exponential progression in symptoms after onset was assumed, with variable baseline and progression parameters. The component of changes in EWSQ scores that was common to all subjects was thus modeled as fixed effects; whereas the component that varied between subjects (baseline level of symptoms, rate of symptom progression) was captured as random effects.

2.5.4. Analysis of the temporal dynamics of prodrome

Visual inspection of weekly means for individual EWSQ parameters indicated a steady, continuous increase long before hospitalization. To exclude the possibility that the occurrence of this pattern of a long gradual increase in symptoms (GIP) just before hospitalization was due to chance we assessed the prevalence of such patterns in randomly temporally reshuffled data.

All pre-hospitalization data were analyzed in smoothed (moving three-week averages) weekly mean values for both EWSQ sum score and item scores. In the bootstrap testing procedure duration of the GIP was compared with the distribution of pre-hospitalization GIPs in a simulated population generated by randomly shifting each subject's history, computing weekly averages and smoothing the result. A positive result on this test would indicate that the length of the observed GIP is exceptional, given the natural properties of the data.

3. Results

3.1. Detection of prodromal onset time point

A bootstrap test on 10,000 resamples revealed that there was a change in patients' EWSQ sum scores 5 weeks before hospitalization. The observed mean of sum scores and the 95th percentile of the null hypothesis distribution are shown in Fig. 2. Estimated change points for all parameters are presented in Table 3A.

3.2. Analysis of inter-subject differences in prodrome dynamics

Owing to very high variability in individual EWSQ item scores, the generalized linear mixed effects model was only applied to sum

Table 3
Results of the prodromal onset time point detection bootstrap (A—maximum length of pre-relapse increase in symptoms) and the temporal dynamics of prodrome bootstrap analysis (B—length of gradual increase pattern, points at which the increase in symptoms was significant are marked with an asterisk).

PATIENT	SUM									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Sleep										
Food										
(A) onset time (wks. to relapse)	3	2	4	6	5	2	5	5	2	5
(B) dynamics (GIP length in wks.)	6*	5*	6*	2	8*	2	5*	8*	9*	8*
Social withdrawal										
Changes in behavior										
(A) onset time (wks. to relapse)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
(B) dynamics (GIP length in wks.)	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1
Hygiene										
Coping with daily chores										
(A) onset time (wks. to relapse)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
(B) dynamics (GIP length in wks.)	1	1	1	1	1	6*	4*	4*	9*	8*
Paranoia										
Restlessness										
Loss of interest										
Cop ing with daily chores										
Poverty of speech										
Restlessness										
Individual symptoms										
Voices										
Individual symptoms										
PATIENT	SUM									
FAMILY MEMBER	SUM									

Please cite this article in press as: F. Spaniel, et al., Relapse in schizophrenia: Definitively not a bolt from the blue, Neurosci. Lett. (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2016.04.044>

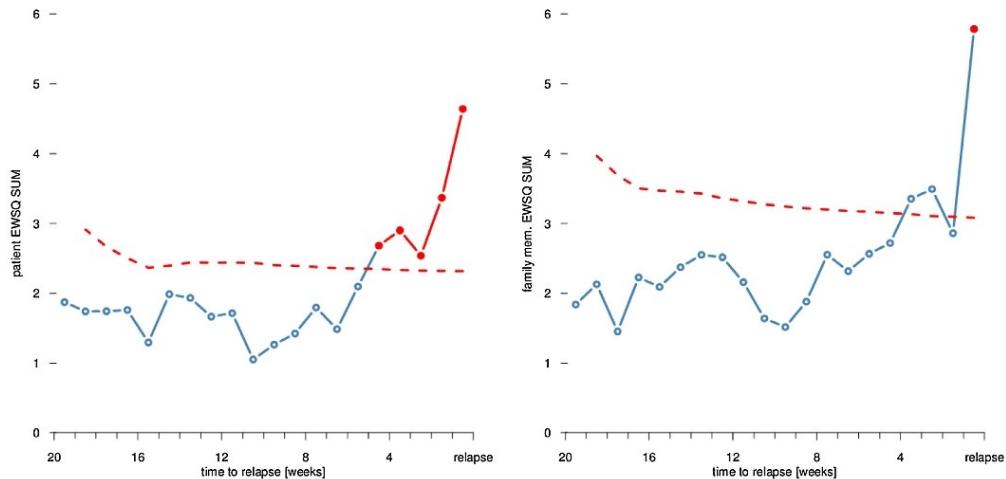


Fig. 2. Simple visualization of prodromal onset time point detection results for mean EWSQ sum score for patients (left) and family members (right). The solid line represents weekly population mean (significant region in red), the dashed line indicates the 95th percentile of the resampled bootstrap population means.

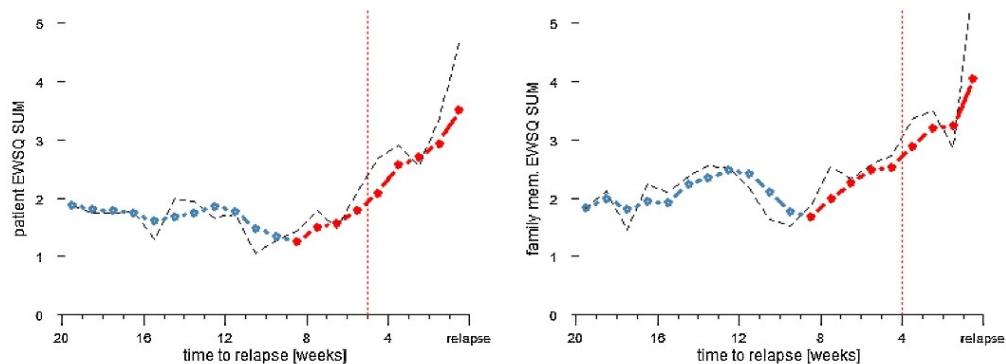


Fig. 3. Trend in mean EWSQ sum score in the real population (solid blue line). The GIP segment is marked in red in patient (left) and family reports (right), respectively. The start of last rising segment in the bootstrap (B) null distribution that exceeds the upper 95% confidence boundary is shown as a dotted vertical line. Unsmoothed weekly means are shown with a black dashed line.

score. In family reports there was a very short period between prodrome onset and hospitalization (1 week) and so further modeling was limited to patient-reported data. The results for the mixed-effects model can be divided into two main components: (i) the fixed effects, corresponding to the population mean trend and (ii) the random effects, corresponding to the additional between-subject variability.

The fixed effects in our model predicted exponential growth after the change point given by the weekly multiplication factor 1.143 ($p=0.0005$, bootstrap with $N=50000$). In other words, after the estimated break point (5 weeks before relapse—see previous subsection for details) the patient-reported EWSQ sum score increases by approximately 14% every week. Over the five-week prodromal period this amounts to a roughly twofold increase in population mean response ($1.143^5 = 1.951$).

Both random effects in the model proved significant ($p<0.00002$). This provides strong evidence that there are

individual differences in baseline symptoms and in the rate at which symptoms worsen after the break point.

Although there was significant inter-subject variability in both the baseline symptom level and progression speed, in the majority of re-hospitalizations (50 out of 61 cases) the model estimated a steady increase in symptoms after the break point.

3.3. Analysis of the temporal dynamics of prodrome

The bootstrap analysis performed on 10,000 resamples revealed a GIP which began 8 weeks before relapse in the smoothed data for patient- and family-reported EWSQ sum scores (Fig. 3). The same steady increase pattern (the duration varied between 1 and 9 weeks) was detected in most of the individual items (Table 3B).

Please cite this article in press as: F. Spaniel, et al., Relapse in schizophrenia: Definitively not a bolt from the blue, *Neurosci. Lett.* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2016.04.044>

4. Discussion

We analyzed the dynamics of EWSQ with respect to 61 schizophrenic relapses in hospitalization on the basis of weekly patient and family reports delivered via a telemedicine system. We sought to determine the earliest time point at which subjective signs of prodrome can be robustly detected at a group level. We also attempted to describe the dynamics of prodrome and the inter-individual variability in prodrome.

On population level, an increase in patient-reported EWSQ sum score was detected as early as 5 weeks before hospitalization. This finding is in line with previous prospective studies reporting an average four-week detectable prodrome in schizophrenia [2,7,16,22,30].

Our subsequent analysis showed significant inter-subject variability in prodrome with most, but not all, relapses being preceded by an increase in EWSQ sum score.

Further visual inspection of the mean EWSQ subscore trajectories revealed that prodrome appears to start much earlier than our initial analysis indicated. In particular, the plot of mean EWSQ sum scores shows an almost monotonic increase in symptoms, starting 10 weeks before hospitalization. This was preceded by a small dip in symptom scores, which may be why the longer prodrome was not identified in the statistical analysis as this effectively compared the EWSQ score at a given time point with all previous values, not just the immediately preceding time point.

To quantify this observation we conservatively smoothed the data, using a three-week moving average to remove noise-related fluctuations. This revealed gradual, monotonic increase 8 weeks before relapse. The duration of the pre-hospitalization GIP was shown to be statistically significant by a nonparametric bootstrap testing procedure (Table 3B, Fig. 3).

Our results suggest that at population level the pathophysiological processes presumed to underlie overt relapse may be reflected in signs and symptoms over a much longer period than was previously thought.

The GIP seen for the whole group became even more pronounced when EWSQ items were considered separately (Table 3B). This finding may be useful in the development of novel preventive strategies for schizophrenia as three out of the ten items in the patient version of EWSQ are suitable for continuous objective monitoring. Item no. 3 (worsening in concentration, e.g. inability to read a longer text, problem remembering long texts or following the plot of a film or a TV show, problems following conversations among groups of people) seems particularly promising in this respect. The steady, incremental loss of concentration emerged 6 weeks before relapse in our sample (Table 3, also Supplementary A). Further studies to assess the predictive utility of this particular cognitive measure are warranted. It should be noted that use of mobile phone-administered assessment tools is growing area and is technically, financially and practically feasible [17]; this method of data capture may therefore be suitable for transmitting data about longitudinal changes in cognition.

Similarly, a significant and sustained GIP was observed in item no. 5, 'restlessness' (increased compulsion to walk up and down; inability to stay in one place; feelings of inner tension without any obvious cause) and item no. 1 'sleep disturbance' (insomnia; frequent awakening during the night; early morning awakening, difficulty falling asleep). The GIP was started 8 and 6 weeks before relapse for item no.s 5 and 1, respectively. These variables could potentially be tracked using wearable actigraphic sensing systems combined with remote data capture solutions capable of almost real-time analysis of motor behavior and sleep/wake cycle disturbances. Such objective approaches are promising means of extending the prodromal time window during which preventive treatment may be initiated perhaps much further than is possi-

ble using psychiatrists', patients' or family members' subjective assessments.

Generally, our findings suggest that there is a continuous and—in contrast to previous reports—protracted period during which the pathophysiological processes presumed to precede relapse are reflected in subjective changes in cognitive, emotional and behavioral indicators that represent the bulk of current early warning signs. Presynaptic hyperdopaminergia is the most commonly reported final common pathway in episodes of psychosis [13,14] and thus represents a candidate underlying mechanism for these changes; in fact levels of catecholamines and their metabolites can be used to predict symptom exacerbation [9,18,31,32]. Overactivity of the dopaminergic system is related to early signs including sleep disturbance [24] and agitation [6]. Elevated dopamine synthesis capacity is clearly related to the occurrence of prodromal symptoms in ultra-high risk clinical subjects who go on to develop a psychotic disorder [6,15]. Taken together this evidence supports the view that early warning signs preceding relapse are related to neurochemical abnormalities.

Our results must be understood in the context of the methodological limitations stemming from the fact that the EWSQ only quantifies deterioration in a given parameter relative to the baseline from the previous week and both improvements and lack of change are coded as a zero score. EWSQ thus provides only asymmetrical information about changes in clinical status. For this reason we can not reconstruct exact time courses for the development of prodromal signs. The GIP before relapse seen in the sample as a whole should be interpreted merely as continuous period of increased density of deteriorations measured by using EWSQ in subjects with schizophrenia.

5. Conclusions

In summary, despite the relatively small sample size, our findings suggest that prodrome may occur over a much longer period than previously reported, and that during this period development of underlying pathophysiological abnormalities which ultimately produce a schizophrenic relapse may be reflected in EWS.

Using patient's subjective reports we were able to retrospectively detect, at group level, the onset of a period of continuous change in EWS as early as two months before relapse.

Continuous monitoring of objective indicators or biomarkers one might achieve even better early detection of impending relapse and hence be able to offer more effective early intervention. Improved understanding of the dynamics of EWS and the phenomenology of prodromal biomarkers may open up new opportunities for developing innovative, personalized, technology-driven tools for continuous monitoring and consequently better relapse prevention strategies in psychotic disorders.

Acknowledgement

This study was supported by grant IGA NT/14387-3, Ministry of Health, Czech Republic.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2016.04.044>.

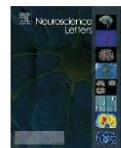
References

- [1] N.C. Andreasen, D.W. Liu, S. Ziebell, A. Vora, B.C. Ho, Relapse duration, treatment intensity, and brain tissue loss in schizophrenia: a prospective longitudinal MRI study, *Am. J. Psychiatry* 170 (2013) 609–615.

- [2] M. Birchwood, J. Smith, F. Macmillan, B. Hogg, R. Prasad, C. Harvey, S. Bering, Predicting relapse in schizophrenia—the development and implementation of an early signs monitoring-system using patients and families as observers, a preliminary investigation, *Psychol. Med.* 19 (1989) 649–656.
- [3] M. Birchwood, E. Spencer, Early intervention in psychotic relapse, *Clin. Psychol. Rev.* 21 (2001) 1211–1226.
- [4] W. Cahn, M. Rais, F.P. Stigter, N.E.M. van Haren, E. Caspers, H.E.H. Pol, Z. Xu, H.G. Schnack, R.S. Kahn, Psychosis and brain volume changes during the first five years of schizophrenia, *Eur. Neuropsychopharmacol.* 19 (2009) 147–151.
- [5] R.N. Carey, S. Wold, J.O. Westgard, Principal component analysis—alternative to referee methods in method comparison studies, *Anal. Chem.* 47 (1975) 1824–1829.
- [6] A. Egerton, C.A. Chaddock, T.T. Winton-Brown, M.A.P. Bloomfield, S. Bhattacharyya, P. Allen, P.K. McGuire, O.D. Howes, Presynaptic striatal dopamine dysfunction in people at ultra-high risk for psychosis: findings in a second cohort, *Biol. Psychiatry* 74 (2013) 106–112.
- [7] W. Gaebel, U. Frick, W. Kopcke, M. Linden, P. Müller, F. Müllerspahn, A. Pietzcker, J. Teigerl, Early neuroleptic intervention in schizophrenia—are prodromal symptoms valid predictors of relapse, *Br. J. Psychiatry* 163 (1993) 8–12.
- [8] W. Gaebel, M. Riesbeck, T. Wobrock, Schizophrenia guidelines across the world: a selective review and comparison, *Int. Rev. Psychiatry* 23 (2011) 379–387.
- [9] M.W. Gilbertson, J.K. Yao, D.P. Vankammen, Memory and plasma Hva changes in schizophrenia—are they episode markers, *Biol. Psychiatry* 35 (1994) 203–206.
- [10] G. Harrison, K. Hopper, T. Craig, E. Laska, C. Siegel, J. Wandering, K.C. Dube, K. Ganey, R. Giel, W. An der Heiden, S.K. Holmberg, A. Janca, P.W.H. Lee, C.A. Leon, S. Malhotra, A.J. Marsella, Y. Nakane, N. Sartorius, Y. Shen, C. Skoda, R. Thara, S.J. Tsirkin, V.K. Varma, D. Walsh, D. Wiersma, Recovery from psychotic illness: a 15-and 25-year international follow-up study, *Br. J. Psychiatry* 178 (2001) 506–517.
- [11] Y. Henni, Prodromal symptoms of relapse in schizophrenic outpatients—retrospective and prospective-study, *Jpn. J. Psychiatry Neurol.* 47 (1993) 753–775.
- [12] M.I. Herz, C. Melville, Relapse in schizophrenia, *Am. J. Psychiatry* 137 (1980) 801–805.
- [13] O.D. Howes, J. Kambeitz, E. King, D. Stahl, M. Slifstein, A. Abi-Dargham, S. Kapur, The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment, *Arch. Gen. Psychiatry* 69 (2012) 776–786.
- [14] O.D. Howes, S. Kapur, The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III—the final common pathway, *Schizophr. Bull.* 35 (2009) 549–562.
- [15] O.D. Howes, A.J. Montgomery, M.C. Asselin, R.M. Murray, I. Valli, P. Tabraham, E. Bramon-Bosch, L. Valmaggia, L. Johns, M. Broome, P.K. McGuire, P.M. Grasby, Elevated striatal dopamine function linked to prodromal signs of schizophrenia, *Arch. Gen. Psychiatry* 66 (2009) 13–20.
- [16] P. Jorgensen, Early signs of psychotic relapse in schizophrenia, *Br. J. Psychiatry* 172 (1998) 327–330.
- [17] K. Kallander, J.K. Tibenderana, O.J. Akpogheneta, D.L. Strachan, Z. Hill, A.H.A. ten Asbroek, L. Conte, B.R. Kirkwood, S.R. Meek, Mobile health (mHealth) approaches and lessons for increased performance and retention of community health workers in low- and middle-income countries: a review, *J. Med. Internet Res.* 15 (2013).
- [18] M.E. Kelley, J.K. Yao, D.P. van Kammen, Plasma catecholamine metabolites as markers for psychosis and antipsychotic response in schizophrenia, *Neuropsychopharmacology* 19 (1999) 603–611.
- [19] H. Komatsu, Y. Sekine, N. Okamura, N. Kanahara, K. Okita, S. Matsubara, T. Hirata, T. Komiya, H. Watabane, Y. Minabe, M. Iyo, Effectiveness of Information Technology Aided Relapse Prevention Program in Schizophrenia excluding the effect of user adherence: a randomized controlled trial, *Schizophr. Res.* 150 (2013) 240–244.
- [20] S. Leucht, M. Tardy, K. Komossa, S. Heres, W. Kissling, G. Salanti, J.M. Davis, Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis, *Lancet* 379 (2012) 2063–2071.
- [21] J.A. Lieberman, A.B. Koreen, M. Chakos, B. Sheitman, M. Woerner, J.M.J. Alvir, R. Bilder, Factors influencing treatment response and outcome of first-episode schizophrenia: implications for understanding the pathophysiology of schizophrenia, *J. Clin. Psychiatry* 57 (1996) 5–9.
- [22] A.K. Malla, R.M.G. Norman, Prodromal symptoms in schizophrenia, *Br. J. Psychiatry* 164 (1994) 487–493.
- [23] R. Marcus, E. Peritz, K.R. Gabriel, Closed testing procedures with special reference to ordered analysis of variance, *Biometrika* 63 (1976) 655–660.
- [24] J.M. Monti, D. Monti, Sleep in schizophrenia patients and the effects of antipsychotic drugs, *Sleep Med. Rev.* 8 (2004) 133–148.
- [25] R.A. Rigby, D.M. Stasinopoulos, Generalized additive models for location, scale and shape, *J. R. Stat. Soc. C Appl.* 54 (2005) 507–544.
- [26] M. Shepherd, D. Watt, I. Falloon, N. Smeeton, The natural-history of schizophrenia—a 5-year follow-up-study of outcome and prediction in a representative sample of schizophrenics, *Psychol. Med.* (1989) 1–46.
- [27] F. Spaniel, J. Hrdlicka, T. Novak, J. Kozeny, C. Hoschl, P. Mohr, L.B. Motlova, Effectiveness of the Information Technology-Aided Program of Relapse Prevention in Schizophrenia (ITAREPS): a randomized controlled, double-blind study, *J. Psychiatr. Pract.* 18 (2012) 269–280.
- [28] F. Spaniel, P. Vohldka, J. Kozeny, T. Novak, J. Hrdlicka, L. Motlova, J. Cermak, C. Hoschl, The Information Technology Aided Relapse Prevention Program in Schizophrenia: an extension of a mirror-design follow-up, *Int. J. Clin. Pract.* 62 (2008) 1943–1946.
- [29] K.L. Subotnik, K.H. Nuechterlein, Prodromal signs and symptoms of schizophrenic relapse, *J. Abnorm. Psychol.* 97 (1988) 405–412.
- [30] N. Tarrier, C. Barrowclough, J.S. Bamrah, Prodromal signs of relapse in schizophrenia, *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 26 (1991) 157–161.
- [31] D.P. Vankammen, H. Agren, J.K. Yao, D.T. O'Connor, J. Gurkis, J.L. Peters, Noradrenergic activity and prediction of psychotic relapse following haloperidol withdrawal in schizophrenia, *Am. J. Psychiatry* 151 (1994) 379–384.
- [32] D.P. Vankammen, J. Peters, W.B. Vankammen, A. Nugent, K.L. Goetz, J. Yao, M. Linnoila, Csf norepinephrine in schizophrenia is elevated prior to relapse after haloperidol withdrawal, *Biol. Psychiatry* 26 (1989) 176–188.
- [33] D. Wiersma, F.J. Nienhuis, C.J. Slooff, R. Giel, Natural course of schizophrenic disorders: a 15-year followup of a Dutch incidence cohort, *Schizophr. Bull.* 24 (1998) 75–85.

Please cite this article in press as: F. Spaniel, et al., Relapse in schizophrenia: Definitively not a bolt from the blue, *Neurosci. Lett.* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2016.04.044>

11.3 Příloha 3



The effect of low-frequency rTMS on auditory hallucinations, EEG source localization and functional connectivity in schizophrenia

Natalie Gomerova ^{a,b,*}, Martin Brunovsky ^{a,b}, Monika Klirova ^{a,b}, Tomas Novak ^{a,b},
Yuliya Zaytseva ^{a,b}, Jana Koprová ^{a,b}, Anna Bravermanova ^a, Jiri Horacek ^{a,b}

^a National Institute of Mental Health, Czech Republic

^b Third Medical Faculty of Charles University, Prague, Czech Republic

ARTICLE INFO

Keywords:
Low-frequency rTMS
Schizophrenia
Auditory hallucinations
EEG
LORETA
Functional connectivity
Source localization
Lagged phase synchronization

ABSTRACT

Background: Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (LF-rTMS) diminishes auditory hallucinations (AHs). The aims of our study were a) to assess the efficacy of LF-rTMS in a randomized, sham-controlled double-blind alignment, b) to identify the electrophysiological changes accompanying the LF-rTMS, and c) to identify the influence of LF-rTMS on brain functional connectivity (FC).

Methods: Nineteen schizophrenia patients with antipsychotic-resistant AHs were randomized to either active ($n = 10$) or sham ($n = 9$) LF-rTMS administered over the left temporo-parietal region for ten days. The clinical effect was assessed by the Auditory Hallucination Rating Scale (AHSRS). The localization of the differences in electrical activity was identified by standardized low resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA) and FC was measured by lagged phase synchronization.

Results: AHSRS scores were significantly improved for patients receiving active rTMS compared to the sham (median reduction: 40 % vs 12 %; $p = 0.01$). sLORETA revealed a decrease of alpha-2, beta-1, 2 bands in the left hemisphere in the active group. Active rTMS led to a decrease of the lagged phase connectivity in beta bands originating in areas close to the site of stimulation, and to a prevailing increase of alpha-2 FC. No significant differences in current density or FC were observed in the sham group.

Limitations: Limitations to our study included the small group sizes, and the disability of LORETA to assess subcortical neuronal activity.

Conclusions: LF-rTMS attenuated AHs and induced a decrease of higher frequency bands on the left hemisphere. The FC changes support the assumption that LF-rTMS is linked to the modulation of cortico-cortical coupling.

1. Introduction

During the course of schizophrenia about 75% of patients experience auditory hallucinations (AHs) and a significant proportion of them suffer from persistent AHs which are refractory to the antipsychotic treatment [33]. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) provides an unprecedented opportunity to promote facilitative or inhibitory changes in cortical activity which outlast the stimulation period and spread across neuronal circuits [16]. A pioneering report on the clinical efficacy of 1 Hz rTMS targeted on the left temporo-parietal cortex (TPC) in the treatment of pharmacoresistant AHs in schizophrenia [12] has stimulated further research.

The low-frequency (≤ 1 Hz) rTMS (LF-rTMS) can produce sustained reductions in excitability of the cortical region directly stimulated

[3,18], possibly via a mechanism analogous to long-term depression [15]. The hyperactivation in the superior temporal gyrus (STG) and Heschl's gyrus, predominantly in the left hemisphere, during the experience of AHs has been most frequently detected [2]. Less consistently, activations accompanying the AHs have been found in other regions, such as Broca's area, the basal ganglia, medial temporal regions [2,27], and in right inferior frontal area [50]. Thus, LF-rTMS applied to hyperactive left TPC involved in AHs for a sufficiently long time could modify the cortical activity and thereby alleviate the hallucinations. This assumption is supported by our previous study in which we found that two-week LF-rTMS decreased the metabolism measured by ^{18}F -deoxyglucose positron emission tomography ($^{18}\text{FDG PET}$) in the left STG with a concomitant decrease of electric current densities for the beta EEG frequency bands [16].

* Corresponding author at: National Institute of Mental Health, Topolová 748, 250 67 Klecany, EU, Czech Republic.
E-mail address: natalie.gomerova@vfn.cz (N. Gomerova).

Several meta-analyses [1,8,9,24,49,54,61] have indicated the superiority of active 1 Hz rTMS targeted on the left TPC compared to the inactive rTMS, with an effect size ranging from $d = 0.44$ to 1.04 . However, a duration of the clinical effect is limited and no longer significant at one month of follow-up [49]. Currently, two strategies how to strengthen the clinical effect of rTMS are studied. The novel methods of rTMS such as continuous theta-burst stimulation (cTBS) have been investigated but did not yet produce strong evidence for the cTBS effectiveness to alleviate AVHs [48]. The precise rTMS-coil neuro-navigation according to brain activity (or metabolism) could improve the clinical effect as documented for ^{18}FDG PET neuronavigated LF-rTMS [26]. However, the perquisite is our better understanding of both the neuronal substrate of AHs and the mechanism of the clinical effect of rTMS.

Our study was aimed at answering three questions related to the neurobiology of rTMS in AHs treatment. Firstly, we evaluated the therapeutic efficacy of LF-rTMS in a randomized, parallel-group, sham-controlled alignment. Secondly, in order to identify the regional electrophysiological correlates of AH and LF-rTMS treatment, EEG data were analysed by standardized low resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA). This method combines the high time resolution of the EEG with a source localization of brain electrical activity (current density) [39]. Previous studies have reported a high spatial correspondence of this EEG source localization method with functional magnetic resonance imaging [30] and PET [16,36]. The effect of rTMS is not limited to the cortical regions underlying the rTMS coil because it also induces long-range changes in the neuronal networks interconnected with the site of stimulation. Thus thirdly, we identified the influence of LF-rTMS on functional connectivity (FC). The traditional EEG connectivity measures like phase synchronization and coherence are artificially high because of volume conduction and low spatial resolution. The novel eLORETA connectivity approach deals with this problem by decomposing these measures into instantaneous and lagged components, with the lagged part having an almost pure physiological origin enabling a proper estimation of dynamic FC [40]. Furthermore, it can be applied to filtered data, thus giving a frequency decomposition allowing the evaluation of connectivity for specific EEG bands having a different origin and physiological role. The eLORETA nonlinear connectivity lagged phase synchronization measure has been successfully applied in schizophrenia research [5,31].

We assumed that the active rTMS will be more effective in the treatment of AHs compared to the sham stimulation, while this improvement would be accompanied by reduced activity in the faster bands (in particular beta power) with a consequent inhibitory effect on FC evaluated by lagged phase synchronization.

2. Methods

2.1. Sample

Nineteen right-handed patients were involved in the study (8 females) with a median age of 34 (IQR 26–40) and a median duration of schizophrenia of 108 (IQR 42–156) months. All patients met the diagnostic criteria for schizophrenia according to the DSM IV (APA, 1994). The main inclusion criteria were medication-resistant AHs for at least two adequate antipsychotic trials (at least one with atypical antipsychotics), and at least 5 episodes of AHs per day during the past month [13]. All patients were on stable regimens of antipsychotics for at least 6 weeks before enrolment. The standard physical examination, medical history evaluation, biochemistry test, ECG, and EEG were performed to exclude medical illness, and drug or alcohol abuse. The investigation was carried out in accordance with the latest version of the Declaration of Helsinki, written informed consent was obtained from all subjects and the local ethics committee approved the study.

2.2. Study protocol

The study was designed as a single-site, randomized, double-blind, parallel-group, sham-control study lasting two weeks. The successively enrolled patients were randomly assigned to either active LF-rTMS or sham rTMS. EEG records were collected within three days before the first stimulation and within three days after the last rTMS. All patients were maintained on their stable baseline antipsychotic medication throughout the duration of the study. The patients, raters, and EEG personnel were blind to the treatment assignment but the clinician administering the rTMS was aware of the treatment group.

2.3. Stimulation procedure

In our study 0.9 Hz of LF-rTMS at 100 % of motor threshold was administered over the left temporo-parietal region defined as the midway between the T3 and P3 sites according to the international 10/20 EEG electrode system [12,13,16]. The frequency of 0.9 Hz (instead of 1 Hz) was chosen to ensure the inhibitory effect. Stimulation of 1 Hz exerts a moderate inter-individual variability even with an increase in excitability [29] but the inhibitory effect of 0.9 Hz rTMS on cortical metabolism and connectivity has been clearly documented [16,19]. Motor threshold was assessed as the lowest strength of TMS needed to elicit 5 or more electromyographic (Neurosign 400) responses $\geq 50\ \mu\text{V}$ within ten trials. Sham stimulation was applied with the parameters identical to those for the active rTMS but with the coil angled away from the scalp at 90° . This approach showed the lowest placebo effect size comparing with sham or 45° angled coil [8]. A Magstim Super Rapid stimulator (Magstim, Whitland, UK) with an air-cooled, figure of eight 70-mm coil was used for 22 min daily for 10 consecutive working days with a total number of 12,000 pulses in the study.

2.4. Psychometric measurement

The psychometric assessments were conducted at the baseline (on the morning before the first stimulation) and after the first and second week of rTMS. The clinical effect was assessed by the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) [23] and the 7-items Auditory Hallucination rating scale (AHRs) [13] by a rater blind to the treatment condition.

2.5. EEG apparatus and recording

The 21 surface electrodes were placed according to the international 10/20 system, with all electrode impedances kept below $5\ \text{k}\Omega$. We used the BrainScope amplifier system (Unimedis, Prague), with the reference electrode situated between the Fz and Cz electrodes in the midline. The EEG was recorded with the patients in a semi recumbent position, with their eyes closed in a sound-attenuated room. During the recording, the subjects were kept alert; as soon as patterns of drowsiness appeared in the EEG, the subjects were aroused by acoustic stimuli. The data, 10 min in duration, were collected with an on-line computer system. All signals were sampled at a frequency of 250 Hz with 0.5–70 Hz filters.

2.6. Data reduction and sLORETA current density analysis

Before analysis, artifact detection was performed visually and also by means of the Neuroguide-2.4.6 software (Applied Neuroscience Inc., FL) to remove all EEG segments containing obvious eye and head movements or muscle artifacts. Split-half reliability and test-retest reliability tests were conducted and only EEG segments with $> 90\%$ reliability were then entered into the spectral analyses. After re-computation to an average reference, spectral analysis was performed for sixty seconds of artifact-free data. Data were digitally filtered into the following frequency bands: delta (1.5–6 Hz), theta (6.5–8 Hz), alpha-1 (8.5–10 Hz), alpha-2 (10.5–12 Hz), beta-1 (12.5–18 Hz), beta-2 (18.5–21 Hz) and

3.3. The qEEG correlates of acoustic hallucinations

The baseline AHRS and sLORETA current source densities in the whole group ($N = 19$) were used to identify the electrophysiological correlates of acoustic hallucinations. We found a significant positive association for the alpha-2 band in two clusters on the left side. The larger one covered the fronto-temporo-parietal region (Fig. 1) overlapping the cortical projection of rTMS (voxels = 86, $r = 0.69$, $p \leq 0.05$). Interestingly, the alpha-2 current density within this region decreased in 8 out of 9 of the patients for the active treatment but in the sham group we did not detect any systematic effect (4 decreased, 5 increased). The second significant cluster was identified within the left superior parietal region (Fig. 1, voxels = 7, $r = 0.69$, $p \leq 0.05$). We did not detect any significant correlation between the baseline AHRS and other EEG bands.

3.4. Effect of rTMS on regional electric current densities (sLORETA)

After two weeks of active LF-rTMS, SnPM analysis of sLORETA revealed a decrease of oscillations ranging from 10.5 to 21 Hz localized in the left hemisphere.

The most prominent findings were detected in the beta-1 band showing a significant current density decrease in the left frontal, temporal pole and limbic cortices with the maximum ($t_{\max} = -6.98$, $xyz = -40, 20, 5$) localized over the left inferior frontal gyrus and insula.

In the beta-2 band, we found a significant decrease in the left frontal, parietal, limbic and temporal cortices and the local maximum ($t_{\max} = -3.55$, $xyz = -35, -5, 20$) was identified over the left insula and the

parahippocampal gyrus.

The decrease in alpha-2 power affected mainly the left temporal, frontal and limbic regions with the maximum ($t_{\max} = -3.40$, $xyz = -60, -15, -30$) in the left superficial temporal gyri and the fusiform gyrus.

The changes in low frequency bands (theta, delta) did not reach the statistical significance of $p \leq 0.05$ and the extent threshold required by the binomial test (Fig. 2 and Table 2).

No significant changes in current densities were observed in the sham group.

3.5. Effect of rTMS on functional connectivity (lagged phase synchronization)

LF-rTMS treatment modified the FC measured by lagged phase synchronization in the alpha-2, beta-1 and beta-2 bands. Active rTMS was followed by a decrease of lagged phase synchronization in the beta-1 (12 interhemispheric, 4 left and 6 right intrahemispheric connections) and the beta-2 (9 interhemispheric, 5 left and 5 right intrahemispheric connections) bands. Interestingly, the majority of interhemispheric connections affected during active rTMS originated in regions where changes in the current density distribution were identified (Fig. 3, supplementary Figures S1 and S2).

The active LF-rTMS led to a more complex pattern of connectivity change in the alpha-2 band with an increase in intrahemispheric connections. This effect was more pronounced on the side of stimulation than on the right (18 vs 7 connections). The increased connections on

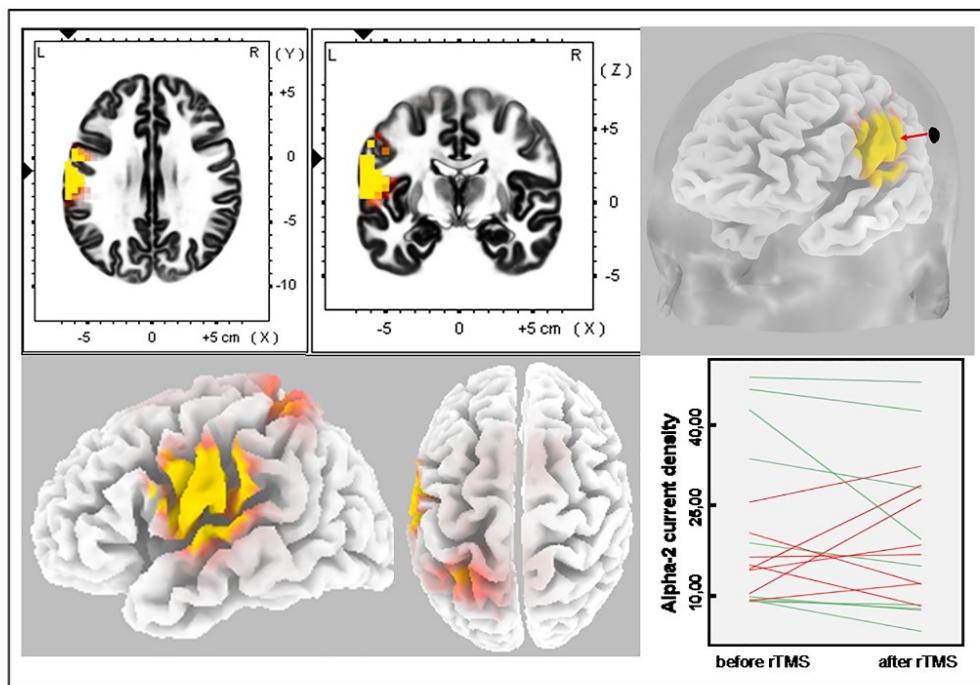


Fig. 1. Correlation between the intensity of acoustic hallucinations indicated by baseline total AHRS and current densities for alpha-2 band (10.5–12 Hz) for the whole sample ($N = 19$, $p \leq 0.05$). A significant correlation was identified for the left temporo-fronto-parietal (precentral, postcentral, inferior frontal and superior temporal gyrus, and inferior parietal lobule) and the superior parietal cortex (postcentral gyrus). The black dot on the upper right figure shows the scalp position of rTMS (BA 40) with propagation on the cortex (red arrow). The graph (lower right) displays the individual values of alpha-2 current densities for the projection area of rTMS (BA 40) before and after rTMS for the active (green) and sham (red) treatment groups.

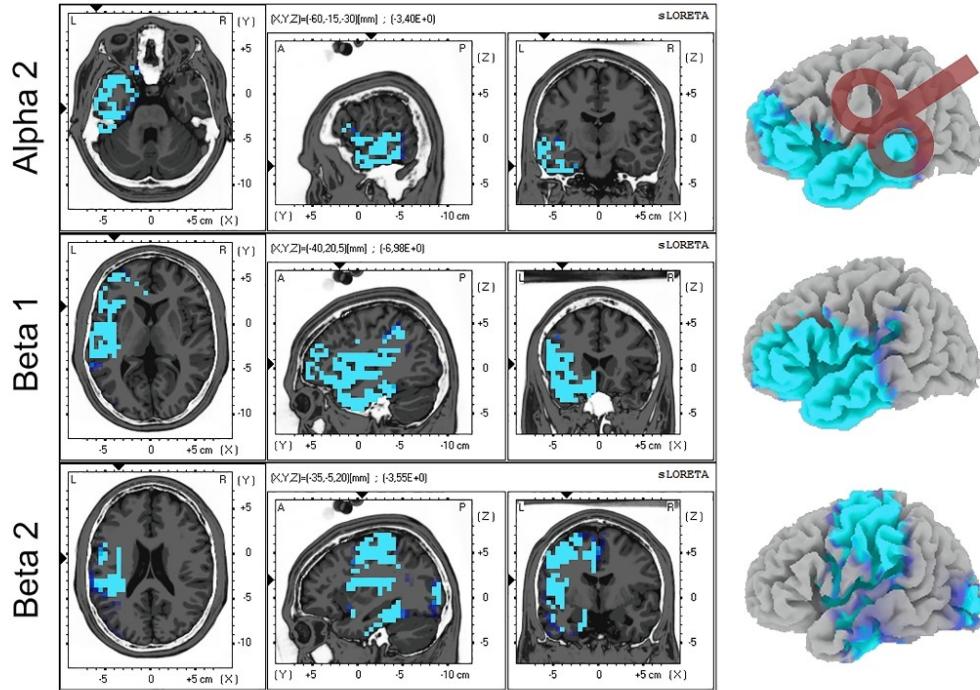


Fig. 2. The effect of two-week active rTMS on the current densities. sLORETA (paired *t*-test with corrected *p*-values < 0.05 and extent threshold of 341 voxels required by the binomial test) revealed a decrease (blue color) in current densities in the alpha 2, beta-1 and beta-2 bands on the left hemisphere. The coil position during the real rTMS is shown as a red figure. Note: x, y, z: the coordinates of the Talairach space for each maximum.

the left included the Wernicke's area lying under the rTMS coil projection (BA 39, 40), the primary and secondary auditory cortex (BA 41, 42), the Broca's area (BA 44, 45) and the temporal gyri (BA 20, 22). A decrease in alpha-2 intrahemispheric connections was found for three long pathways in the left hemisphere only connecting the subgenual cingulate with the posterior cortices (BA 17, 18, 19).

For interhemispheric connections in the alpha-2 band, there was again a more pronounced increase than decrease (16 vs 5 pairs of BAs). The increase was detected between the somatosensory (BA 1, 2, 3), insular (BA 13), cingulate (BA 23, 24 and 25), prefrontal (BA 10, 11, 47) and auditory (BA 41, 42) cortices (Fig. 3, supplementary Figure S3).

In the sham group, we did not find any lagged phase synchronization changes across any of the EEG bands.

4. Discussion

This is the first demonstration of EEG current density and lagged phase synchronization changes accompanying LF-rTMS treatment of AHs in patients with schizophrenia. Our results revealed three main findings. Firstly, we confirmed the clinical effect of LF-rTMS in AHs. Secondly, active LF-rTMS (but not sham) decreased the current densities in the alpha-2, beta-1, and beta-2 bands in the left fronto-temporo-parietal regions. Thirdly, active LF-rTMS was followed by a decrease in lagged phase synchronization in beta oscillations and by a prevailing increase in connectivity in the alpha-2 band.

Compared to the sham, active LF-rTMS applied to the left TPC significantly improved AHs as reflected by the AHS and PANSS-positive subscale. When we used the interval instead of ordinal scale

to quantify the standardized difference in the AHS change scores over the study period we detected an effect size (Cohen's *d*) of 0.93. This value lies closer to the upper pole of the effect sizes reported in the meta-analyses [1, 8, 9, 24, 49, 54, 61]. No other effects of LF-rTMS on total PANSS and PANSS-negative subscale suggests, congruently with previous reports, that LF-rTMS targeted at the TPC specifically relieves AHs [49].

Our sLORETA findings confirm the assumption that LF-rTMS applied for two weeks to the left TPC induces significant decreases in current source densities in faster bands almost exclusively on the left hemisphere. The most prominent reduction in beta-1 current densities (12.5–18 Hz) is consistent with the results of our previous observation [16]. This beta-1 attenuation can be considered complementary to the results of an EEG source imaging study that revealed significantly increased beta activity in left language-related areas in the treatment refractory AHs [28]. One LF-rTMS study, by contrast, did not detect any significant changes in the spectral EEG analysis of hallucinating patients treated [20]. However, this study was limited by the duration of the treatment period (5 days).

Beta oscillations represent the excitatory frequencies linked to glutamate/GABAergic activity [55, 59]. They are less susceptible to long conduction delays and are therefore involved in long-range coordination (and FC) of distributed neural activity [47, 58]. Beta-1 correlates positively with the brain metabolism [36] and its decrease detected in our sample is in line with the inhibitory effect of LF-rTMS. The beta-2 band has the highest linkage to gene variants for the GABA_A receptor compared to beta-1 and beta-3 [41]. Hence, the decrease in beta-2 in our sample may be caused by the interference between LF-rTMS and cortical

Table 2

Induced EEG changes for each frequency band after two weeks in the active rTMS group ($n = 9$). Paired t-tests were performed for log-transformed LORETA power.

	T_{\max}	x, y, z	BA (T_{\max})	L/R (N sig)	L/R (Brain region)
Delta	-2.40	-15, -35,	27	7/0	L / -
	1.90	0	-	-	- / -
Theta	-3.28	10, 45, 30	9	302/36	T > O > F > L > P / F
	2.60	50, -5, 55	6	0/16	- / -
Alpha 1	-1.30	-	-	-	- / -
	2.37	40, 20, 35	9	0/5	- / F
Alpha 2	-3.40 *	-60, -15,	20	672/0	T > F > L > SL / -
	1.43	-35	-	-	- / -
Beta 1	-6.98 *	-40, 20, 5	45	1,093/	T = F > L > SL > P / 30
	1.14	-	-	-	L > F
Beta 2	-3.55 *	-35, -5,	13	822/10	F > P > L > T > SL 20
	1.46	-	-	-	> O / L
Beta 3	-2.51	-40, -80,	19	143/0	O > T > SL / -
	1.67	10	-	-	- / -

Extreme t -values (T_{\max}) with Talairach coordinates (x, y, z) and Brodmann area (BA) are displayed. Negative t -values indicate decreases in a particular frequency band after active rTMS treatment compared with the baseline, positive values indicate increases. Next, the number of significant voxels (N sig out of 6,239 voxels) and distribution between hemispheres (L/R, left/right hemisphere) are given. The suprathreshold number of significant voxels (≥ 341) is in bold. Predominantly involved brain regions are presented and ordered according to the number of significant voxels in them (F, frontal lobe; T, temporal lobe; P, parietal lobe; O, occipital; L, limbic lobe, SL - sub-lobar). Significant findings reaching $T_{\max} = \pm 2.306$ ($p = 0.05$) and extend threshold for clusters consisting of ≥ 341 voxels are marked by **.

interneurons contributing to the generation of beta rhythm.

Our assumption that the clinical effect of LF-rTMS is at least in particular mediated by the inhibition of aberrant long-range connections (measured by beta connectivity) is in line with the previous report of positive correlation between AHs and the functional coupling of the inferior frontal auditory cortex [42]. Congruently, a diffusion tensor (DTI) studies documented that structural connectivity of intrahemispheric tracts connecting auditory areas is higher in patients with AHs [17,32,46]. Further DTI studies would clarify whether changes in white matter contribute to the LF-rTMS effect on long-range connections and to the clinical effect.

Current densities for the alpha-2 band also decreased during the active LF-rTMS period in the left temporo-frontal region. The cortical alpha rhythms are driven by both thalamic pacemakers and synergistic interactions within thalamo-cortical-thalamic reentrant networks modulated by cholinergic, serotonergic and glutamatergic afferents [38,44]. The alpha activity has been traditionally regarded as reflecting cortical inhibition but the recent data support a direct and active role of alpha in the cross-frequency phase synchrony coordinating the selection and maintenance of neuronal representations [38].

Schizophrenia has been characterized in general by diminished alpha by many studies [4] and these findings are seemingly contradictory to our results of alpha-2 inhibition during LF-rTMS. However, several studies have also documented an increase in alpha power [10,21]. These discrepancies could be attributed to the fact that alpha reduction has been described primarily in patients with negative symptoms and enlarged ventricles [22,51] and this subpopulation is different from our sample of acutely hallucinating patients. This assumption is in line with our previous sLORETA study showing an increase in alpha-1, 2 in the temporal cortex in acute drug-naïve schizophrenia patients [53]. Congruently, increased alpha was found to be a marker of a positive

response to the antipsychotic treatment [43].

Our observation that alpha-2 positively correlates with AHs is in line with findings indicating that alpha is greater during internally than externally directed attention in all perception modalities including auditory [7]. Hence, it is possible to speculate that the more intensive AHs are, the more demands on their inhibition are necessary for active inhibition quantified as alpha-2. The decrease of alpha-2 during active LF-rTMS in our study is complementary to previous rTMS-EEG studies documenting that acute [57] and chronic [35,56] rTMS applied at high frequency increase the alpha power.

LF-rTMS led to a general change in alpha-2 lagged phase synchronization with a prevailing increase of inter- and intrahemispheric connections. This finding corresponds with increased EEG alpha-coherences documented after LF-rTMS [6,25,52]. Conversely, HF-rTMS decreased coherence in this band [37,45].

The LF-rTMS facilitation of alpha-2 interhemispheric connectivity corresponds with a previous report comparing AHs and nonAHs patients with a control sample. The fast alpha EEG coherence was lower in both groups of patients on pairs of electrodes projected to the whole Wernicke's area compared to the controls and for STG it was further significantly reduced in the AH group compared to the nonAH and controls [11].

Together, our findings in the beta-1, -2 bands indicate that LF-rTMS inhibits both the local excitatory cortical activity and the long-range brain connections provided by beta rhythms. The decrease of alpha-2 current densities could be mediated by the inference of LF-rTMS with local or distant alpha generators, but it could also result from less demand on tonic inhibition of the overactive acoustic cortex during the alleviation of AHs. The prevailing increase of FC in alpha-2 could indicate the restored role of the subcortical alpha generators (e.g. thalamus) replacing aberrant cortico-cortical synchronization (beta-1, 2).

5. Limitations

The small group size precluded a detailed analysis comparing subjects who were classified as responders or non-responders to rTMS treatment. It is therefore unclear whether the observed decreases in current source densities in faster bands are causally linked to clinical improvement at the level of the individual subject. The second limitation is that the frequency bands have not been adopted individually. The observed effects might have been larger taking into account individual rhythms (in particular for alpha). Lastly, the disability of sLORETA to assess subcortical neuronal activity limits the interpretation in alpha-2 connectivity because it is not possible to reconstruct the activity of its subcortical generators (e.g. thalamus and reticular formation).

6. Conclusion

We demonstrated the clinical effect of rTMS on AHs, consequent inhibitory changes in high frequencies (10.5–21 Hz) and the influence of rTMS on large scale connectivity in these bands. These results might imply that LF-rTMS focused on left speech-related areas relieves AHs via a suppression or modulation of the local aberrant electrical activity and FC. The clinical relevance of our results is represented by the possibility to augment the effect of LF-rTMS by the use of coil navigation according to sLORETA EEG source localization. The EEG source localization and connectivity changes may represent the promising tool to evaluate the neurobiological effect of alternative rTMS inhibitory protocols such as cTBS. Further research may show whether the sLORETA could replace the navigation according to more expensive PET for which our group confirmed its superiority over non-navigated active rTMS [26].

Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence

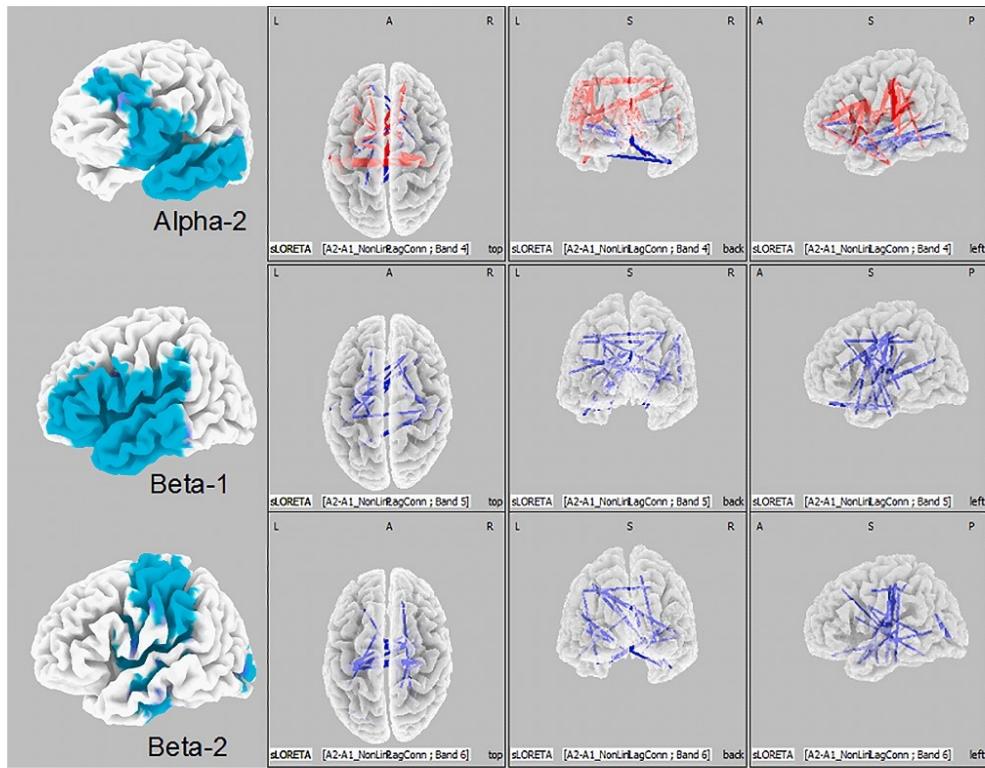


Fig. 3. Effect of tTMS on functional connectivity (lagged phase synchronization) in a group of active tTMS. The figures on the left represent the effect of LF-tTMS on regional current densities (corresponding with Fig. 2) to be compared with the lagged phase synchronization changes in the same EEG bands. The significant connectivity wires are shown inside a transparent cortical surface with axial views from the top, coronal and left sagittal view (L – left, A – anterior, R – right, S – superior, P – posterior). The red lines indicate an increase and blue lines represent a decrease in lagged phase synchronization after active LF-tTMS ($p \leq 0.05$, corrected for multiple comparisons). The points to which the lines are connected represent the center of mass of the Brodmann areas. The localizations and statistics for all BA connections are displayed in the supplementary figures, sFig. 1–3.

the work reported in this paper.

Data availability

The authors do not have permission to share data.

Acknowledgments

This work was supported by Czech Science Foundation (GAČR) Grant No. 21-32608S, Czech Health Research Council (AZV CR) Grant No. NU21-04-00405, and institutional program of support MH CZ – DRO (NUDZ, 00023752).

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2022.136977>.

References

- [1] A. Aleman, I.E. Sommer, R.S. Kahn, Efficacy of slow repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of resistant auditory hallucinations in schizophrenia: a meta-analysis, *J. Clin. Psychiatry* 68 (03) (2007) 416–421.
- [2] P. Allen, F. Laroij, P.K. McGuire, A. Aleman, The hallucinating brain: a review of structural and functional neuroimaging studies of hallucinations, *Neurosci. Biobehav. Rev.* 32 (2008) 175–191.
- [3] B. Boroojerdi, A. Prager, W. Müellbacher, L.G. Cohen, Reduction of human visual cortex excitability using 1-Hz transcranial magnetic stimulation, *Neurology* 54 (7) (2000) 1529–1531.
- [4] N.N. Boutros, C. Attkenv, S. Galderisi, J. Warrick, G. Pratt, W. Iacono, The status of spectral EEG abnormality as a diagnostic test for schizophrenia, *Schizophr. Res.* 99 (1–3) (2008) 225–237.
- [5] L. Canuet, R. Ishii, R.D. Pascual-Marqui, M. Iwase, R. Kurimoto, Y. Aoki, S. Ikeda, H. Takahashi, T. Nakahachi, M. Takeda, N.M. Maurits, Resting state EEG source localization and functional connectivity in schizophrenia-like psychosis of epilepsy, *PLoS One* 6 (11) (2011) e27863.
- [6] P. Capotto, C. Babiloni, G.L. Romani, M. Corbetta, Resting-state modulation of alpha rhythms by interference with angular gyrus activity, *J. Cogn. Neurosci.* 26 (1) (2014) 107–119.
- [7] N.R. Cooper, R.J. Croft, S.J.J. Dominey, A.P. Burgess, J.H. Gruzelier, Paradox lost? Exploring the role of alpha oscillations during externally vs. internally directed attention and the implications for idling and inhibition hypotheses, *Int. J. Psychophysiol.* 47 (1) (2003) 65–74.
- [8] S. Dolfus, L. Lecardeur, R. Morello, O. Etard, Placebo response in repetitive transcranial magnetic stimulation trials of treatment of auditory hallucinations in schizophrenia: a meta-analysis, *Schizophr. Bull.* 42 (2) (2016) 301–308.
- [9] C. Freitas, F. Fregni, A. Pascual-Leone, Meta-analysis of the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on negative and positive symptoms in schizophrenia, *Schizophr. Res.* 108 (1–3) (2009) 11–24.
- [10] W.F. Gattaz, S. Mayer, P. Ziegler, M. Platz, T. Gasser, Hypofrontality on topographic EEG in schizophrenia. Correlations with neuropsychological and

- psychopathological parameters, *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci* 241 (6) (1992) 328–332.
- [11] K.R. Hienshall, A.A. Sergejew, G. Rance, C.M. McKay, D.L. Copolov, Interhemispheric EEG coherence is reduced in auditory cortical regions in schizophrenia patients with auditory hallucinations, *Int. J. Psychophysiol.* 89 (1) (2013) 63–71.
- [12] R.E. Hoffman, N.N. Bontros, S. Hu, R.M. Berman, J.H. Krystal, D.S. Charney, Transcranial magnetic stimulation and auditory hallucinations in schizophrenia, *Lancet* 355 (9209) (2000) 1073–1075.
- [13] R.E. Hoffman, N.N. Bontros, R. Gueorguieva, N.N. Bontros, F. Rachid, K. Carroll, J. H. Krystal, Transcranial magnetic stimulation of left temporo-parietal cortex and medication-resistant auditory hallucinations, *Arch. Gen. Psychiatry* 60 (2003) 49–56.
- [14] A.P. Holmes, R.C. Blair, J.D.G. Watson, I. Ford, Nonparametric analysis of statistic images from functional mapping experiments, *J. Cereb. Blood Flow Metab* 16 (1) (1996) 7–22.
- [15] J.M. Hoogendoorn, G.M.J. Ramakers, V. Di Lazzaro, V., Physiology of repetitive transcranial magnetic stimulation of the human brain, *Brain Stimul.* 3 (2) (2010) 95–118.
- [16] J. Horacek, M. Brunovsky, T. Novak, L. Skrdlantova, M. Klirova, V. Bubenikova-Valesova, V. Krajca, B. Tislerova, M. Kopecek, F. Spaniel, P. Mohr, C. Hoschl, Effect of low-frequency rTMS on electromagnetic tomography (LORETA) and regional brain metabolism (PET) in schizophrenia patients with auditory hallucinations, *Neuropsychobiology* 55 (2007) 132–142.
- [17] D. Hubl, T. Koenig, W. Strik, A. Federspiel, R. Kreis, C. Boesch, S.E. Maier, G. Schrotth, K. Lovblad, T. Diekys, Pathways that make voices: white matter changes in auditory hallucinations, *Arch. Gen. Psychiatry* 61 (2004) 658–668.
- [18] R. Chen, J. Classen, C. Gerloff, P. Celnik, E.M. Wassermann, M. Hallett, L.G. Cohen, Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation, *Neurology* 48 (5) (1997) 1398–1403.
- [19] W.-H. Chen, T. Minn, H.R. Siebner, T. Oga, H. Hara, T. Satow, T. Begum, T. Nagamine, H. Shibasaki, Low-frequency rTMS over lateral premotor cortex induces lasting changes in regional activation and functional coupling of cortical motor areas, *Clin. Neurophysiol.* 114 (9) (2003) 1628–1637.
- [20] M. Jandl, J. Steyer, M. Weber, D.E. Linden, J. Rothmeier, K. Maurer, W.P. Kaschka, Treating auditory hallucinations by transcranial magnetic stimulation: a randomized controlled cross-over trial, *Neuropsychobiology* 53 (2006) 63–69.
- [21] E. Michael Kahn, R.D. Weintraub, R. Coppola, H.S. Kudler, K. Schulz, Spectral and topographic analysis of EEG in schizophrenic patients, *Biol. Psychiatry* 33 (4) (1993) 284–290.
- [22] C.N. Larson, R. Coppola, D.G. Daniel, D.R. Weinberger, Computerized EEG in schizophrenia, *Schizophr. Bull.* 14 (2) (1988) 193–197.
- [23] S.R. Kay, A. Fiszbein, L.A. Opler, The positive and negative syndrome scale (PANSY) for schizophrenia, *Schizophr. Bull.* 13 (2) (1987) 261–276.
- [24] N.I. Kennedy, W.H. Lee, S. Frangou, Efficacy of non-invasive brain stimulation on the symptom dimensions of schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials, *Eur. Psychiatry* 49 (2018) 69–77.
- [25] W.S. Kim, M. Lee, J.M. Han, S.E. Kim, H.J. Kim, B.S. Kim, H.W. Lee, Acute and chronic effects of repeated 1 Hz rTMS on the temporal cortex, *Neuroreport* 23 (2012) 540–545.
- [26] M. Klirova, J. Horacek, T. Novak, J. Cermak, F. Spaniel, L. Skrdlantova, P. Mohr, C. Höschl, Individualized rTMS neuro-navigated according to regional brain metabolism ((¹⁸)FDG PET) has better treatment effects on auditory hallucinations than standard positioning of rTMS: a double-blind, sham-controlled study, *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 263 (6) (2013) 475–484.
- [27] M. Kopecek, F. Spaniel, T. Novak, B. Tislerova, O. Belohlavek, J. Horacek, 18FDG PET in hallucinating and non-hallucinating patients, *Neuro. Endocrinol. Lett.* 28 (2007) 53–59.
- [28] S.-H. Lee, J.K. Wynn, M.F. Green, H. Kim, K.-J. Lee, M. Nam, J.-K. Park, Y.-C. Chung, Quantitative EEG and low resolution electromagnetic tomography (LORETA) imaging of patients with persistent auditory hallucinations, *Schizophrenia Res.* 83 (2–3) (2006) 111–119.
- [29] F. Maeda, J.P. Keenan, J.M. Tormos, H. Topka, A. Pascual-Leone, Interindividual variability of the modulatory effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical excitability, *Exp. Brain Res.* 133 (4) (2000) 425–430.
- [30] C. Muler, L. Jager, R. Schmitt, P. Bussfeld, O. Pogarell, H.J. Möller, G. Juckel, U. Hegerl, Integration of fMRI and simultaneous EEG: towards a comprehensive understanding of localization and time-course of brain activity in target detection, *Neuroimage* 22 (2004) 83–94.
- [31] C. Muler, V. Kirsch, R. Pascual-Marqui, R.W. McCarley, K.M. Spencer, Long-range synchrony of gamma oscillations and auditory hallucination symptoms in schizophrenia, *Int. J. Psychophysiol.* 79 (1) (2011) 55–63.
- [32] C. Muler, V. Kirsch, T.J. Whitford, J. Alvarado, P. Pelavin, R.W. McCarley, M. Kubicki, D.F. Salisbury, M.E. Shenton, Hearing voices: a role of interhemispheric auditory connectivity? *World J. Biol. Psychiatry* 13 (2) (2012) 153–158.
- [33] T.H. Nayani, A.S. David, The auditory hallucination: a phenomenological survey, *Psychol. Med.* 26 (1996) 177–189.
- [34] T.E. Nichols, A.P. Holmes, Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: a primer with examples, *Hum. Brain Mapp.* 15 (1) (2002) 1–25.
- [35] Y. Noda, M. Nakamura, T. Saeki, M. Inoue, H. Iwanari, K. Kasai, Potentiation of quantitative electroencephalograms following prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with major depression, *Neurosci. Res.* 77 (1–2) (2013) 70–77.
- [36] T.R. Oakes, D.A. Pizzagalli, A.M. Hendrick, K.A. Horras, C.L. Larson, H. C. Abercrombie, S.M. Schaefer, J.V. Koger, R.J. Davidson, Functional coupling of simultaneous electrical and metabolic activity in the human brain, *Hum. Brain Mapp.* 21 (4) (2004) 257–270.
- [37] A. Oliviero, L.H.A. Strens, V. Di Lazzaro, P.A. Tonali, P. Brown, Persistent effects of high frequency repetitive TMS on the coupling between motor areas in the human, *Exp. Brain Res.* 149 (1) (2003) 107–113.
- [38] S. Palva, J.M. Palva, New vistas for alpha-frequency band oscillations, *Trends Neurosci.* 30 (2007) 150–158.
- [39] R.D. Pascual-Marqui, Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details, *Methods Find Exp. Clin. Pharmacol* 24 Suppl D (2002) 5–12.
- [40] R.D. Pascual-Marqui, D. Lehmann, M. Koukkou, K. Kochi, P. Anderer, B. Saletu, H. Tanaka, K. Hiura, E.R. John, L. Prichard, R. Biscay-Lirio, T. Kinoshita, Assessing interactions in the brain with exact low-resolution electromagnetic tomography, *Philos. Trans. A Math. Phys. Eng. Sci.* 369 (2011) 3768–3784.
- [41] B. Pojusz, L. Almasy, H.J. Edenberg, K. Wang, D.B. Chorlian, T. Foroud, A. Goate, J.P. Rice, S.J. O'Connor, J. Rohrbaugh, S. Kuperman, L.O. Bauer, R.R. Crowe, M. Schuckit, V. Hesselbrock, P.M. Conneally, J.A. Tischfield, T.-K. Li, T. Reich, H. Begleiter, Linkage disequilibrium between the beta frequency of the human EEG and a GABA_A receptor gene locus, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 99 (6) (2002) 3729–3733.
- [42] T.T. Raji, M. Valkonen-Korhonen, M. Holl, S. Therman, J. Lehtonen, R. Hari, Reality of auditory verbal hallucinations, *Brain* 132 (2009) 2994–3001.
- [43] J. Ramos, L.F. Cerdán, M.A. Guevara, C. Amezua, A. Samo, Abnormal EEG patterns in treatment-resistant schizophrenic patients, *Int. J. Neurosci.* 109 (1–2) (2001) 47–59.
- [44] P. Sauseng, W. Klimesch, W. Stadler, M. Schabus, M. Doppelmayr, S. Hanslmayr, W.R. Gruber, N. Birbaumer, A shift of visual spatial attention is selectively associated with human EEG alpha activity, *Eur. J. Neurosci.* 22 (2005) 2917–2926.
- [45] D.J. Serien, L.H.A. Strens, A. Oliviero, P. Brown, Repetitive transcranial magnetic stimulation of the supplementary motor area (SMA) degrades bimanual movement control in humans, *Neurosci Lett.* 328 (2) (2002) 89–92.
- [46] S.S. Shergill, R.A. Kanaan, X.A. Chitnis, O. O'Daly, D.K. Jones, S. Frangou, S.C. R. Williams, R.J. Howard, G.J. Barker, R.M. Murray, P. McGuire, A diffusion tensor imaging study of fasciculi in schizophrenia, *Am J Psychiatry* 164 (3) (2007) 467–473.
- [47] A. Schnitzler, J. Gross, Normal and pathological oscillatory communication in the brain, *Nat. Rev. Neurosci.* 6 (4) (2005) 285–296.
- [48] T. Schwippl, P.A. Schroeder, A.J. Fallgatter, C. Plewnia, Clinical review: The therapeutic use of theta-burst stimulation in mental disorders and tinnitus, *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 92 (2019) 285–300.
- [49] C.W. Slotema, A. Aleman, Z.J. Daskalakis, I.E. Sommer, Meta-analysis of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of auditory verbal hallucinations: update and effects after one month, *Schizophr. Res.* 142 (2012) 40–45.
- [50] I.E.C. Sommer, C.W. Slotema, A.D. de Weijer, J.D. Blom, K. Daalman, S.F. Neggers, M. Somers, H.W. Hoek, A. Aleman, R.S. Kahn, Can fMRI-guidance improve the efficacy of rTMS treatment for auditory verbal hallucinations? *Schizophr. Res.* 13 (3) (2007) 406–408.
- [51] S.R. Spounean, B.A. Clementz, W.G. Iacono, M. Beiser, Clinical and biological concomitants of resting state EEG power abnormalities in schizophrenia, *Biol. Psychiatry* 48 (11) (2000) 1088–1097.
- [52] L.H.A. Strens, A. Oliviero, B.R. Bloem, W. Gerschlager, J.C. Rothwell, P. Brown, The effects of subthreshold 1 Hz repetitive TMS on cortico-cortical and interhemispheric coherence, *Clin. Neurophysiol.* 113 (8) (2002) 1279–1285.
- [53] B. Tislerova, M. Brunovsky, J. Horacek, T. Novak, M. Kopecek, P. Mohr, V. Krajca, LORETA functional imaging in antipsychotic-naïve and olanzapine-, clozapine- and risperidone-treated patients with schizophrenia, *Neuropsychobiology* 58 (2008) 1–10.
- [54] C. Tramulis, A.A. Sepehry, A. Galinowski, E. Stip, Should we treat auditory hallucinations with repetitive transcranial magnetic stimulation? A metaanalysis, *Can. J. Psychiatry* 53 (9) (2008) 577–586.
- [55] P.J. Uhlaas, C. Haenschel, D. Nikolic, W. Singer, The role of oscillations and synchrony in cortical networks and their putative relevance for the pathophysiology of schizophrenia, *Schizophr. Bull.* 34 (2008) 927–943.
- [56] V. Valiulis, G. Gerulskis, K. Daprys, G. Vistartaitė, A. Siurkutė, V. Maciulis, Electrophysiological differences between high and low frequency rTMS protocols in depression treatment, *Acta Neurobiol. Exp. (Wars)* 72 (2012) 283–295.
- [57] D. Veniero, D. Brignani, G. Thut, C. Miniussi, 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 (2011) 1381–1389.
- [58] J.A. White, M.L. Banks, R.A. Pearce, N.J. Kopell, Networks of interneurons with fast and slow gamma-aminobutyric acid type A (GABA_A) kinetics provide substrate for mixed gamma-theta rhythms, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 97 (2000) 8128–8133.
- [59] M.A. Whittington, R.D. Traub, N. Kopell, B. Ermentrout, E.H. Buhl, Inhibition-based rhythms: experimental and mathematical observations on network dynamics, *Int. J. Psychophysiol.* 38 (2000) 315–336.
- [60] S.W. Woods, Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics, *J. Clin. Psychiatry* 64 (6) (2003) 663–667.
- [61] Y. Zhang, W. Liang, S. Yang, P. Dai, L. Shen, C. Wang, Repetitive transcranial magnetic stimulation for hallucination in schizophrenia spectrum disorders: a meta-analysis, *Neural Regen. Res.* 8 (2013) 2666–2676.

11.4 Příloha 4

TRANSKRANIÁLNÍ STIMULACE STEJNOSMĚRNÝM PROUDEM (tDCS) V LÉČBĚ DEPRESIVNÍ PORUCHY

TRANSCRANIAL DIRECT CURRENT STIMULATION (tDCS) IN THE TREATMENT
OF DEPRESSIVE DISORDER

NATÁLIE GÖRNEROVÁ^{1,2}, MARTIN BAREŠ^{1,2}

¹*Národní ústav duševního zdraví, Klecany*

²*Klinika psychiatrie a lékařské psychologie, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze*

SOUHRN

Transkraniální stimulace stejnosměrným proudem (tDCS) je slibná nefarmakologická neuromodulační metoda v léčbě depresivní poruchy. V jejím rámci je aplikován slabý stejnosměrný proud na korové oblasti mozku facilitující či inhibující spontánní neuronální aktivitu. Autoři krátce rekapitulují možné mechanismy účinku v léčbě depresivní poruchy.

V přehledu jsou uvedeny výsledky klinického výzkumu v oblasti akutní a pokračovací léčby tDCS a komentovány další směry výzkumu v použití tDCS u deprese.

Klíčová slova: transkraniální stimulace stejnosměrným proudem (tDCS) depresivní porucha; léčba

SUMMARY

Transcranial direct current stimulation (tDCS) is a promising non-pharmacological, neuromodulatory intervention for treating depressive disorder. It delivers low intensity, direct current to cortical areas facilitating or inhibiting spontaneous neuronal activity.

The authors briefly recapitulated potential mechanism of action in the treatment of depressive disorder and reviewed results of clinical research of acute and continuation treatment with tDCS and commented future directions of research.

Key words: transcranial direct stimulation (tDCS); depressive disorder; treatment

Görnerová N, Bareš M. Transkraniální stimulace stejnosměrným proudem (tDCS) v léčbě depresivní poruchy. Psychiatrie 2016; 20(2): 93–99.

Úvod

Depresivní porucha (dále DP) je rekurentní onemocnění spojené s významnou morbiditou a mortalitou. Její celosvětovní prevalence se pohybuje kolem 16 %. Přes intenzivní výzkum a vývoj v oblasti antidepresivních intervencí a širokou dostupnost nových antidepresiv asi 20 % léčených pacientů nedosáhne remise (stavu bez příznaků) depresivní episody ani dva roky po zahájení farmakologické léčby (Rush et al., 2006). Současná psychiatrická literatura má k dispozici velké množství nálezů týkajících se etiopatogeneze a patofiziologie DP např. v oblasti genetiky, molekulární biologie, struktury mozku a jeho metabolismu (Palazidou, 2012). V současné době však jejich výsledky neumožňují jednoznačné vysvětlení vzniku, rozvoje a průběhu DP.

V posledních dvou dekádách poskytl výzkum využívající funkční zobrazovací metody vhled týkající se neurálního podkladu DP. Podle jejich výsledků je u DP neadekvátně inhibována aktivace limbického systému (Mayberg, 1997), konkrétně amygdaly, což je provázeno abnormální funkcí dorzolaterálního prefrontálního kortextu (DLPFC) (Siegle et al., 2007). Různé neurozobrazovací techniky (pozitronová emisní tomografie, funkční magnetická rezonance aj.) opanované demonstrovaly zvýšenou aktivitu pravého DLPFC a sníženou aktivitu levého DLPFC u pacientů s DP (Grimm et al., 2008; Keedwell et al., 2005). Z toho plyne vznikající zájem o využití technologií umožňujících modulování (ovlivnění) aktivity klíčových mozkových struktur včetně DLPFC v léčbě DP. Používaný jsou jak metody neinvazivní, např. elektrokonvulzivní terapie (ECT), repetitivní transkraniální

magnetická stimulace (rTMS) či transkraniální stimulace stejnosměrným proudem (tDCS), tak metody invazivní, např. vagová stimulace (VNS) či hluboká mozková stimulace (DBS).

Transkraniální stimulace stejnosměrným proudem – základní charakteristika

tDCS je neinvazivní forma mozkové stimulace, při které je slabý stejnosměrný elektrický proud aplikován na mozkovou kůru prostřednictvím plochých elektrod přiložených na skálp (Alonso et al., 2013). V 60. a 70. letech minulého století bylo provedeno několik studií zaměřených na účinek tDCS u DP (Nitsche et al., 2009), jejichž výsledky byly inkonzistentní, a to kvůli rozdílům v použité stimulační technice (lokalizace elektrod, trvání stimulace aj.) (Arul-Anandam a Loo, 2009). Ke zvýšení zájmu o tDCS v léčbě DP došlo na začátku našeho století.

Přesný mechanismus účinku a neurobiologické změny spojené s tDCS nejsou zcela vyjasněny (Stagg a Nitsche, 2011). Při aplikaci tDCS se šíří slabý stejnosměrný elektrický proud od katody (negativní pól) k anodě (pozitivní pól). U neuronů ležících pod anodou dochází ke zvýšení excitability (klidový membránový potenciál se posouvá směrem k depolarizaci a zvyšuje se firing neuronů) a naopak u neuronů pod katodou dochází k jevu opačnému (snížení excitability, hyperpolarizaci membránového potenciálu a snížení firingu neuronů) (Nitsche et al., 2009). Je důležité zdůraznit, že tDCS sama o sobě akční potenciál nevyvolává, čímž se mj. liší od rTMS. Proto je vhodnější považovat tDCS spíše za techniku neuromodulační než stimulační (Priori et al., 2009). tDCS ovlivňuje aktivitu nejen oblasti ležících přímo pod elektrodami, ale také oblasti, které jsou s nimi funkčně spojeny (Zheng et al., 2011). tDCS není spojenou pouze s jedním mechanismem účinku. Neurobiologické působení tDCS zahrnuje kaskádu jevů na buněčné a molekulární úrovni a její aplikace je spojena s modulací glutamátergní, GABAergní, dopaminergní, serotoninergní a cholinergní aktivit a s vlivem na synaptickou plasticitu (Arul-Anandam et al., 2009; Brunoni et al., 2012a; Medeiros et al., 2012; Stagg a Nitsche, 2011). Dlouhodobý efekt tDCS je závislý na syntéze proteinů a je spojen s ovlivněním hladin intracelulárního cAMP a extracelulárního kalcia. Stav navozený stimulací sdílí některé rysy s tzv. long-term potentiation (LTP) či long-term depression (LTD) (Nitsche et al., 2008). LTP se vztahuje ke zvýšení neurotransmisi, která může trvat hodiny až měsíce a je vyvolána zvýšenou presynaptickou aktivitou spojenou s postsynaptickou depolarizací (Nitsche et al., 2003). Naopak LTD se vztahuje ke snížené neurotransmisi (snižená presynaptická aktivita a postsynaptická hyperpolarizace) (Arul-Anandam et al., 2009).

Mechanismus účinku tDCS v léčbě DP

Jedna z biologických hypotéz charakterizuje DP jako stav spojený s dysfunkcí kortikálních a subkortikálních oblastí, zejména pak (jak bylo prokázáno neurozobrazovacími a EEG studiemi) s dorzolaterálním a ventromediálním prefrontálním kortexem, amygdalou a hipokampem (Palazidou, 2012). Cílem anodální stimulace levého DLPFC je zvýšení jeho aktivity. Předpokládá se, že denně opakování aplikace tDCS modulují funkci a excitabilitu nejen levého DLPFC, ale cestou tzv. top-down modulace i oblasti subkortikální (Brunoni et al., 2012a). Při tzv. bifrontálním zapojení (anoda - levý DLPFC,

katoda - pravý DLPFC) dochází i k tzv. levopravé modulaci, tj. současně je inhibována i aktivita pravého DLPFC (Ferrucci et al., 2009).

Dalším možným vysvětlením účinku tDCS v léčbě deprese je ovlivnění funkce serotoninergního systému. Polymorfismus serotonin-transporter-linked polymorphic region (5-HTTLPR) v promotorové oblasti genu serotoninového transportéru (LSC6A4) ovlivňuje jak odpověď, tak i latenci odpovědi na terapii selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) u pacientů s deprezí. Příznivější a rychlejší odpověď vykazují homozygotní jedinci pro dlouhé alely (l/l), stejně jako heterozygoti s jednou dlouhou alelou (l/s) (Smeraldi et al., 1998; Zanardi et al., 2000). Recentní studie prokázala spojení mezi 5-HTTLPR polymorfismem a antidepresivním účinkem tDCS. Na léčbu placebovou stimulací i aktivní tDCS byla u nosící krátkých alel (s/s) podobná odpověď. Pozitivní odpověď na aktivní léčbu se však zvyšovala v závislosti na přítomnosti dlouhé alely, kdy u homozygotních jedinců (l/l) byl rozdíl v odpovědi na placebovou a aktivní tDCS nejvýraznější (Brunoni et al., 2013b).

Podle autorů studie jsou adekvátní exprese a fungování presynaptického serotoninového transportéru nezbytné pro antidepresivní účinek tDCS. Navíc by souvislost 5-HTTLPR polymorfismu a efektu léčby mohla najít uplatnění v predikci efektu tDCS u DP.

Mechanismus účinku tDCS v léčbě DP je v současné době intenzivně zkoumán, jasná a definitivní odpověď k dispozici však zatím není.

Aplikace tDCS v léčbě depresivní poruchy

tDCS přístroje sestávají ze tří částí: programátora stimulace, vlastního stimulátoru a stimulačních elektrod. V klinických studiích hodnotících účinnost tDCS v léčbě DP byla anoda nejčastěji příkládána nad kalvou v oblasti levého DLPFC (area F3 odpovídající EEG 10/20 systému). Katoda bývá příkládána na pravý DLPFC, pravou supraorbitální oblast či extracefalicky, např. na pravé rameno (Brunoni et al., 2012a; Martin et al., 2011). Výsledky některých prací dokonce naznačují, že při stimulaci s extracefalickým umístěním katody dochází k rozsáhlější aktivaci mozkových oblastí, a že se terapeutický účinek dostavuje rychleji než u běžného schématu aplikace (obě elektrody frontálně) (Bai et al., 2014; Martin et al., 2011).

Aplikace tDCS je definována následujícími parametry: 1. dávkou proudu v ampérech, 2. trváním stimulace (uváděné v minutách), 3. velikostí elektrod a jejich umístěním. V léčbě DP jsou nejčastěji užívány elektrody o velikosti 25–35 cm², aplikovaný proud se pohybuje mezi 1–2 mA, počet aplikací mezi 5–20 (pouze ve studii Loo et al., 2012 bylo v rámci pokračování otevřené části studie aplikováno dodatečných 15 stimulací) a doba trvání jedné stimulace v rozmezí 20–30 minut (Kalu et al., 2012; Shiozawa et al., 2014). Množství proudu, které se dostane k célové nervové tkáni, je samozřejmě ovlivňováno i dalšími faktory, a to zejména odporem pokožky, kalvy, intrakraniálních struktur (cévy, likvor, meninge) a samotné mozkové tkáni (Brunoni et al., 2012b).

Nežádoucí účinky spojené s terapií tDCS

Aktuální systematický přehled identifikoval jako časté nežádoucí účinky tDCS: lokální svědění (39,3 %), mravenčení

(22,2 %), bolest hlavy (14,8 %), pocity pálení (8,7 %) a celkové nepohodlí (10,4 %) (Brunoni et al., 2011). Jejich výskyt však nebyl významně odlišný mezi aktivní a placebovou stimulací.

Podobně ne nalezla statisticky signifikantní rozdíl v počtu vyřazených v randomizovaných kontrolovaných studiích (randomized controlled trials, RCT) mezi aktivní a placebovou stimulací ani recentní metaanalyza (Meron et al., 2015). Pro úplnost uvádíme, že mezi kontraindikace tDCS patří přítomnost těžkých a opakování bolestí hlavy, chronické kožní onemocnění v místě aplikace, výrazné nežádoucí účinky předchozí tDCS léčby, kovové předměty v hlavě, anamnéza závažného traumatu hlavy s potenciální možností změny cesty elektrického proudu kvůli anatomickým změnám či poškození kůže v místě aplikace, oproti tomu anamnéza záchravat, těhotenství a ictu nemusí být striktní kontraindikací (DaSilva et al., 2011).

Účinnost tDCS v léčbě DP

a) Akutní léčba

Podle nejnovější metaanalyzy hodnotící použití tDCS v léčbě DP (Meron et al., 2015) bylo provedeno do současné doby deset RCT účinnosti tDCS v akutní léčbě (Bennabi et al., 2015; Blumberger et al., 2012; Boggio et al., 2008; Brunoni et al., 2013c; Brunoni et al., 2014a; Fregni et al., 2006; Loo et al., 2010; Loo et al., 2012; Palm et al., 2012; Segrave et al., 2014). tDCS v nich byla aplikována buď v monoterapii, nebo v kombinaci s farmaky či tréninkem kognitivní kontroly (cognitive control training, CCT – behaviorální terapie) zahrnující

opakování, cílené kognitivní aktivity, které jsou specificky vytvořeny k aktivaci mozkových oblastí kontrolujících a řídících pozornost). Podrobnosti o jednotlivých studiích a jejich výsledky uvádějí tabulky č. 1 a 2.

Pacient léčený tDCS má 62% šanci (tzv. probability of superiority), že dosáhne vyšší redukce depresivních příznaků než pacient léčený placebovou stimulací (Meron et al., 2015).

Publikovány byly i čtyři metaanalyzy (Berlim et al., 2013; Kalu et al., 2012; Meron et al., 2015; Shiozawa et al., 2014). Poslední z nich, zahrnující pochopitelně nejvyšší počet RCT, konstatovala jasnou superioritu aktivní tDCS nad placebovou stimulací při použití kontinuálních proměnných (skóry hodnoticích škal) s malou velikostí účinku (Hedgesovo $g = 0,3$), ale v oblasti kategoriálních výsledků (odpověď na léčbu, remise) detekovala pouze pozitivní, avšak statisticky nesignifikantní výsledky („pooled log odds ratio“ – porovnání rozdílu mezi léčenou a kontrolní skupinou; pozitivní skóre reprezentuje vyšší pravděpodobnost odpovědi). Tento výsledek je konzistentní s prací Kalua a Berlima, zatímco je rozdílný od Shiozawovy práce, kde je však výsledek pravděpodobně ovlivněn způsobem analýzy dat z dosud nejrozsáhlější studie s tDCS (Brunoni et al., 2013c).

Jak uvádí Meron a jeho tým, faktory podílející se na odlišnosti výsledků jednotlivých RCT (viz tabulka č. 1 a 2) mohou být rozděleny na ty, které jsou spojeny s účastníky (úroveň rezistence na léčbu, konkomitantní terapie), a faktory spojené s tDCS (velikost aplikovaného proudu, počet a trvání tDCS aplikací a umístění elektrod). Podle metaanalyz Kalua et al., Berlima et al., Shiozawy et al. (Berlim et al., 2013; Kalu et al., 2012; Shiozawa et al., 2014) žádný z těchto faktorů

Tabulka 1: Randomizované kontrolované studie s transkraniální stimulací stejnosměrným proudem v léčbě depresivní poruchy – základní charakteristika

Studie	Typ deprese	N (A/PL)	Věk (roky \pm SD)	tDCS proud (mA)	Délka stimulace (min)	tDCS montáž anoda/katoda ³	Počet stimulací	Počet neúspěšných AD léčeb před zařazením	Současná léčba AD (CCT)
Fregni et al., 2006a	UD	9/9	48,2 \pm 10,0	1,0	20	F3, FP2	5	N	-
Boggio et al., 2008	UD	21/10	49 \pm 7,4	2,0	20	F3, FP2	10	1,7	-
Loo et al., 2010	UD	20/20	47,3 \pm 11,3	1,0	20	F3, FP2	5	A – 1,0 PL – 1,7	+
Palm et al., 2012	UD, BD	11/11	57,0 \pm 12,0	1,0 nebo 2,0	20	F3, FP2	10	A – 2,9 PL – 2,91	+
Loo et al., 2012	UD, BD	33/31	48,2 \pm 12,5	2,0	20	F3, F8	15	A – 1,71 PL – 1,79	+
Blumberger et al., 2012	UD	13/11	42,7 \pm 11,6	2,0	20	F3, F4	15	A – 4,3 PL – 4,1	+
Brunoni et al., 2013	UD	30/30	42,0 \pm 12,0	2,0	30	F3, F4	10 + 2	1,7 ²	+
Segrave et al., 2014	UD	9/9	40,4 \pm 14,5	2,0	24	F3, F8	5	3,0 ²	+ (+)
Brunoni et al., 2014	UD	20/17	18 – 65 ¹	2,0	30	F3, F4	10	35–41 % > 2 ²	+ (+)
Bennabi et al., 2015	UD	12/12	61,8 \pm 16,3	2,0	30	F3, FP2	10 (5 dní, 2x/ den)	> 2 ²	+

Upraveno a doplněno podle Meron et al., 2015

Vysvětlivky: + = ano, – = ne, ¹ – uvedeno pouze věkové rozmezí, ² – celý soubor ve studii, ³ – umístění stimulačních elektrod odpovídající EEG 10/20 systému, A – aktivní stimulace, AD – antidepressiva, BD – bipolární deprese, CCT – trénink kognitivní kontroly, N – neuvedeno, PL – placebová stimulace, SD – směrodatná odchylka, UD – unipolární deprese

Tabulka 2: Randomizované kontrolované studie s transkrajinální stimulací stejnosměrným proudem v léčbě depresivní poruchy – výsledky

Jméno autora	Použitý hodnotící nástroj	Průměrné vstupní skóry ± SD	Průměrné konečné skóry v hodnotících škálách ± SD	Odpověď na léčbu (%)	Remise (%)
Fregni et al., 2006	HDRS	A – 23,6 ± 5,0 PL – 25,9 ± 4,3	A – 9,8 ± 4,8 PL – 22,5 ± 13,6*	A – N PL – N	A – N PL – N
Boggio et al., 2008	HDRS	A – 21,1 ± 4,4 PL – 21,9 ± 4,8	A – 13,8 ± 9,2 PL – 21,2 ± 5,4*	A – 38 PL – 20*	A – 24 PL – 0*
Loo et al., 2010	MADRS	A – 29,2 ± 4,9 PL – 28,4 ± 4,4	A – 23,6 ± 9,7 PL – 22,5 ± 8,1	A – 30 PL – 20	A – 25 PL – 15
Palm et al., 2012	HDRS	A – 33,0 ± 7,3 PL – 34,6 ± 5,4	A – 30,2 ± 7,4 PL – 28,2 ± 8,8	A – 9 PL – 0	A – 0 PL – 0
Loo et al., 2012	MADRS	A – 30,4 ± 6,0 PL – 29,5 ± 5,0	A – 20,6 ± 7,6 PL – 24,9 ± 7,6*	A – 13 PL – 13	A – 0 PL – 0
Blumberger et al., 2012	HDRS	A – 24,9 ± 3,1 PL – 24,1 ± 2,9	A – 18,8 ± 4,8 PL – 18,1 ± 5,5	A – 8 PL – 9	A – 0 PL – 0
Brunoni et al., 2013 ^{2,3}	MADRS	A – 30,8 ± 5,8 PL – 30,8 ± 5,3	A – 19,1 ± 12,2 PL – 24,7 ± 8,7*	A – 43 PL – 17*	A – 40 PL – 13*
Segrave et al., 2014	MADRS	A + CCT – 27,0 ± 5,6 A + PLCCT – 31,2 ± 5,7 PL + CCT – 27,1 ± 4,7	A + CCT – 22,3 ± 10,8 A + PLCCT – 25,3 ± 10,1* PL + CCT – 19,6 ± 11,4*	A + CCT – 33 A + PLCCT – 0 PL + CCT – 44	A + CCT – 22 A + PLCCT – 0 PL + CCT – 22
Brunoni et al., 2014 ⁴	HDRS	A + CCT – 25,6 ± 5,8 PL + CCT – 27,0 ± 5,7	A + CCT – 19 ± 9,3 PL + CCT – 20,0 ± 8,7	A + CCT – 25 PL + CCT – 23	A + CCT – 5 PL + CCT – 11
Bennabi et al., 2015 ¹	HDRS	A – 22,7 ± 5,3 PL – 24,2 ± 5,6	A – N PL – N	A – 42 PL – 25	A – 17 PL – 8

Upraveno a doplněno podle Meron et al., 2015; Shiozawa et al., 2014; Kali et al., 2012

Vysvětlivky: * – statisticky významný rozdíl mezi aktivní a placebovou stimulací, * – signifikantní pokles oproti vstupu, ¹ – výsledky jsou uvedeny po 4. týdnu, ² – výsledky jsou uvedeny pro skupinu A + placebo a PL + placebo, ³ – výsledky po 6. týdnu tDCS, A – aktivní stimulace, CCT – cognitive control training, HDRS – Hamiltonova stupnice pro hodnocení deprese, MADRS – stupnice pro posuzování deprese podle Montgomeryho a Åsbergové, N – neuvedeno, PL – placebová stimulace, PLCCT – placebový cognitive control training, SD – směrodatná odchylka

Porovnání aktivní stimulace vs. sham stimulace znamená signifikantní superioritu aktivního tDCS nad placeboem v léčbě DP s ($p \leq 5$), odpověď na léčbu znamená 50% zlepšení skóru od vstupu do studie po její ukončení, remise znamená absenci klinicky relevantních příznaků (i když byla ve studiích užita rozdílná kritéria)

(moderátorů) významně neovlivnil výsledek léčby. Obdobný byl i nález Merona et al., avšak současné podávání AD či aplikace CCT v kombinaci s tDCS se jevily jako nejvýznamnější prediktory efektu léčby a vysvětlovaly 47%, resp. 36% celkové variance výsledků (vícenásobný regresní model) (Meron et al., 2015). Pode stejných autorů ve studiích s pacienty rezistentními na antidepresiva (≥ 2 předchozí neúspěšné léčby) (Bennabi et al., 2015; Blumberger et al., 2012; Palm et al., 2012; Segrave et al., 2014) nebyl nalezen rozdíl v účinnosti mezi placebovou a aktivní stimulací.

Metaanalýza Shiozawy et al. poukázala na trend k souvislosti větší velikosti aplikovaného proudu (2 mA) a vyššího počtu stimulací (> 10) s pozitivním výsledkem léčby (Shiozawa et al., 2014).

b) Interakce s psychofarmaky, kombinace tDCS s antidepresivy a porovnání účinku tDCS a antidepresiv v akutní léčbě depresivní poruchy

Antidepresivní účinek tDCS se pravděpodobně může lišit v závislosti na konkomitantní léčbě. Zejména užívání benzodiazepinů je spojováno s nižším účinkem stimulace (Brunoni et al., 2013a; Meron et al., 2015). Dále některá AD,

jako např. SSRI, duální inhibitory zpětného vychytávání neurotransmiterů či tricyklická AD, by měla ovlivňovat efekt terapie tDCS pozitivně, zatímco antipsychotika a nebenzodiazepinové antikonvulzivní léky by výsledek léčby ovlivňovat neměly (Brunoni et al., 2012a; Brunoni et al., 2013a).

V rekapitulovaných RCT (viz tabulka č. 1) byla aktivní či placebová stimulace většinou aplikována k již v předchozím období podávaným AD na stabilních dávkách, byť ne všechny zařazeny v těchto studiích AD užívali (Bennabi et al., 2015; Blumberger et al., 2012; Loo et al., 2010; Loo et al., 2012; Palm et al., 2012; Segrave et al., 2014). Výsledky zmíněných studií uvádí tabulka č. 2.

Pouze studie Brunonihho (Brunoni et al., 2013c) porovnávala efekt tDCS (2 mA, 30 minut, 10 + 2 další posilovací aplikace – anoda levý DLPFC + placebo) s efektem AD (sertralín 50 mg + placebová stimulace), a to kombinací testovaných metod léčby – AD, tDCS a placebo (tableta placebo, placebová stimulace). Na konci 6týdenního období sledování dosáhla kombinace tDCS + AD statisticky významně vyšší redukce skóru ve škále MADRS (Montgomery a Asberg, 1979) než ostatní léčby. Rozdíl nebyl nalezen mezi účinností tDCS a sertralinu jako aktivní složky léčby a tDCS byla na rozdíl

od sertralinu účinnější než placebo. Z pohledu kategoriálních výsledků (dosažení odpovědi či remise) byl výsledek obdobný.

V další studii byly porovnávány výsledky studie hodnotící účinnost aktivní (2 mA, 20 minut, 10 aplikací, anoda levý DLPFC) a placebové stimulace (Boggio et al., 2008) s léčbou fluoxetinem (20 mg) trvající 6 týdnů (Rigonatti et al., 2008). Po dvou týdech došlo k redukcii skóru v Beckové inventáři depresivních příznaků o 43 % v tDCS skupině a o 15 % u pacientů léčených fluoxetinem, po šesti týdnech však byl již výsledek obdobný (36 % a 38 %). Účinek tDCS a fluoxetinu byl tedy srovnatelný, avšak u tDCS byl jeho nástup rychlejší.

c) tDCS v pokračovací léčbě DP

Na výše zmíněnou studii Brunoniho (Brunoni et al., 2013c) navázala zatím největší studie hodnotící pokračovací léčbu tDCS (Valiengo et al., 2013), do které vstoupili pacienti-respondéři na tDCS. Studie trvala 24 týdnů a tDCS byla aplikována (2 mA, 30 min, anoda levý DLPFC, katoda pravý DLPFC) každý druhý týden po dobu tří měsíců a následně jednou měsíčně po dobu dalších tří měsíců (celkem tedy devět aplikací). Z celkových 42 pacientů jich 15 protokol nedokončilo (zejména pro non-compliance) a 10 pacientů zrelabovalo. U pacientů, kteří dosáhli v akutní fázi léčby remise, trvala remise po 12 týdnech u 60 % a po 24 týdnech u 47 % z nich. Průměrná délka remise byla 11,7 týdne, prediktorem relapsu byla refraktornost k léčbě při vstupu do akutní fáze (≥ 2 neúspěšné léčebné pokusy).

V další studii hodnotící efekt 6měsíční pokračovací tDCS léčby byla stimulace aplikována u 26 respondérů na rozdílné protokoly léčby (bifrontální a extracefalické zapojení se shodným umístěním anody na levý DLPFC) po dobu tří měsíců 1x týdně a další tři měsíce 1x za dva týdny. Bez relapsu bylo po třech měsících a šesti měsících 84 %, resp. 51 % pacientů. Stejně jako u předešlé studie pouze počet předchozích neúspěšných léčeb antidepresivy predikoval relaps v pokračovací léčbě (Martin et al., 2013).

Diskuse

tDCS představuje možnou alternativu v léčbě DP. Její účinnost však nemí možné považovat za jasné prokázanou. Do randomizovaných studií kontrolovaných placebovou stimulací, které hodnotily efekt tDCS v akutní léčbě, bylo zařazeno do současné doby méně než čtyři sta pacientů.

Ve studiích ($n = 8$) průměrně porovnávajících efekty aktivní a placebové stimulace, ev. antidepresivní léčby či kombinace tDCS s AD, pouze tři detekovaly statisticky významný rozdíl mezi oběma léčebnými skupinami ve změně skóru v hodnotících škalách či podílu dosažených remisí nebo odpovědí (Boggio et al., 2008; Brunoni et al., 2013c; Fregni et al., 2006). Výsledky prací kombinujících CCT s tDCS (Brunoni et al., 2014a; Segrave et al., 2014) jsou z pohledu účinnosti stimulace obtížně interpretovatelné, první z nich nedetekovala benefit kombinované léčby, resp. ho nalezla pouze u starších pacientů, a výsledky druhé svědčily pro pozitivní efekt kombinace až v následném sledování, nikoli bezprostředně po akutní léčbě.

Pro rozdílnost protokolů aplikace (parametry stimulace a jejich počet, lokalizace elektrod, nevysoké počty zařazených pacientů a různý stupeň jejich rezistence na léčbu) nelze hovořit o jednoznačném optimálním protokolu provedení.

Délka jednotlivé stimulace se pohybovala mezi 20–30 minutami (Meron et al., 2015). Není jasné, zda další prodloužení

doby stimulace může přinést výraznější klinický efekt bez nárůstu nezádoucích účinků.

Z metaanalýzy z r. 2014 vyplývá trend zvyšující se účinnosti při více než deseti stimulačích (Shiozawa et al., 2014), např. dodatečných 15 aktivních stimulací ve studii Loo et al., 2012 vedlo ke zvýšení podílu odpovědi v aktivní skupině z 13 % po třech týdech na 48 % po šesti týdnech studie.

Nejasná je potenciální klinická užitečnost tDCS aplikované s vyšší frekvencí. Jediná studie zabývající se tímto přístupem (tDCS aplikováno 2x denně) (Bennabi et al., 2015) nenalezla u rezistentních depresivních pacientů klinicky relevantní efekt.

Naopak jako pravděpodobná se jeví nižší účinnost tDCS u pacientů s rezistentní depresí (Bennabi et al., 2015; Blumberger et al., 2012; Meron et al., 2015; Palm et al., 2012; Segrave et al., 2014).

Dostupné studie neposkytují odpověď ani ohledně optimální lokalizace elektrod a nelze vyloučit, že jiné umístění katody než do obvyklé oblasti F4 či F8 podle EEG 10/20 systému může přinést vyšší léčebný účinek (Bai et al., 2014), jak to naznačila otevřená studie s extracefalickým umístěním katody (Martin et al., 2011).

Pouze Palm et al. průměrně porovnávali terapeutický účinek proudu různých velikostí (1 mA vs. 2 mA) a nezjistili rozdíl v účinnosti (Palm et al., 2012). Studie samotná však byla prováděna na malém vzorku pacientů s rezistentní depresí a nenalezla ani rozdíl mezi placebovou a aktivní stimulací. Jak bylo uvedeno výše, jedna z posledních metaanalýz konstatovala trend k vyšší účinnosti stimulace používající 2 mA (Shiozawa et al., 2014).

Vzhledem k nedostatku údajů, resp. malému počtu studií se nelze jasně vyjádřit ani k benefitu kombinace AD s tDCS od počátku léčby či k rozdílu účinnosti mezi tDCS a AD. Podle výsledků aktuální studie je tDCS v kombinaci s AD účinnější než tDCS samotná (Brunoni et al., 2013c). Oproti tomu metaanalyza Merona et al. detekovala naopak nižší účinek tDCS v kombinaci s AD (zahrnutý byly i studie, kdy tDCS byla přidána k předešlé AD léčbě) oproti tDCS v monoterapii. Autoři také upozornili, že v Brunoniho studii byl sertralin podáván pouze v dávce 50 mg pro die. Nicméně se zdá, že situace může být odlišná u pacientů, u nichž je tDCS přidána k již podávané antidepresivní léčbě, a v případě, že jsou obě intervence zahájeny simultánně.

Potenciálně výhodná by tDCS mohla být pro pacienty, kteří nechtejí či nemohou užívat AD, ev. i v kombinaci s kognitivně-behaviorální psychoterapií či CCT, třebaže klinických dat je k dispozici málo a výsledky nejsou jednoznačné (Brunoni et al., 2014a; D'Urso et al., 2013; Segrave et al., 2014).

Pokračovací léčbu DP hodnotily pouze dvě menší studie, byť s pozitivními výsledky (Martin et al., 2013; Valiengo et al., 2013), a data pro profylaktickou léčbu nejsou k dispozici vůbec.

Předešlý odstavec Diskuse rekapitulovaly otevřené otázky spojené s léčbou tDCS a zároveň naznačily další směry výzkumu v oblasti klinického použití tDCS. Navíc psychiatrická literatura nezahrnuje práce, které porovnávají účinnost a snášenlivost tDCS a ostatních neurostimulačních metod. Vzhledem k ne zcela jasné prokázané účinnosti tDCS v léčbě DP je nutno zdůraznit potenciální roli predikce efektu tDCS, tj. hledání faktorů identifikujících populaci či jedince, kterým může přinést léčebný benefit. Dosavadní výzkum v této oblasti neidentifikoval žádné jasné klinické či jiné prediktory použitelné v běžné léčebné praxi (Brunoni et al., 2013b; Brunoni et al., 2014b).

V souvislosti se směry dalšího výzkumu si dovolujeme zmínit, že v roce 2015 byl v Národním ústavu duševního zdraví zahájen projekt porovnávající účinnost tDCS a venlafaxinu v akutní léčbě a prevenci časného relapsu DP (MZ ČR No. AZV 15-29900A). Součástí studie je i hledání klinických, neurofiziologických a funkčně zobrazovacích prediktorů účinnosti a změn mozkové aktivity souvisejících s oběma intervencemi.

zdraví – NUDZ, IČ: 00023752") a projektu „Národní ústav duševního zdraví (NUDZ)“, registrace číslo ED2. 1. 00/03.0078, financovaného z Evropského fondu pro regionální rozvoj. Veškerá práva podle předpisů na ochranu duševního vlastnictví jsou vyhrazena. Autori článku prohlašují, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku nejsou ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou.

Závěr

tDCS je neuromodulační metoda, jejíž účinnost a optimální protokol provedení v léčbě deprezivní poruchy musí být přes nadějně výsledky dále ověřován a specifikován. Pouze další metodologicky přesně založené studie mohou umožnit její zařazení do armentaria prokazatelně účinných metod léčby deprese.

Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. 15-29900A, MZ ČR – RVO (, Národní ústav duševního

MUDr. Natálie Görnerová
Národní ústav duševního zdraví
Topolová 74
250 67 Klecany
e-mail: natalie.gornerova@nudz.cz

*Do redakce došlo: 6. 1. 2016
K publikaci přijato: 5. 4. 2016*

LITERATURA

- Alonso A, Chan G, Martin D, Mitchell PB, Loo C. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for depression: analysis of response using a three-factor structure of the Montgomery-Asberg depression rating scale. *J Affect Disord* 2013; 150: 91–95.
- Aru-Andam AP, Loo C. Transcranial direct current stimulation: a new tool for the treatment of depression? *J Affect Disord* 2009; 117: 137–145.
- Aru-Andam AP, Loo C, Sachdev P. Transcranial direct current stimulation - what is the evidence for its efficacy and safety? *F1000 Med Rep* 2009; 1.
- Bai S, Dokos S, Ho KA, Loo C. A computational modelling study of transcranial direct current stimulation montages used in depression. *Neuroimage* 2014; 87: 332–344.
- Bennabi D, Nicoller M, Monnin J, Tio G, Pazart L, Vandel P, Haffé E. Pilot study of feasibility of the effect of treatment with tDCS in patients suffering from treatment-resistant depression treated with escitalopram. *Clin Neurophysiol* 2015; 126: 1185–1189.
- Berlim MT, Van Den Eynde F, Daskalakis ZJ. Clinical utility of transcranial direct current stimulation (tDCS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *J Psychiatr Res* 2013; 47: 1–7.
- Blumberger DM, Tran LC, Fitzgerald PB, Hoy KE, Daskalakis ZJ. A randomized double-blind sham-controlled study of transcranial direct current stimulation for treatment-resistant major depression. *Front Psychiatry* 2012; 3: 74.
- Boggio PS, Rigonatti SP, Ribeiro RB, Myczkowski ML, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Fregni F. A randomized, double-blind clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of major depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008; 11: 249–254.
- Brunoni AR, Amadara J, Berbel B, Volz MS, Rizzerio BG, Fregni F. A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011; 14: 1133–1145.
- Brunoni AR, Boggio PS, De RR, Bensenor IM, Lotufo PA, Namur V, Valiengo LC, Vanderhaselt MA. Cognitive control therapy and transcranial direct current stimulation for depression: a randomized, double-blinded, controlled trial. *J Affect Disord* 2014a; 162: 43–49.
- Brunoni AR, Ferrucci R, Bortolomasi M, Scelzo E, Boggio PS, Fregni F, Dell'Osso B, Giacopuzzi M, Altamura AC, Priori A. Interactions between transcranial direct current stimulation (tDCS) and pharmacological interventions in the Major Depressive Episode findings from a naturalistic study. *Eur Psychiatry* 2013a; 28: 356–361.
- Brunoni AR, Ferrucci R, Fregni F, Boggio PS, Priori A. Transcranial direct current stimulation for the treatment of major depressive disorder: a summary of preclinical, clinical and translational findings. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012a; 39: 9–16.
- Brunoni AR, Kemp AH, Shiozawa P, Cordeiro Q, Valiengo LC, Goulart AC, Copreski B, Lotufo PA, Brunoni D, Perez AB, Fregni F, Bensenor IM. Impact of 5-HTTLPR and BDNF polymorphisms on response to sertraline versus transcranial direct current stimulation: implications for the serotonergic system. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013b; 23: 1530–1540.
- Brunoni AR, Machado-Vieira R, Zarate CA, Jr., Vieira EL, Vanderhaselt MA, Nitsche MA, Valiengo L, Bensenor IM, Lotufo PA, Gattaz WF, Teixeira AL. BDNF plasma levels after antidepressant treatment with sertraline and transcranial direct current stimulation: results from a factorial, randomized, sham-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014b; 24: 1144–1151.
- Brunoni AR, Nitsche MA, Bolognini N, Bikson M, Wagner T, Merabet L, Edwards DJ, Valero-Cabré A, Rotenberg A, Pascual-Leone A, Ferrucci R, Priori A, Boggio PS, Fregni F. Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): challenges and future directions. *Brain Stimul* 2012b; 5: 175–195.
- Brunoni AR, Valiengo L, Baccaro A, Zanao TA, de Oliveira JF, Goulart A, Boggio PS, Lotufo PA, Bensenor IM, Fregni F. The sertraline vs. electrical current therapy for treating depression clinical study: results from a factorial, randomized, controlled trial. *JAMA Psychiatry* 2013c; 70: 383–391.
- D'Urso G, Mantovani A, Micillo M, Priori A, Muscettola G. Transcranial direct current stimulation and cognitive-behavioral therapy: evidence of a synergistic effect in treatment-resistant depression. *Brain Stimul* 2013; 6: 465–467.
- DaSilva AF, Volz MS, Bikson M, Fregni F. Electrode positioning and montage in transcranial direct current stimulation. *J Vis Exp* 2011.
- Ferrucci R, Bortolomasi M, Vergari M, Tadini L, Salvoro B, Giacopuzzi M, Barbieri S, Priori A. Transcranial direct current stimulation in severe, drug-resistant major depression. *J Affect Disord* 2009; 118: 215–219.
- Fregni F, Boggio PS, Nitsche MA, Rigonatti SP, Pascual-Leone A. Cognitive effects of repeated sessions of transcranial direct current stimulation in patients with depression. *Depress Anxiety* 2006; 23: 482–484.
- Grimm S, Beck J, Schuepbach D, Hell D, Boesiger P, Bermpohl F, Niehaus L, Boeker H, Northoff G. Imbalance between left and right dorsolateral prefrontal cortex in major depression is linked to negative emotional judgment: an fMRI study in severe major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2008; 63: 369–376.
- Kalu UG, Sexton CE, Loo CK, Ebmeier KP. Transcranial direct current stimulation in the treatment of major depression: a meta-analysis. *Psychol Med* 2012; 42: 1791–1800.
- Keedwell PA, Andrew C, Williams SC, Brammer MJ, Phillips ML. The neural correlates of anhedonia in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 843–853.
- Loo CK, Alonso A, Martin D, Mitchell PB, Galvez V, Sachdev P. Transcranial direct current stimulation for depression: 3-week, randomised, sham-controlled trial. *Br J Psychiatry* 2012; 200: 52–59.
- Loo CK, Sachdev P, Martin D, Pigott M, Alonso A, Malhi GS, Lagopoulos J, Mitchell P. A double-blind, sham-controlled trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010; 13: 61–69.
- Martin DM, Alonso A, Ho KA, Player M, Mitchell PB, Sachdev P, Loo CK. Continuation transcranial direct current stimulation for the prevention of relapse in major depression. *J Affect Disord* 2013; 144: 274–278.

11.5 Příloha 5

SCLEROSIS MULTIPLEX A PSYCHIATRICKÁ KOMORBIDITA

MULTIPLE SCLEROSIS AND PSYCHIATRIC COMORBIDITY

NATÁLIE GÖRNEROVÁ^{1,2,3}

¹Národní ústav duševního zdraví

²3. lékařská fakulta UK

³Psychiatrická nemocnice Bohnice

SOUHRN

Sclerosis multiplex (anglicky Multiple Sclerosis; MS) je chronické neurologické demyelinizační onemocnění, které představuje nejrozšířenější invalidizující neurologickou chorobu dospělých v produktivním věku. Psychiatrická komorbidita u MS dosahuje až 48 %. U pacientů se může projevit široká škála psychiatrických chorob, z nichž nejčastější jsou afektivní poruchy v čele s depresemi, jež dosahuje mezi pacienty s MS až 54 % prevalence. Včasné diagnostikou duševní komorbidity a její terapí, která se v případě deprese neliší od primárního duševního onemocnění, je možné zlepšit jak psychický, tak fyzický stav pacienta, a tím zlepšit jeho kvalitu života. Moderní zobrazovací metody mohou identifikovat neurobiologické korelaty afektivních příznaků a predikovat přítomnost deprese. V neposlední řadě je konstantním nálezem u nemocných MS kognitivní deficit, který může být přítomen i v případě, kdy se mozková tkáň jeví nepoškozena, diagnostickou metodou volby je fMRI (functional Magnetic Resonance Imaging - funkční magnetická rezonance). MS se může vyskytovat v mnoha formách a obrazech a na její možnou diagnostiku je potřeba pomyslet vždy, když pacient strádá nespecifickými psychopatologicko-neurologickými symptomy.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, deprese, euporie, manie, bipolární afektivní porucha, demence, psychóza

SUMMARY

Multiple sclerosis is a chronic neurological demyelinating disease, which is also the most common disabling neurological condition in adults of working age. A psychiatric comorbidity in MS rises up to 48%. Wide range of psychiatric diseases can appear in MS patients, from which affective disorders are the most frequent ones. Depression is the most common with the prevalence up to 54%. The early diagnosis of the psychiatric comorbidity and its therapy (which in the case of depression does not differ from the therapy of a primary mental illness) could improve both mental and physical condition of patients. This could then improve the patients' quality of life. The modern brain imaging methods are able to identify the neurobiological correlates of affective symptoms and predict depression. The disease can alter the patients personality which changes their self-reflection but also their adherence to the therapy. One of frequent symptoms is also cognitive deficit, which could be present even if the brain tissue appears intact. In this case the diagnostic tool is fMRI (functional Magnetic Resonance Imaging). MS can appear in many different forms, therefore we have to think of its possible diagnosis in each case when a patient suffers from non-specific neuropsychiatric symptoms.

Key words: multiple sclerosis, depression, euphoria, mania, bipolar affective disorder, dementia, psychosis

Görnerová N. Sclerosis multiplex a psychiatrická komorbidita. Psychiatrie 2014;18(4):177-185.

Úvod

Sclerosis multiplex (anglicky Multiple Sclerosis; MS) je chronické neurologické onemocnění, které je často spojené s typickými příznaky, zahrnujícími např. senzorický či motorický deficit, únava, ataxii, slepotu, bolest a zhoršení kognitivních funkcí (Tabulka 1). Jedná se o autoimunitní onemocnění, pro které je typická demyelinizace CNS v důsledku destrukce myelinových pochev. Tato choroba postihuje dvakrát častěji ženy než muže a je spojena s narůstajícím stupněm invalidity. I když existuje široké spektrum závažnosti a průběhu onemocnění, nejvíce případů probíhá pod obrazem relaps remitujícím (až 85 %), vzácnější je průběh primárně progresivní. Relaps remitující forma je charakteristická akutními exacerbacemi

neurologických příznaků, které jsou následovány obdobím stability neurologického nálezu. Typicky je následována fází kontinuálního zhoršování stavu pacienta, které je označováno jako sekundární progrese.

MS je nejrozšířenější invalidizující neurologickou chorobou dospělých v produktivním věku (Vattakatuchery et al., 2011). Nemoc postihuje přibližně 0,1 % populace v oblasti mírného klimatického pásma (1–4% pravděpodobnost výskytu u příbuzných prvního řádu a až 30% pravděpodobnost u monozygotních dvojčat). Je to nemoc začínající u mladých lidí, medián počátku onemocnění je 28 let, onemocnění touto chorobou je pak celoživotní.

Příčina onemocnění je neznámá. Existují nejrůznější environmentální a genetické hypotézy, které jsou považovány

Tabulka 1: McDonaldova kriteria pro dg. Sclerosis multiplex (Polman et al., 2011)

Klinický obraz	Další vyšetření potřebná k potvrzení dg. MS
≥ 2 ataky; obj. klinicky doložené ≥ 2 léze nebo obj. klinicky doložená 1 léze s anamnesticky doloženou 1 atakou	žádná
≥ 2 ataky; obj. klinicky doložená 1 léze	Rozšíření v prostoru, doložená: ≥ 1 T2 léze v minimálně 2 ze 4 MS-typických oblastech CNS (periventrikulární, juxtakortikální, infratentoriální, mícha), nebo vyčkání na další ataku, zasahující odlíšný lokus CNS
1 ataka; obj. klinicky doložené ≥ 2 léze	Rozšíření v čase doložené: Současná přítomnost gadolinium kontrastních či nekontrastních lézí v jakémkoliv čase nebo nový T2 a/nebo gadolinium kontrastní léze na následujícím MRI nebo vyčkání na další ataku 1 ataka; obj. klinicky doložené ≥ 2 léze
1 ataka; obj. klinicky doložená 1 léze (Clinically Isolated Syndrome)	Rozšíření v čase prostoru doložené: Pro DIS (dissemination in space, rozšíření v prostoru): ≥ 1 T2 léze v minimálně 2 ze 4 MS-typických oblastech CNS (periventrikulární, juxtakortikální, infratentoriální, mícha) nebo vyčkání na další ataku, zasahující odlíšný lokus CNS Pro DIT (dissemination in time, rozšíření v čase): Současná přítomnost gadolinium kontrastních či nekontrastních lézí v jakémkoliv čase nebo nový T2 a/nebo gadolinium kontrastní léze na následujícím MRI nebo vyčkání na další ataku 1 ataka; obj. klinicky doložené ≥ 2 léze
Závažná neurologická progrese, susp. na primárně progresivní formu	Progrese onemocnění 1 rok (stanoveno retrospektivně či prospektivně) + následující 2 ze 3 následujících kritérií: 1. evidence DIS založena na ≥ 1 T2 léze v minimálně 2 ze 4 MS-typických oblastech CNS (periventrikulární, juxtakortikální, infratentoriální, mícha) 2. Evidence DIS v mísce založena na přítomnosti ≥ 2 T2 lézí 3. Pozitivní CSF (oligoklonální proužky nebo zvýšený IgG index)

za kauzální faktory, jež spolu interagují, určují individuální náchylnost k chorobě a její průběhu. Z výsledků studií, které se zabývaly genomovým screeningem, vyplývá, že je možno vyloučit, že by za MS zodpovídala pouze jediný lokus. Situace je tedy velmi podobná dalším geneticky komplexním onemocněním. Oblastmi, které jsou jasné spojeny se zvýšenou vznímavostí k MS, jsou pak geny trídy HLA (human leukocyte antigen) I a II, geny kodující β receptor T-bunek, CTLA4 (protein 4 asociovaný s cytotoxickými T-lymfocyty), ICAM1 (intracelulární adhezivní molekula 1) a SH2D2 (protein 2A obsahující doménu SH2); (Dymett et al., 2004).

Typický morfologickým nálezem jsou pak plaky v bílé hmotě. Jedná se o ohrazené oblasti demyelinizace a relativně nepoškozený axon (Wingerchuk et al., 2001). Plaky se standardně zobrazují pomocí MRI (Magnetic Resonance Imaging, magnetická rezonanční) jako T2 vážené léze a jsou patognomickou známkou onemocnění sloužící k její diagnostice. Pro diagnózu je dále důležitá analýza likvoru, kde se nalézají IgG tvořící ne elektroforéze charakteristické oligoklonální proužky, které poukazují na repetitivní aktivaci imunitního systému proti stejnemu antigenu (Rhodes, 2011). Autoimunitní teorie vysvětluje vznik plaků narušenou HEB (hematoencefalickou bariérou), jež usnadňuje přestup potenciálně patologických bunek a protilátek do CNS. Příčina poškození HEB není známa, ale za nejpravděpodobnější jsou považovány imunitní interakce. Kauzální autoantigeny nejsou dosud zcela jasně identifikovány. Zatím se za hlavní kandidáty považují proteiny myelinové pochvy. Jednoznačně nejstudovanější je MBP (myelin basic protein), T-reaktivní kmeny se ovšem vyskytují i u zdravých kontrol. Autoreaktivní T-buňky přímo zahajují zánětlivou odpověď (interakce mezi

CD4+ T-lymfocyty a APC-buňkami), takto antigen specificky spuštěná imunitní odpověď zprostředkuje další buněčnou a humorální autoreaktivní aktivitu, vyúsťující v poškození tkáně. Jako další faktory vzniku MS jsou zvažovány virové či bakteriální infekce, superantigeny, reaktivní metabolity a metabolický stres (Wingerchuk et al., 2001) způsobený např. chronickou cerebrospinalní žilní insuficiencí, kdy imunologická dysregulace je považována za pouhý následek patologického děje (Rhodes, 2011). Komplikací MS může být v neposlední řadě také deprese a další psychiatrické syndromy.

Z recentních studií vyplývá, že příznaky duševního onemocnění jsou spojené primárně již se samotným autoimunitním procesem, který probíhá u MS. Psychologická reakce na fakt onemocnění MS není tedy u většiny nemocných hlavním patofiziologickým faktorem v rozvoji psychiatrických komplikací. Rozpoznaní přidružených psychiatrických onemocnění a jejich terapie může mít nejen pozitivní vliv na psychický stav pacienta s primárně neurologickou diagnózou, ale může rovněž pozitivně ovlivnit samotný průběh MS.

Sdělení mapuje vzájemný vztah asociovaných psychiatrických poruch a MS, zároveň však také zdůrazňuje důležitost komplexního přístupu k terapii MS z hlediska psychosociálního a neuropsychiatrického, který je nezbytný pro optimální léčbu pacientů s MS (Vattakatuchery et al., 2011).

MS a psychiatrická onemocnění

Psychiatrická komorbidita dosahuje u MS až 48 % (Marrie et al., 2009). Podle většiny studií frekvence diagnózy psychiatrických komorbidit u pacientů s MS nedosahuje jejich skutečné četnosti a terapie je v mnoha případech nedostatečná.

U pacientů se může projevit široká škála psychiatrických chorob od poruch kognitivních funkcí či psychózy, přes prověry hypománie, mánie, bipolární poruchy, úzkosti a deprese. Afektivní poruchy v čele s deprezí jsou u pacientů s MS zdaleka nejčastější, a proto se jim budeme věnovat podrobněji.

Euforie a mánie u MS

V současné době převládá názor, že afektivní poruchy u MS jsou důsledkem patofiziologie MS, tedy narušení funkce strategických oblastí pro regulaci emotivity. Naopak primární poruchy nálady mají etiologii multifaktoriální (genetický podklad, na který obvykle nasedají faktory biologické a psychosociální). U MS se oba mechanismy vzniku afektivních poruch vzájemně kombinují (Minden et al., 2014). Již Charcot (1873) označil bláznivý smích bez příčiny za jednu z typických emočních změn u MS (Benedict et al., 2004). Euforie v tomto pojetí představuje psychický stav radosti a štěstí, kdy se pacient cítí výborně psychicky i fyzicky a do budoucnosti hledí s optimismem. Nejedná se o epizodické vyjádření radostné emoce, jakou je patologický smích, ani o reverzibilně nadnesenou náladu, kterou je mánie či hypománie. Euforie je emoční stav, ve kterém je patrné chybějící propojení mezi reflexy podmínek, v nichž se jedinec nachází, a afektivní odpověď, která by je měla doprovázet. Euforici jedinci mohou prožívat i depresi. Prevalence se pohybuje v širokém rozmezí mezi 0–63%. Tento rozptyl je dán především rozdíly v hodnotících metodách, např. vizuální analogové škály (výhodně zejména pro hodnocení odlišných situací u téže osoby), sémantické fráze (nepřesně pro odlišné užití jazyka různými lidmi), numerické škály (známkování pocitu), a vzhledem k závažnosti a trvání MS (Minden, 2000). S výše uvedenými daty o prevalenci euforie u MS může interferovat výskyt tzv. pseudobulbárního afektu (nekontrolované stavy pláče či tzv. patologického smíchu vyskytující se u centrálních neurologických onemocnění, jež se podle recentní studie u MS vyskytuje v rozptěti 6,5–46,2%, autoři tak považují prevalenci euforie za neznámou) (Minden et al., 2014).

Ve výzkumu, kde byl k hodnocení euforie použit standardizovaný dotazník založený na široce uznávaném osobnostním Five Factor Modelu (podrobněji viz níže), bylo zjištěno, že se euforie vyskytuje častěji u mužů. Euforie byla v uvedené studii u MS pacientů přítomna u 9 %. Autoři vyslovili předpoklad, že je euforie způsobena následkem neuropsychologických změn v důsledku kombinace strategicky umístěných léze a pre-morbidních rysů osobnosti. Syndrom by se mohl vysvětlit lézemi bílé hmoty, které způsobují diskonekci prefrontálního kortextu a struktur limbického systému v kombinaci s narušujícím poškozením šedé hmoty a fokální patologií spodního frontálního kortextu (Fishman et al., 2004). Euforie je spojená s progresivní MS, s rozšířenými komorami a se zhoršením kognitivních funkcí (Minden, 2000). Zároveň by mělo být zmíněno, že klinický obraz MS může být spojen jak s euforii (přehnaná elace nálady), tak s eutonii (zvýšený pocit fyzického zdraví); (Vattakatuchery et al., 2011).

Obraz vlastní bipolární afektivní poruchy (BAP) se u pacientů s MS vyskytuje zhruba ve 13,5 % oproti 1–4,5 % v běžné populaci (Minden et al., 2014). Vysokou frekvenci BAP u centrálních demyelinizačních chorob uvádí též studie prováděná na vzorku čítajícím 700 tisíc obyvatel. V tomto souboru bylo nalezeno 10 pacientů, kteří trpěli současně MS i BAP, což bylo zhruba dvakrát více, než se očekávalo. Symptomy MS předcházely v průměru o 7,8 let (23,5 let věku) první afektivní

epizodě (31,3 let věku); (Gothelf et al., 2000). Tato a jiné studie (Hyde et al., 1992) potvrzují předpoklad, že proces centrální demyelinizace (jako MS, metachromatická leukodystrofie, adrenoleukodystrofie) hraje roli v patofiziologii afektivních poruch. Tento předpoklad například podporuje kazuistika pacienta, kterému byla ve 28 letech diagnostikována adrenomyeloleukodystrofie (AMLD), vzácná kongenitální porucha mladých mužů s akumulací VLCFAS (Very Long-Chain Fatty Acids) v mozku a adrenálních žlázách. Postupně u něj byla zaznamenávána motorická deteriorace, zatímco IQ a psychický profil se původně neměnily. MRI mozku provedené ve 30 letech věku bylo bez patologických změn, nicméně ve 32 letech se u něj objevil BAP symptomatologie s manickou psychotickou epizodou následovanou depresivní. Následující MRI potvrdilo asymetrickou periventrikulární demyelinizaci. BAP symptomatologie zde byla zřejmě projevem přechodu AMLD do CNS, což bylo dále následováno intelektuálním úpadkem, jenž byl spojen s ústupem afektivní symptomatologie.

Zároveň stojí za zmínu, že fokální léze bílé hmoty nalézámé také u primární BAP (Gothelf et al., 2000). Z výzkumu, který se zabýval MS pacienty s afektivním onemocněním, vyplývá, že bipolární pacienti s MS měli signifikantně více příbuzných s MS či s BAP než pacienti s unipolární depresi. Afektivní symptomatika je i s ohledem běžného poměru nemocných MS (ženy:muzi, 2:1) výrazně častější u žen (Schiffre et al., 1988).

Ze současného výskytu MS a BAP spolu s určitými HLA znaky II. třídy mezi členy jednotlivých rodin se usuzuje, že by zde mohl existovat společný genetický základ pro obě zmínované poruchy (Minden, 2000). Studie, jež se zabývala komorbiditou u matky a dcery ukázala podobné znaky třídy HLA I a identické znaky HLA II. V další studii na obdobné téma byly zkoumány genomy 2 dospělých sourozenců trpících komorbiditou MS a BAP a jejich příbuzných ve třech generacích. Celkem 4 členové rodiny trpěli sledovanou komorbiditou. Rodina podstoupila HLA typizaci. Tři členové s komorbiditou, stejně jako jeden zdravý člen, sdíleli identický genetický profil (stejně třídy I i II, HLA-A2, B18, CW8, DR2, DQ1 haplotyp, který je spojován právě s MS). Uvedené podporuje dohad, že geny blízké HLA oblasti chromozomu 6, můžou být spojeny s manifestací afektivních poruch (Kosmidis et al., 2012).

MS a deprese

Celoživotní prevalence velké depresivní poruchy (Major Depressive Disorder, MDD) se vyskytuje mezi pacienty s MS podle různých studií od 36–54 % proti 16,2 % u běžné populace. Sebevražednost je pak mezi nemocnými MS nejméně dvojnásobná ve srovnání s běžnou populací (Minden et al., 2014). Výskyt deprese je u pacientů s MS výšší než u jiných chronických onemocnění včetně dalších neurologických chorob (Siebert et al., 2005). Na problematiku poddiagnostikované komorbidní deprese ukazuje studie, v níž bylo podle hodnocení pomocí Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CESD) depresivních 46 % pacientů s MS. Skóre ≥ 21 poukazující na pravděpodobný depresivní syndrom mělo 16 % pacientů, kterým nebyla diagnostikována žádná z psychiatrických komorbidit (Marrie et al., 2009). Široká průřezová komunitní studie mezi členy MS asociace potvrdila, že prevalence klinicky signifikantní deprese dosahuje 41,8 %, a že 29,1 % vyšetřovaných osob má dokonce střední až závažnou depresi. Závažnost deprese byla identifikována

jako nejsilnější prediktor rizika suicidálního myšlení, které bylo nejčastější mezi pacienty se sekundárně progresivní MS (Vattakatuchery et al., 2011). V jiné studii bylo vyšetřeno 50 náhodně vybraných pacientů z registru pacientů s MS. Celkem 54 % z nich splňovalo kritéria pro depresivní syndrom, přičemž pouhých 14 % splňovalo kritéria pro depresi před diagnózou MS (Marrie et al., 2009). Tento nález podporuje předpoklad současněho výskytu uvedených diagnóz. Vlastní symptomy poruch nálady u pacientů s MS se nijak neliší od těch, které se vyskytují u pacientů bez MS, a odpovídají ve stejném míře na totožnou terapii (Minden, 2000). Diagnostika deprese může být u MS pacientů svízelná: skory mohou být artificiálně zvýšené pro přítomnou vegetativní symptomatiku a další hodnocení symptomy (např. pocit zbytečnosti). Škála dysforie NPI (Neuropsychiatric Inventory) byla vyvinuta právě za účelem hodnocení deprese u pacientů s neurologickým onemocněním (Diaz-Olavarrieta et al., 1999).

Etiologie deprese provázející MS

Byla identifikována hned několik možných mechanismů etiologie deprese u MS, které se pravděpodobně u jednotlivých pacientů vzájemně kombinují. Z hlediska organického poškození mozku je zásadní otázka, zda příčina deprese v tomto případě skutečně spočívá v demyelinizaci, která je podstatou samotné MS, nebo jsou-li její příčinou stejně léze, které lze nalézt u primárně psychiatrické diagnózy. Dále se zde kombinují možné příčiny imunologické, iatrogenní a psychosociální.

Z iatrogenních příčin byl zvažován zejména vliv terapie IFN-β (interferonem-β). Motivací této hypotézy byla skutečnost, že příbuzný imunomodulační cytokin IFN-α je znám pro svůj depresogenní vliv na náladu při terapii hepatitidy C a jiných chorob.

Z toho důvodu se při zavedení IFN-β do terapie MS předpokládalo, že by mohl mít obdobný efekt na náladu a mohl by tak být možnou příčinou deprese pacientů s MS. Navzdory počátečnímu podezření že zádnou spojitost mezi deprezí u pacientů s MS a terapií IFN-β nepodařilo prokázat, stejně jako tomu je i u jiných dlouhodobě užívaných imunomodulačních farmák (glatiramer acetát) využívaných při terapii MS (Vattakatuchery et al., 2011).

Při porovnání adherentní a non-adherentní skupiny pacientů k terapii IFN-β se počáteční hodnoty při škálování deprese (BDI – Beck Depression Inventory, HDRS- Hamilton Depression Rating Scale, State-Trait Anxiety Inventory, STAI) mezi skupinami statisticky významně nelíšily. Na druhou stranu pacienti, kteří lečbu IFN-β ukončili předčasně, vykazovali horší skory v sebehodnocení depresivních a úzkostních symptomů nežli pacienti, kteří při terapii zůstali. Z dalšího porovnání vyšlo najevo, že léčení pacienti prokázali signifikantní zlepšení v HDRS a v STAI, zatímco pacienti s přerušenou terapií neprokázali žádné signifikantní změny mezi dvěma časovými obdobími, v nichž byla měření prováděna. Nárůst fyzické neschopnosti a přítomnost depresivních symptomů na počátku studie byly nejsilnějšími prediktory deprese, během 4 let, po které observace probíhala (Porcel et al., 2006). Pro porozumění kauzálního vztahu mezi MS a deprezí jsou významné studie nemocných s CIS (Clinically Isolated Syndrom). CIS je první epizoda MS, po níž však nemusí všichni pacienti s tímto syndromem prodělat v následujících letech relaps, a tím splnit kritéria pro diagnózu MS. Po 2–3 letech od začátku studie byli pacienti, kteří prodělali

relaps, častěji depresivní než pacienti bez relapsu. Průměrná míra úzkostí byla u CIS pacientů výšší než u pacientů s relaps-remitentním průběhem MS. Úzkostné symptomy se časem snižují. Na druhou stranu intenzita deprese nevykazovala žádnou souvislost s rizikem rozvoje následné ataky MS v průběhu 2–3 let, během nichž studie trvala. Z tohoto nálezu vyplývá, že depresivní či úzkostné stavy na počátku nemoci MS nemusejí zvyšovat pravděpodobnost jejího propuknutí, i když stresující životní události se jeví jako spouštěc zvýšené aktivity demyelinizačního onemocnění a u mnoha pacientů s MS byla pozorována souvislost mezi změnami nálady a zhoršením choroby. Deprese tedy předchází a doprovází ataky MS, zatímco v remisi MS odeznívá a mizí (Di et al., 2003). Z korelací s MRI nálezy vyplývá, že mozková atrofie koresponduje nejpřesněji s postupem chorobného procesu MS, zatímco množství lézí predikuje především symptomatologii depresivní (Rao, 1992).

Vliv deprese na průběh MS

Dopadu deprese na průběh MS se věnovalo hned několik studií. Již na počátku 20. století pozoroval Barbellion (anglický přispěvatel deníku *The Journal of a Disappointed Man*), který sám MS trpěl, že závažná deprese může předcházet a doprovázet neurologickou symptomatologii MS. Několik autorů přináší kazuistiky pacientů s MS se závažnou deprezí, která se u několika z nich vyvinula před propuknutím MS. Tento předpoklad potvrdilo porovnání 30 pacientů s MS a 30 pacientů s jinou chronickou neurologickou chorobou, způsobující podobnou úroveň fyzické neschopnosti jako MS. Pacienti s MS vykazovali více epizod závažné deprese již před a po propuknutí neurologických příznaků. Současné MRI studie přináší informace o tom, že závažnost deprese u MS koreluje se snížením objemu temporálního laloku a pravé hemisféry. Tyto volumometrické změny zároveň korelují s fyzickou neschopností (Vattakatuchery et al., 2011). Spojitost mezi deprezí a progresí choroby je tedy zjevná.

Z signifikantních prediktory rozvinutí deprese jsou počítaný stupeň progrese choroby, počáteční BDI skóre a pacientovo vlastní vnímání intenzity stresujících životních událostí. Z těchto důvodů by měl být psychický stav pacienta před započetím terapie vždy zhodnocen za účelem včasné terapeutické intervence. Podobně by měl být psychiatricky sledování pacientů, u kterých se objeví klinické projevy v podobě fyzické neschopnosti (Porcel et al., 2006). Nemocní s nárůstem fyzické neschopnosti po 12 měsících terapie měli skory v BDI-II výrazně vyšší již na počátku terapie, z čehož vyplývá, že komorbidní deprese u nemocných s MS by mohla zároveň progresi MS recipročně urychlovat (Zephir et al., 2003).

S ohledem na to, že u pacientů, kteří se následně zhoršili z hlediska fyzické schopnosti, byly pozorovány výraznější příznaky deprese, zůstává otevřenou otázkou, zda by včasná terapie deprese nemohla zpomalit progresi MS.

Vliv lokalizace lézí u pacientů s MS na riziko rozvoje afektivní poruchy u MS

Podle dostupných studií převládá názor, že přítomnost deprese u MS je podmíněna větší neuropatologií ve frontální, temporální a parietální oblasti. V poslední době se zvyšuje zájem o novější způsoby zobrazování mozku, jakými jsou např. metodiky založené na zobrazení difuzního tenzoru

(Diffuse Tensor Imaging, DTI). DTI je metoda, kterou je možné hodnotit abnormality v bílé hmotě a vytvořit model strukturální konektivity mozku, tedy vizualizovat anatomická spojení mezi rozdílnými částmi mozku (Hagmann et al., 2006). Tyto zobrazovací přístupy jsou užitečné v získávání informací i o mírných patologických změnách v jinak normálně se jeví bílé hmotě mozkové tkáně (Normal Appearing White Matter, NAWM; Vattakatuchery et al., 2011). Depresivní pacienti s MS mají oproti pacientům s MS bez deprese větší objem hypointenzního poškození v pravé mediální dolní frontální oblasti, méně NAWM v levé horní frontální oblasti, nižší frakční anizotropii (FA; jedná se o hodnotu reprezentující strukturální integritu traktů bílé hmoty – zahrnuje hustotu vláken, průměr axonů a především myelinizaci) a až 2× vyšší mean diffusivity (MD; součet difuzivity podél tří os – jedná se o dvou vedlejších – lomený 3) v levé přední temporální oblasti. Celkově tedy bylo zjištěno, že depresivní pacienti s MS mají více abnormálit v NAWM a v NAGM (Normal Appearing Grey Matter – normálně se jeví šedá hmota) naměřených DTI (Feinstein et al., 2010), a tak byla ze znění DTI signifikantně nezávisle predikovatelná deprese (Feinstein, 2011).

U pacientů s MS a deprezí je též nižší objem šedé hmoty a větší objemu CSF (Cerebrospinal Fluid Volum – objem mozkomíšního moku sloužící jako index regionální mozkové atrofie) v levé přední temporální oblasti (Feinstein, 2011). Podobně další práce potvrdila dva nezávislé prediktory deprezí, z nichž jedním z nich je objem hyperintenzních lézí v levém mediálním dolním frontálním kortexu a druhým pak levým předním temporálním CSF volum (Feinstein et al., 2004).

Pujol et al. zkoumali vztah výsledků založených na hodnocení BDI u nemocných s MS na straně jedné a lokalizací lézí bílé hmoty spolu s jejich celkovým objemem na straně druhé. Nenašli žádný vztah mezi celkovým objemem lézí a deprezí. Zajímavý byl nález vztahu mezi BDI skóry a lokalizací lézí ve fasciculus arcuatus levé hemisféry. Tento nález podporuje existenci přímého negativního účinku demyelinizace na náladu (Pujol et al., 1997). Ve volumometrickém (MRI) srovnání pacientů s MS s deprezí a bez deprezí korelovala diagnóza a závažnost deprezí s objemem temporálního laloku a objemem pravé hemisféry a zároveň s fyzickou neschopností. Naproti tomu úzkost nekorelovala signifikantně ani s regionálním ani s celkovým poškozením či s objemem mozků. Z toho autoré vyvouzí, že depreze a anxieta mají pacientů s MS odlišnou etiologii. Deprese by tedy mohla být spojena s poškozením mozků vztahujícím se k MS, zatímco úzkost by mohla být reaktivní odpověď na psychosociální podmínky (Siebert et al., 2005). Deprese u pacientů s MS není spojená se změnami v bazálním limbickém systému v mozkovém kmene, jako tomu je u unipolární deprezí. Naopak je zde nárůst poškození v projekčních oblastech bazálního limbického systému, kterými jsou temporální, frontální a parietální lalok, zatímco jádra bazálního limbického systému mozkového kmene se zdají být nepoškozena (Berg et al., 2000).

Na fMRI (Functional Magnetic Resonance – funkční magnetická rezonance) byla porovnávána skupina pacientů s MS bez deprezí se zdravými kontrolami s cílem detekce procesů v GM (grey matter – šedá hmota) a WM (white matter – bílá hmota), jež klinickému projevu deprezí předchází. Byly zaznamenávány odpovědi CNS během vykonávání aktivních úloh zahrnujících neutrální podnety a podnety vyvolávající emoce. Skupina pacientů měla zvýšenou akutitu ve ventrolaterálním prefrontálním kortexu (vlPFC) a sníženou konektivitu mezi levou amygdalou a mezi dvěma

prefrontálními oblastmi (mediální a ventrolaterální) vzhledem ke zdravým kontrolám. Tato studie potvrzuje, že patologické změny spojené s chorobou se odrážejí v narušené komunikaci mezi mediálním a ventrolaterálním prefrontálním kortexem (zodpovědným za top-down regulaci emocí) a amygdalou, jež zprostředkovává emocní exekuci včetně negativních pocitů. Lokální reorganizace v mozku mohou být nahlíženy jako mechanismus kompenzující klinickou expresi afektivních symptomů u MS. Zvýšenou aktivaci určitých oblastí mozku nahrazuje poškození jiných oblastí demyelinizací – v tomto případě je snaha o zachování euthymie cestou zvýšené aktivity ve vlPFC. Za zmínu těž stojí, že obdobný mechanismus (zvýšená aktivita vlPFC a snížená reaktivita amygdaly) byl zmiňován v souvislosti s průběhem úzdravy z velké deprezí.

Pravidelným nálezem při fMRI studiích u pacientů s MS je, že během vykonávání senzoricko-motorických či kognitivních úloh pacienti zapojují více mozkových oblastí či vykazují větší reakci ve stejných oblastech jako kontroly. Adaptivní proces se tedy projevuje jako zvýšená odpověď oblastí specifických pro zadávanou úlohu či jako přeformování spojů, které tyto oblasti spojují, nebo jako kombinace obou uvedených mechanismů plasticity. Ničemné plasticita může vyvolat i změny maladaptivní, jakými je difúzní neurální dezorganizace. Zvýšená reaktivita mozku není očekávána, pokud komplikovanost zadávaných úloh či závažnost poškození nervové tkáně přestoupí určitou mez. Dochází pak k omezení plasticity či k maladaptivním procesům a výčerpání funkční rezervy.

Předpoklad, že změněnou konektivitu lze nalézt již u pacientů s MS bez poruchy afektivity (tedy ve fázi dostatku funkčních rezerv k zachování euthymie) ve srovnání se zdravými kontrolami, se ukázal jako správný. Uvedené změny funkční konektivity a zvýšení aktivity tak očekávaně odrážely změny v organizaci kortikálního interakcí zodpovědných za prozívání emocí. Poškození bílé hmoty, zobrazené např. pomocí DTI, může být velmi závažné i v případě, že je přítomno jen menší množství fokálních lézí (Passamonti et al., 2009).

Ve studii zaměřené mimojiné na rozdíl průtoku krve mozkem bylo vysetřeno 10 pacientů s MS a deprezí a 10 pacientů s MS bez deprezí na SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography). Autori našli mezi skupinami signifikantní rozdíly. Relativně vyšší průtok na levé straně mozku u pacientů s deprezí a naopak na pravé u pacientů bez deprezí. Depresivní pacienti měli signifikantně nižší perfuze v limbických oblastech. Asymetrie perfuze v limbickém systému (u pacientů s MS a deprezí v porovnání s pacienty s MS bez deprezí) pak korelovala signifikantně se skóry u BDI a HDRS, které pacienti před měřením absolvovali (Vattakatuchery et al., 2011).

Role genetické dispozice ve vzniku komorbidních afektivních poruch u MS

Závěry studií zaměřených na hereditu depresivní poruchy u MS se různí. Porovnávají pozitivitu rodinné anamnézy na afektivní poruchy a na MS. Z uvedeného nelze odvodit jednoznačný závěr, diskrepance výsledků patrně odpovídá přirozené bias u subjektivně sdělovaných dat. Jak již bylo uvedeno výše, v rodinné anamnéze je nápadná asociace MS a BAP (Kosmidis et al., 2012).

Ve vzorku pacientů s MS měly ženy mladší 35 let a ženy s pozitivní rodinnou anamnézou pro depresi vyšší prevalenci deprezí než ostatní zúčastnění (Patten et al., 2000).

Naproti tomu studie prováděná v Torontu porovnávala prevalenci pozitivní rodinné anamnézy afektivních poruch u pacientů s MS a zdravých kontrol. Prevalence afektivních poruch mezi příbuznými prvního stupně se shoduje s incidence u běžné populace. Nebyly nalezeny žádné rozdíly mezi prevalencí afektivní poruchy u příbuzných MS pacientů s afektivní poruchou a příbuzných MS pacientů bez afektivní poruchy. Proto se zdá, že afektivní porucha u pacientů s MS neodpovídá běžnému vzoru dědičnosti jako tomu je u primárních afektivních chorob. Z toho by mohlo vyplývat, že psychiatrická komorbidita u pacientů s MS není získána nezávisle na MS, ale je vlastní součástí tohoto neurologického onemocnění (Joffe et al., 1987).

Imunitní a endokrinní změny u deprese při MS

Depresivní MS pacienti vykazují nižší supresi kortizolu v krvi po DST (dexamethazonovém supresním testu) a zvýšená kortizolémie zároveň koreluje se sníženým objemem hippocampu (Feinstein, 2011).

Diurnální cyklus kortizolu byl porovnáván u 52 pacientů s diagnózou MS, kteří byli rozděleni do podskupin podle průběhu choroby (relaps-remitentní, sekundárně progresivní a primárně progresivní) se zdravými kontrolami a pacienty trpícími jinými neurologickými chorobami. DST byl ve všech zkoumaných skupinách normální. Diurnální rytmus kortizolu a jeho parametry korelovaly s hladinami CRP (C-reaktívni protein) jakožto markerem akutní fáze systémové odpovědi, který je zároveň mírně zvýšen u relapsu MS. Toto poukazuje na up-regulaci HPA (hypothalamo-pituitary-adrenal) osy při stresové odpovědi u MS (Wei et al., 1997), což zároveň koreluje s replikovaným nálezem exacerbace MS za stresu. Up-regulaci imunoreaktivních CRI (corticotropin - releasing hormone, kortikotropin - uvolňující hormon) neuronů potvrzily následně i postmortem studie. Jde v porovnání s jinými nemocemi o ojedinělý nález, který vyvrací teorii nespecifické aktivace HPA osy u MS. Navzdory uvedeným faktům mají MS pacienti nízkou úroveň odpovědi na stres na úrovni adrenální (Wei et al., 1997).

Z dosavadních studií, které se zabývaly vztahem mezi dysfunkcí imunitního systému a deprezí, vyplývá, že je zde nezanedbatelná souvislost mezi oběma patofyziologickými jevy. Malý počet pacientů a kontrol, a proto i nedostatek studií týkajících se této problematiky, však zůstává limitujícím faktorem objasnění jejich vztahu. MS je charakterizovaná zánečlivými změnami v CNS. Podle jedné z hypotéz mohou být depresivní symptomy způsobeny efektem cytokinů na hypothalamus. Na experimentální úrovni bylo zjištěno, že cytokiny jako TNF- α IL-2 signifikantně zvyšují expresi transportéru pro serotonin (SERT), což způsobuje redukci serotoninu v synapsi. Další studie se věnovala přímo vztahu mezi náladou a imunitou u 15 MS pacientů, kteří měli chronicky progresivní formu nemoci. Vysoko depresivní skupina měla v periferní krvi signifikantně vyšší počet T4-lymfocytů (helperů). Tento nález je v kontrastu k nálezům u zdravých kontrol, které jsou vystaveny psychickému distresu, koresponduje však se změnami zaznamenanými u MS exacerbací. Z dat vyplývá, že pacienti s MS pod psychickým distresem vykazují závažnější projevy demyelinizační choroby než pacienti, kteří nezážívají distres žádný. Distres je spojen s imunologickou dysregulací u MS (Vattakatuchery et al., 2011). Byl hodnocen vztah mezi deprezí, její léčbou a produkci IFN- γ periferními mononukleáry u pacientů s relaps remitentní

formou MS a komorbidní deprezí. IFN- γ , produkováný mj. aktivovanými autoagresivními Th1 buňkami, je považován za hlavní efektor mechanismu patogeneze MS (humorální a buněčná imunita namířená proti myelinovým pochvám, vyúsťující v jejich destrukci). To dokládá i fakt, že administrace IFN- γ vyvolává exacerbace MS. Zvýšená produkce IFN- γ je zároveň spojena se závažnou deprezí u psychiatrických pacientů. Cílem studie bylo prokázat, že deprese bude pozitivně korelovat s nespecificky (OKT3) a antigen-specificky (Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein, MOG) stimulovanou produkci IFN- γ a že deprese a IFN- γ budou klesat během následné antidepresivní terapie. MOG je jeden z antigenů lidského myelinu. Zvýšená imunitní reakce na MOG způsobuje autoimunitní demyelinizaci CNS. Studii prováděli na zdravých kontrolách, pacientech s MS bez deprese a pacientech s MS s deprezí, kteří prodělali čtyřměsíční terapii sertralinem nebo individuální kognitivně behaviorální terapii nebo podporu skupinové psychoterapie. Počáteční skóry BDI byly signifikantně asociované s výšší produkcí IFN- γ , stejně jako s odpovědí na vystavení MOG jakožto jeho antigen-specificky stimulovanou produkci. Pacienti neodpovídající produkci IFN- γ po stimulaci MOG byli signifikantně méně depresivní. Dále bylo mj. prokázáno, že IL-10 snižuje produkci IFN- γ po provedené stimulaci. Studie potvrdila, že deprese u pacientů s MS pozitivně koreluje s nespecifickou a antigen-specifickou stimulovanou produkci IFN- γ periferními mononukleáry, a že během terapie deprese byly poklesy v závažnosti deprese provázeny poklesy produkce IFN- γ . To může mít pro pacienty s MS zásadní význam, protože IFN- γ je považován za hlavní faktor v patofiziologii MS. Navíc pozorování faktu, že terapie deprese je spojena se sníženou odpovědí T-lymfocytů na MOG, znamená, že zmírnění depresivních symptomů může být důležitým faktorem pro down regulaci autoagresivních T-lymfocytů. Nálezy zároveň nevylučují možnost, že IFN- γ samotný může být příčinou deprese. Předpokládá se, že za vznikem deprese stojí imunitní dysregulace, která MS provádí, a že vztah mezi deprezí a MS je dynamický a reciproční. Mechanismus působení však nejsou známy. Jednou z možností je schopnost regulace hladin kortizolu v krvi. Non-suprese kortizolu po DST je spojena se zvýšenou produkcí IFN- γ , čímž dochází k propojení imunitních a neuroendokrinních patofiziologických řetězců vedoucích k deprezii. Efekt antidepresivní terapie na snížení produkce IFN- γ je výsledkem komplexních dějů, které je do budoucna potřeba detailněji zmapovat. Hlavní výsledek studie je pak podpora představě, že terapie deprese může být důležitým lečebným, nemoc modifikujícím prostředkem relaps-remitentní MS (Mohr et al., 2001).

Vliv psychiatrických symptomů na snížení kvality života u MS

Kvalita života (QOL, Quality Of Life) je signifikantně zhoršená u pacientů s MS v porovnání s běžnou populací. Při snaze o nalezení souvislosti mezi pokročilou neurologickou neschopností a sníženou QOL u MS pacientů se ukázalo, že pokročilé neurologické postižení je pouze její částečnou příčinou. Únavu je jeden z nejčastějších symptomů MS a vyskytuje se u 53–90 % pacientů. Vliv MS únavy a MS deprese (únavu a deprezí vyskytující se v souvislosti s onemocněním MS) na QOL je velmi důležitý, protože jak únavu, tak deprese jsou farmakologicky i nefarmakologicky léčitelné. T1 hypointenzní léze na MRI byly v horním parietálním a frontálním laloku spojeny s deprezí asociovanou s MS a mozková atrofie

korelovala jak s nižší QOL, tak s depresí. Tyto nálezy by mohly vést k předpokladu, že destruktivní děje MS (zahrnující neurodegeneraci včetně ztráty axonů) přispívají ke vzniku deprese u MS ovlivněním serotoninergických druh v kortikálně-limbických okruzích, které regulují náladu, což následně zároveň snižuje QOL (Janardhan et al., 2002).

Vztah mezi MS a osobnostními rysy nemocných

U pacientů, kteří trpí MS, jsou pozorovány změny osobnosti, v jejichž důsledku mají pacienti změněné vnímání nejen sebe sama, ale zároveň jsou jinak vnímáni také svým okolím (Benedict et al., 2009). Studie se zabývaly rozdíly v osobnostních rysech mezi pacienty s MS a mezi zdravými kontrolami, jiné se zaměřovaly přímo na možné spojení poruch nálad a osobnostních parametrů u pacientů s MS. Osobnostní charakteristiky pacientů s MS a depresí, MS bez deprese a u zdravých kontrol byly hodnoceny podle FFM (Five Factor Model), který zahrnuje následující faktory: neuroticismus, extroverzi, upřímnost, svědomitost a ochotu. Výsledky porovnání jednotlivých faktorů ukazují, že lidé s vyšší úrovní neuroticismu jsou zároveň návyklnější k rozvinutí deprese. Pacienti s MS se zvýšenými depresivními symptomy měli vyšší úroveň neuroticismu, vyzkoušeli si i vyšší extroverzi, nižší ochotu a nižší svědomitost než zdravé kontroly. Pacienti s MS bez psychiatické komorbidnosti se osobnostními rysy neodlišují od kontrol. Jiné často zmínované změny osobnosti u pacientů s MS zahrnují společenskou nepatřičnost, ztrátu zábran, apati, emoční labilitu a impulzivitu (Bruce et al., 2011). Vyšší skóry (výšetrováno NPI – Neuropsychiatric inventory a NEO-PI – Personality Inventory) euforie/desinhibice byly spojeny s nižší ochotou (pacienti byli netrpěliví, bezohlední a hádaví). Identifikace tohoto syndromu by mohla pozitivně ovlivnit klinickou péči o MS pacienty např. cestou vhodné farmakologické a nefarmakologické podpory (z psychoterapie profitují pacienti s vyšší mříhou ochoty a svědomitosti); (Bruce et al., 2011), v neposlední řadě pak poradenstvím pro ošetřovatele nemocných (Fishman et al., 2004). Úspěšná léčba MS, poruch nálad či úzkosti může také pozitivně ovlivnit některé osobnostní rysy (Bruce et al., 2011).

MS a kognitivní funkce

Prevalence zhoršených kognitivních funkcí u MS se pohybuje mezi 40–65% v závislosti na užité diagnostické metodě (Amato et al., 2006). Obraz kognitivní dysfunkce není u pacientů s MS homogenní a záleží na lokalizaci lézí. Maximum deficitu bývá v oblasti učení s relativně zachovanou retencí paměti (Fontaine et al., 1994).

Změny konektivity se u pacientů s MS neobjevují pouze mezi oblastmi mozku, které regulují afektivitu. Efektivní konektivita v okruzích pracovní paměti bývá změněná již v nejčasnějších fázích choroby. I tato změna efektivní konektivity může být nahlížena jako adaptivní, směřující k omezení klinické manifestace MS.

V časných fázích MS rozsah poškození bílé hmoty (zobrazitelně jako T₂ vážené léze) zřídka koreluje s klinickým stavem pacienta. Naproti tomu rozsah poškození NAWM zobrazitelně např. DTI vykazuje silnou korelací s výkonem souboru kognitivních úloh pacienty s MS. Hodnocení efektivní konektivity fMRI bylo použito u pacientů s MS, kteří vykonávali PASAT (Paced Auditory Serial Additon Test).

Tento test je citlivý k záchytu i nepatrného zhoršení kognitivních funkcí, konkrétně pracovní paměti a rychlosti zpracování informace. Pacienti s MS měli ve srovnání s kontrolami nižší skóre PASAT. Tyto nižší skóry korelovaly s rozsahem poškození v NAWM. Ke změnám efektivní konektivity došlo v tomto pokusu, konkrétně mezi levým předním cingulem a levým prefrontálním kortexem. Dále došlo ke zvýšení efektivní konektivity mezi pravým předním cingulem a pravým prefrontálním kortexem spolu se zesílením spojení mezi levým a pravým předním cingulem. Změny funkční konektivity byly nalezeny mezi pravým a levým primárním motorickým kortexem. Zvýšenou odpověď mozku však nelze očekávat, jakmile náročnost úloh a závažnost onemocnění přesahne určitou míru, a tím se vytrádí jeho schopnost plasticity (Au Duong et al., 2005). Kompenzační aktivace lokalizovaná v oblastech, které jsou zahrnuty do exekutivních procesů, byly přítomné již u pacientů v nejčasnějším stadiu onemocnění MS, kteří byli testováni pomocí PASAT. To znamená, že fMRI může zaznamenat aktívní proces neuroplasticity, který se snáší maskovat kognitivní deficit již ve stadiu CISSMS (Clinically Isolated Syndrome Suggestive of MS, tj. CIS suspektní pro rozvoj MS); (Audoin et al., 2003). Míra kognitivní dysfunkce nekoruluje s intenzitou deprese. Deprese tedy není příčinou kognitivní dysfunkce (Siegert et al., 2005).

MS a demence

Jak bylo řečeno výše, kognitivní deficit je u MS častý. Ojediněle je tak závažný, že MS probíhá pod obrazem demence asociované s ojedinělými neurologickými příznaky. Bezčinné jednání s progresivní se zhoršujícím vývojem s dominující zhoršenou krátkodobou pamětí (připomínající až Korzakovův amnéstický syndrom) patří mezi hlavní příznaky. Na MRI se opakovaně nachází závažná atrofie corpus callosum, rozšířené komory, četné periventrikulární plaky. Plaky v hippocampech a fornixech by mohly vysvětlovat zhoršenou krátkodobou paměť, změny chování jsou vysvětlovány poškozením dlouhých asociačních vláken, jež spojují frontální laloky s ostatními oblastmi hemisfér. Občas bývá zmínováno, že demence při MS připomíná demenci subkortikální (Fontaine et al., 1994).

MS a obsedantně kompulzivní porucha (OCD)

Prevalence OCD je u MS pacientů 8,6% v porovnání s 2,5% u běžné populace. Pacienti trpící MS a OCD mají v porovnání s pacienty trpícími pouze MS signifikantní redukcí objemu GM v pravém frontotemporálním kortexu, který tak může představovat anatomický podklad vzniku této komorbidity. Maximální změna byla nalezena v dolním frontálním gyrus a dolním a středním temporálním gyrus vpravo. U primární OCD (bez MS) jsou morfometrické změny rozsáhlější, dále zde nalezáme změny konektivity (její zvýšení i snížení), které nebyly nalezeny u MS pacientů (Tinelli et al., 2013).

MS a psychóza

Psychotické stavby a poruchy se vyskytují u MS relativně vzácně (2–3% u MS vs. 1,8% u běžné populace); (Minden et al., 2014). Studie se shodují v tom, že u pacientů s MS postižených psychózou je typický nález na MRI. Léze se nacházejí

periventrikulárně, statisticky signifikantní hodnoty nabývají okolo temporálního rohu postranní komory (Feinstein et al., 1992). Některé studie považují léze levého temporálního laloku za prediktivní ukazatel vyuvinutí psychózy (Reiss et al., 2006). V naprosté většině případů předchází psychóze neurologická symptomatologie a věk propuknutí psychotického stavu je vyšší než u psychóz primárních (Feinstein et al., 1992). Kazuisticky jsou rovněž popsány psychotické stavy u pacientů s MS po léčbě steroidy (Andersson et al., 1998; Sidoti et al., 2007).

Nespecifické průběhové formy MS

Nespecifické psychopathologické symptomy (často nezářitelné podle diagnostických kritérií) by mely budit podezření a dávat tak prostor diferenciální diagnóze za hranici duševních onemocnění. Mohou být přítomny psychotické příznaky, epizody naříkání, agrese, stupor, psychomotorický neklid a další. Výjma dyssomnie a cefalgii nemusí být přítomny žádné další neurologické příznaky. EEG a CT jsou bez patologického nálezu. Antipsychotika jsou v takových případech bez efektu, nebo pacienti reagují velmi senzitivně na jejich nežádoucí účinky, a rozvíjejí extrapyramidové příznaky v důsledku organických změn mozků. U těchto pacientů jsou na MRI prokazatelné patognomické plaky, které jsou často klinicky němé (Kohler et al., 1988). Pro diagnózu MS je nezbytný klinický obraz podpořený jak nálezem plaků na MRI, tak oligoklonálních proužků v likvoru. Avšak pokud je klinická symptomatika spojena buď jen s plaky, či pouze s nálezem v likvoru je diagnóza velmi pravděpodobná a je potřeba tyto pacienty sledovat (Freedman et al., 2005).

LITERATURA

- Amato MP, Zipoli V, Portaccio E. Multiple sclerosis-related cognitive changes: a review of cross-sectional and longitudinal studies. *J. Neurol. Sci.* 2006; 245:41-46.
- Andersson PB, Goodkin DE. Glucocorticosteroid therapy for multiple sclerosis: a critical review. *J. Neurol. Sci.* 1998; 160:16-25.
- Au Duong MV, Boulanouar K, Audoin B, Treseas S, Ibarrola D, Malikova I, Confort-Gouny S, Celsis P, Pelletier J, Cozzone PJ, Ranjeva JP. Modulation of effective connectivity inside the working memory network in patients at the earliest stage of multiple sclerosis. *Neuroimage*. 2005; 24:533-538.
- Audoin B, Ibarrola D, Ranjeva JP, Confort-Gouny S, Malikova I, Ali-Cherif A, Pelletier J, Cozzone P. Compensatory cortical activation observed by fMRI during a cognitive task at the earliest stage of MS. *Hum. Brain Mapp.* 2003; 20:51-58.
- Benedict RH, Carone DA, Bakshi R. Correlating brain atrophy with cognitive dysfunction, mood disturbances, and personality disorder in multiple sclerosis. *J. Neuroimaging*. 2004; 14: 365-455.
- Benedict RH, Wahlig EL, Topciu RA, Engert J, Schwartz E, Chapman B, Weinstock-Guttman B, Duberstein PR. Personality traits in women with multiple sclerosis: discrepancy in patient/partner report and disease course. *J. Psychosom. Res.* 2009; 66:147-154.
- Berg D, Supprian T, Thomas J, Warmuth-Metz M, Horowski A, Zeiler B, Magnus T, Rieckmann P, Becker G. Lesion pattern in patients with multiple sclerosis and depression. *Mult. Scler.* 2000; 6:156-162.
- Bruce JM, Lynch SG. Personality traits in multiple sclerosis: association with mood and anxiety disorders. *J. Psychosom. Res.* 2011; 70:479-485.
- Di LS, Piattella MC, Pozzilli C, Pantano P, Caramia F, Pestalozza IF, Paolillo A & Lenzi GL. Longitudinal evaluation of depression and anxiety in patients with clinically isolated syndrome at high risk of developing early multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2003; 9:302-306.
- Diaz-Olivarrieta C, Cummings JL, Velazquez J, Garcia dIC. Neuropsychiatric manifestations of multiple sclerosis. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 1999; 11:51-57.
- Dyment DA, Ebers GC, Sadovnick AD. Genetics of multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2004; 3:104-110.
- Feinstein A. Multiple sclerosis and depression. *Mult. Scler.* 2011; 17:1276-1281.
- Feinstein A, Du BG, Ron MA. Psychotic illness in multiple sclerosis. A clinical and magnetic resonance imaging study. *Br. J. Psychiatry*. 1992; 161: 680-685.
- Feinstein A, O'Connor P, Akbar N, Moradzadeh L, Scott CJ, Lobaugh NJ. Diffusion tensor imaging abnormalities in depressed multiple sclerosis patients. *Mult. Scler.* 2010; 16:189-196.
- Feinstein A, Roy P, Lobaugh N, Feinstein K, O'Connor P, Black S. Structural brain abnormalities in multiple sclerosis patients with major depression. *Neurology*. 2004; 62:586-590.
- Fishman I, Benedict RH, Bakshi R, Priore R, Weinstock-Guttman B. Construct validity and frequency of euphoria sclerotica in multiple sclerosis. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2004; 16:350-356.
- Fontaine B, Seilhean D, Tourbah A, Daumas-Dupont C, Duyckaerts C, Benoit N, Devaux B, Hauw JJ, Rancurel G, Lyon-Caen O. Dementia in two histologically confirmed cases of multiple sclerosis: one case with isolated dementia and one case associated with psychiatric symptoms. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1994; 57:353-359.
- Freedman MS, Thompson EJ, Deisenhammer F, Giovannoni G, Grimsley G, Keir G, Ohman S, Racke MK, Sharief M, Sindig CJ, Sellebjerg F, Touretto WW. Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement. *Arch. Neurol.* 2005; 62:865-870.
- Gotheil D, Levite R, Gadoth N. Bipolar affective disorder heralding cerebral demyelination in adreno-myelo-leukodystrophy. *Brain Dev.* 2000; 22:184-187.

Závěr

S ohledem na četné psychiatrické komplikace lze na MS nahlížet také jako na chronické duševní onemocnění. V běžné klinické praxi se můžou objevovat nespecifické syndromy na rozhraní psychiatrie a neurologie, jež se teprve v průběhu let můžou vyznačovat klinicky zjevnou demyelinizační symptomatologií. Z uvedených důvodů by se na MS mělo myslit i v běžné psychiatrické praxi a vyšetřovací metody, včetně metod zobrazovacích a invazivních (lumbální punkce), by mely být voleny k vyloučení MS.

Léčba duševních symptomů u diagnostikovaných MS pacientů zvyšuje nejen jejich kvalitu života po stránce duševní, ale je zároveň nemoc modifikující a zlepšuje prognózu vlastní MS. Psychiatrická péče by se měla stát běžnou součástí terapeutického plánu pacientů s MS.

Dedikace: Práce byla podpořena projekty GAČR GA13-23940S a GBP304/12/G069, a projektem PRVOUK P34 Univerzity Karlovy.

MUDr. Natálie Görnerová
Národní ústav duševního zdraví
Topolová 748
250 67 Klecany
e-mail: natalie.gornerova@gmail.com

*Do redakce došlo: 14. 10. 2014
K publikaci přijato: 24. 11. 2014*

- Hagmann P, Jonasson L, Maeder P, Thiran JP, Wedeen VJ, Meuli R. Understanding diffusion MR imaging techniques: from scalar diffusion-weighted imaging to diffusion tensor imaging and beyond. *Radiographics*. 2006; 26, Suppl. 1:S205-S223.
- Hyde TM, Ziegler JC, Weinberger DR. Psychiatric disturbances in metachromatic leukodystrophy. Insights into the neurobiology of psychosis. *Arch. Neurol.* 1992; 49:401-406.
- Janardhan V, Bakshi R. Quality of life in patients with multiple sclerosis: the impact of fatigue and depression. *J. Neurol. Sci.* 2002; 205:51-58.
- Joffe RT, Lippert GP, Gray TA, Sawa G, Horvath Z. Personal and family history of affective illness in patients with multiple sclerosis. *J. Affect. Disord.* 1987; 12:63-65.
- Kohler J, Heilmeyer H, Volk B. Multiple sclerosis presenting as chronic atypical psychosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1988; 51:281-284.
- Kosmidis MH, Bozikas V, Giannouli V, Karavatos A & Fokas K. Familial comorbidity of bipolar disorder and multiple sclerosis: genetic susceptibility, coexistence or causal relationship? *Behav. Neurol.* 2012; 25:341-349.
- Mariie RA, Horwitz R, Cutrer G, Tyry T, Campagnolo D, Vollmer T. The burden of mental comorbidity in multiple sclerosis: frequent, underdiagnosed, and undertreated. *Mult. Scler.* 2009; 15:385-392.
- Minden SL. Mood disorders in multiple sclerosis: diagnosis and treatment. *J. Neurovirol.* 2000; 6, Suppl 2:S160-S167.
- Minden SL, Feinstein A, Kalb RC, Miller D, Mohr DC, Patten SB, Bever C Jr, Schiffer RB, Gronseth GS, Narayanaswami P. Evidence-based guideline: assessment and management of psychiatric disorders in individuals with MS: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2014; 82:174-181.
- Mohr DC, Goodkin DE, Islar J, Hauser SL, Genain CP. Treatment of depression is associated with suppression of nonspecific and antigen-specific T(H)1 responses in multiple sclerosis. *Arch. Neurol.* 2001; 58, 1081-1086.
- Passamonti L, Cerasa A, Liguori M, Gioia MC, Valentino P, Nistico R, Quattrone A & Fera F. Neurobiological mechanisms underlying emotional processing in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Brain*. 2009; 132:3380-3391.
- Patten SB, Metz LM, Reimer MA. Biopsychosocial correlates of lifetime major depression in a multiple sclerosis population. *Mult. Scler.* 2000; 6:115-120.
- Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinshenker B, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann. Neurol.* 2011; 69:292-302.
- Porcel J, Rio J, Sanchez-Betancourt A, Arevalo MJ, Tintore M, Tellez N, Borras C, Nos C, Montalban X. Long-term emotional state of multiple sclerosis patients treated with interferon beta. *Mult. Scler.* 2006; 12:802-807.
- Pujol J, Bello J, Deus J, Martí-Vilalta JL, Capdevila A. Lesions in the left arcuate fasciculus region and depressive symptoms in multiple sclerosis. *Neurology*. 1997; 49:1105-1110.
- Rao SM. Neurobehavioral aspects of multiple sclerosis. New York (NY): Oxford University Press, 1990. 1-288 stran. ISBN 0-19-505400-8.
- Reiss JP, Sam D, Sareen J. Psychosis in multiple sclerosis associated with left temporal lobe lesions on serial MRI scans. *J. Clin. Neurosci.* 2006; 13:282-284.
- Rhodes MA. CCSVI as the Cause of Multiple sclerosis: the science behind the controversial theory. První vydání. North Carolina: McFarland, Comapany, Inc., Publishers, 2011. 241 stran. ISBN 978-0-7864-6038-0.
- Schiffer RB, Weitkamp LR, Wineman NM, Guttormsen S. Multiple sclerosis and affective disorder. Family history, sex, and HLA-DR antigens. *Arch. Neurol.* 1988; 45:1345-1348.
- Sidoti V, Lorusso L. Multiple sclerosis and Capgras' syndrome. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2007; 109:786-787.
- Siebert RJ, Abernethy DA. Depression in multiple sclerosis: a review. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2005; 76:469-475.
- Tinelli E, Francia A, Quartuccio EM, Morreale M, Contessa GM, Pasucci S, Sbardella E, Pozzilli C, Pantano P. Structural brain MR imaging changes associated with obsessive-compulsive disorder in patients with multiple sclerosis. *AJR Am. J. Neuroradiol.* 2013; 34:305-309.
- Vattakatuchery JJ, Rickards H, Cavanna AE. Pathogenic mechanisms of depression in multiple sclerosis. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2011; 23:261-276.
- Wei T, Lightman SL. The neuroendocrine axis in patients with multiple sclerosis. *Brain*. 1997; 120 (Pt 6):1067-1076.
- Wingerchuk D M, Lucchinetti CF, Noseworthy JH. Multiple sclerosis: current pathophysiological concepts. *Lab Invest.* 2001; 81:263-281.
- Zephir H de SJ, Stojkovic T, Delisse B, Ferriby D, Cabaret M, Vermeren P. Multiple sclerosis and depression: influence of interferon beta therapy. *Mult. Scler.* 2003; 9:284-288.