

Rezonans funkcjonalny jako narzędzie wspomagające diagnostykę chorych na schizofrenię

Functional resonance as a tool to support diagnosis of schizophrenic patients

Ilona Sylwia Karpiel¹, Zofia Kurasz²

¹Sieć Badawcza Łukasiewicz – Instytut Techniki i Aparatury Medycznej w Zabrze

²Szkoła Doktorska, Uniwersytet Śląski w Katowicach

Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2021; 16, 1–2: 52–60

Adres do korespondencji:

dr inż. Ilona Sylwia Karpiel

Sieć Badawcza Łukasiewicz

– Instytut Techniki i Aparatury Medycznej

ul. Roosevelta 118, 41-800 Zabrze

e-mail: ilona.karpiel@itam.lukasiewicz.gov.pl

Streszczenie

Funkcjonalny rezonans magnetyczny (*functional magnetic resonance imaging* – fMRI) jest techniką pomiaru aktywności mózgu, która bazuje na pomiarze sygnału generowanego przez różnicę krwi utlenowanej (oksyhemoglobina) i pozbawionej tlenu (deoksyhemoglobina). Wraz z rozwojem fMRI nastąpił wyraźny wzrost zainteresowania wyspecjalizowaną metodą bezzadaniowego obrazowania MRI (*resting state functional magnetic resonance imaging* – rsfMRI). Metoda rsfMRI jest jedną z nielicznych metod poszerzających diagnostykę ludzkiego mózgu, pozwalającą na bezzadaniowe wizualizowanie połączeń sieci neuronowych leżących u podstaw deficytów behawioralnych przejawiających się w schizofrenii. Schizofrenia to poważne zaburzenie psychiczne charakteryzujące się epizodami chorobowymi z objawami pozytywnymi, takimi jak urojenia i halucynacje, objawami negatywnymi, takimi jak apatia czy brak popędu, oraz zaburzeniami poznawczymi mającymi olbrzymi wpływ na globalne funkcjonowanie osoby chorej. W ostatnich latach nastąpił znaczący wzrost liczby badań dotyczących zastosowania zarówno fMRI, jak i rsfMRI w badaniach neurobiologicznych. Artykuł podsumowuje cechy metodologii fMRI i rsfMRI, podkreśla ich zastosowanie w badaniach neurobehawioralnych, skupiając się na schizofrenii. Po ponad 100 latach badań nie ma powszechnie przyjętej teorii neuropatologii schizofrenii, która wciąż pozostaje chorobą nieznaną. Jest osłabiającym i często wyniszczającym zaburzeniem mózgu, charakteryzującym się niejednorodną prezentacją dysfunkcji psychologicznych i behawioralnych. Przesiewowe badania funkcji kognitywnych w schizofrenii mogą pomóc w ocenie funkcjonowania ośrodkowego układu nerwowego i umożliwić obserwację zmian spowodowanych przez chorobę oraz wpływ leczenia na jej przebieg.

Słowa kluczowe: fMRI, schizofrenia, neuroobrazowanie, mózg.

Abstract

Functional magnetic resonance imaging (fMRI) is a technique for measuring brain activity, which is based on measurement of the signal generated by the difference between oxyhemoglobin and oxygen-depleted blood. With fMRI there has been a clear increase in interest in a specialized method of resting state functional magnetic resonance imaging (rsfMRI). RsfMRI is one of the few methods that extend the diagnosis of the human brain allowing for taskless visualization of neural network connections underlying the behavioral deficits manifested in schizophrenia. Schizophrenia is a serious mental disorder characterized by episodes of disease with positive symptoms such as delusions and hallucinations, negative symptoms such as apathy or lack of drive, and cognitive disorders that have a huge impact on the global functioning of the patient. In recent years there has been a significant increase in the number of studies showing the use of both fMRI and rsfMRI in neurobiological studies. This article summarizes the features of the fMRI and rsfMRI methodology, and emphasizes their application in neurobehavioral studies focusing on schizophrenia. After more than 100 years of research, there is no universally accepted theory of neuropathology of schizophrenia; it still remains an unexplained disease. Is a debilitating and often disabling brain disorder, characterized by a heterogeneous presentation of psychological and behavioral dysfunctions. Screening of cognitive functions in schizophrenia can help to assess the functioning of the central nervous system and observe changes caused by the disease and the impact of treatment on the course of the disease.

Key words: fMRI, schizophrenia, neuroimaging, brain.

Wstęp

Ostatnie lata przyniosły dynamiczny rozwój w obszarze neuroobrazowania, a co za tym idzie – również w obszarze neuroinformatyki (analiza obrazów medycznych) czy w telemedycynie i sieciach neuronowych, gdzie nastąpił niezwykle szybki postęp tzw. nauki poznawczej (*cognitive neuroscience*). Do lat 90. jedynym możliwym rozwiązaniem, które pozwalało dowiedzieć się, jaką rolę odgrywa określona część mózgu, była obserwacja pacjenta z chirurgicznie usuniętym fragmentem mózgu bądź sekcja pośmiertna. Wraz z rozwojem technologii nastąpił przełom w badaniach, co pozwoliło na obserwację pracującego mózgu podczas wykonywania operacji umysłowych. Rozwój medycyny zapoczątkował rozwój także innych dziedzin, a w szczególności tzw. neuroinformatyki. Wszelkiego rodzaju analizy związane bezpośrednio z technikami neuroobrazowymi są oparte na tzw. mapach cytoarchitektonicznych Campbella, Brodmanna czy np. Economo. Jednym z najczęściej wykorzystywanych jest podział obszarów ze względu na lokalizację i funkcję z użyciem podziału na pola Brodmanna, których jest 52. Każdy z obszarów można łatwo zidentyfikować, wykorzystując do tego celu np. interaktywne atlasy funkcjonalne, identyfikując odpowiednio koordynaty x, y, z znajdujące się w wybranych częściach mózgu.

Obecnie w neurologii oraz psychiatrii coraz częściej stosowane są specjalistyczne techniki, tj. elektroencefalografia (EEG), w tym potencjały wywołane (*event-related potentials* – ERPs), funkcjonalny rezonans magnetyczny (*functional magnetic resonance imaging* – fMRI) i spektroskopia w bliskiej podczerwieni (*functional near-infrared spectroscopy* – fNIRS).

Neuroobrazowanie fMRI jest metodą stosowaną w badaniach naukowych oraz w praktyce klinicznej w przypadku wielu zaburzeń psychicznych – na etapie rozpoznania, prognozy i interwencji (Arbabshirani i wsp. 2017; Klöppel i wsp. 2012). Dzięki wysokiej dokładności diagnostycznej odgrywa dużą rolę we współczesnej psychiatrii (Zhan i Yu 2015). Prezentowana praca przeglądowa ma na celu przybliżenie tematyki neuroobrazowania za pomocą fMRI stosowanego obecnie w schizofrenii. Odwołuje się do źródeł najbardziej znaczących dla tej tematyki, opisujących najważniejsze odkrycia na tym polu. Przegląd zawiera ponadto wiele odwołań do najnowszych badań dotyczących metod i technik analizy danych.

Obrazowanie fMRI jest techniką pomiaru aktywności mózgu, która bazuje na sygnale

generowanym przez różnicę krwi utlenowanej (oksyhemoglobina) i pozbawionej tlenu (deoksyhemoglobina) w sekwencji BOLD (Ogawa i wsp. 1990). Gdy mózg jest aktywowany przez odpowiednio dobrane zadania, odnotowuje się wzrost sygnału w regionach aktywowanych przez zadanie. Jest to spowodowane większym wzrostem regionalnego przepływu krwi utlenowanej, który przekracza regionalne zużycie tlenu. W celu uzyskania sygnału BOLD można zastosować różne sekwencje impulsów. Jednak podatność na działanie deoksyhemoglobiny jest zależna od pola. Skaner o natężeniu pola 1,5 Tesli (T) zwykle rejestruje zmiany sygnału z aktywacją funkcjonalną od ok. 0,25% do 5%, podczas gdy w przypadku wyższych pól (np. 3 lub 4 T) zaobserwowano zmiany do 25%.

Wraz z rozwojem fMRI zaczęto rozwijać oraz wdrażać technikę bezzadaniowego rezonansu magnetycznego (*resting state fMRI* – rsfMRI), która w ostatnim czasie cieszy się ogromnym zainteresowaniem badaczy. Te nieinwazyjne metody są coraz częściej stosowane z powodzeniem w diagnostyce pacjentów przed- i pooperacyjnych (lokalizacja ośrodków funkcjonalnych mózgu w celu zwiększenia bezpieczeństwa resekcji zmiany patologicznej, np. guz, ognisko padaczkowe, a także stworzenie neuronawigacji oraz monitorowanie), jak również w pozostałych dziedzinach medycyny czy np. w kryminalistyce.

Wprowadzenie obrazowania metodą rezonansu magnetycznego do neuronauki zrewolucjonizowało w medycynie badania dotyczące mózgowia, umożliwiając obserwację procesów zachodzących w mózgu oraz lepsze zrozumienie i ocenę jego funkcji.

Przed wprowadzeniem MRI do szerszej diagnostyki funkcjonalne neuroobrazowanie było możliwe tylko przy użyciu znaczników radioizotopowych (woda znakowana tlenem-15 lub deoksyglukoza znakowana fluorem-18) stosowanych w obrazowaniu pozytonową tomografią emisyjną (*positron emission tomography* – PET). Rozdzielczość czasowa wynosząca kilka minut wykluczała szczegółowe odwzorowanie operacji poznawczych, które zachodzą w znacznie krótszych przedziałach czasowych (Gur i Gur 2010). Oprócz lepszej rozdzielczości czasowej (ok. 2 do 16 s – czas trwania „odpowiedzi hemodynamicznej”) fMRI przynosi kilka innych korzyści. Są to m.in. wyższa rozdzielczość przestrzenna czy bezpośrednia korelacja z obrazowaniem anatomicznym. Z powodu braku promieniowania jonizującego i inwazyjności nie ma przeciwwskazań do powtarzania badania, można je wykonywać także u dzieci.

Metoda ta wiąże się jednak z kilkoma ograniczeniami, jakimi są np. głośna praca (tzw. szumy tła generowane przez gradienty), konieczność dostosowania prezentacji bodźców do każdej grupy pacjentów, a niejednokrotnie również jako oddzielny, spersonalizowany paradygmat dla każdej osoby.

Wraz ze wzrostem zainteresowania metodą fMRI zwiększyło się zapotrzebowanie na doskonalenie technologii oraz specjalistyczny sprzęt. Pojawiły się aparaty 1,5–9 T oraz tzw. open MRI. W rezultacie nastąpiła eksplozja badań funkcjonalnych w grupach osób zdrowych oraz wśród pacjentów z zaburzeniami pracy mózgu. Postępy w zakresie nieinwazyjnych technik, a w szczególności rezonansu magnetycznego, pozwoliły m.in. na mapowanie oraz analizę struktur i funkcji mózgu (Lenroot i Giedd 2006; Hedman i wsp. 2012) w procesie starzenia się (Hedman i wsp. 2012; Park i Reuter-Lorenz 2009), w zaburzeniach neurologicznych i psychiatrycznych, takich jak choroba Alzheimera (Johnson i wsp. 2012; Frisoni i wsp. 2010; McConathy i Sheline 2015; Sperling i wsp. 2011; Dai i He 2014), w zaburzeniach poznawczych (McConathy i Sheline 2015; Sperling i wsp. 2011), schizofrenii (Fornito i Bullmore 2015; Petterson-Yeo i wsp. 2011) czy depresji (Drevets i wsp. 2008; Gong i He 2015). Co ważne, pomiary oparte na obrazowaniu mają ogromny potencjał i mogą służyć jako biomarkery rozwoju i starzenia się, a także wspomagać diagnozę i ocenę terapeutyczną wielu zaburzeń psychicznych (McConathy i Sheline 2015; Sperling i wsp. 2011; Dai i He 2014; Fornito i Bullmore 2015; Drevets i wsp. 2008; Gong i He 2015; Singh i Rose 2009; Wurtman 2015; Cao i wsp. 2014).

Schizofrenia – obraz kliniczny i diagnostyka

Schizofrenia jest poważną chorobą psychiczną, dotykającą ok. 1% światowej populacji (Collo i wsp. 2020). Jej symptomy są zróżnicowane, obejmują objawy pozytywne (Smith i wsp. 2002), takie jak urojenia i halucynacje, oraz objawy negatywne (McGurk i wsp. 2000), takie jak apatia czy brak popędu. W schizofrenii występują także duże dysfunkcje neurokognitywne, choroba upośledza wiele funkcji poznawczych, np. pamięć czy uwagę (Heinrichs i Zakzanis 1998; Townsend i wsp. 2001). Wiąże się to z dezorganizacją i występowaniem objawów (Cohen i wsp. 1999; Green i wsp. 2000; Kerns i Berenbaum 2002), jak również ze słabymi wynikami funkcjonalnymi (Green 1996, 1998; Weinberger i Gallhofer 1997). Z tego powodu

dysfunkcje poznawcze są uważane za podstawowe deficyty w schizofrenii, a wiele badań (Green 1996; Green i wsp. 2000; Schuepbach i wsp. 2002) pokazuje, jak silnie wpływają na prezentację kliniczną i codzienne funkcjonowanie osób chorych.

Badacze ustalili podłoże nieprawidłowych aktywności mózgu związanych z zadaniami motorycznymi, pamięcią roboczą (Corrigan i Toomey 1995), uwagę, płynnością słów, przetwarzaniem emocji i podejmowaniem decyzji (Heinrichs i Zakzanis 1998; Gur i Gur 2010). Wiele zaburzeń poznawczych w schizofrenii zostało odpowiednio powiązanych z zaburzeniami niektórych obszarów mózgu (Addington i wsp. 1998). Na przykład zaburzenia pamięci operacyjnej zostały połączone z grzbietowo-boczną korą przedczołową (Manoach i wsp. 1999), a deficyty przetwarzania emocji twarzy z zaburzeniami kończyn (Gur i wsp. 2002).

Obraz kliniczny schizofrenii i kombinacje objawów mogą się różnić pomiędzy pacjentami, a także zmieniać na przestrzeni czasu (Liddle 1992). Niestety, nie istnieją testy laboratoryjne, które wspomagałyby diagnozę schizofrenii, objawy bywają trudne do rozpoznania i niezrządkiem dochodzi do błędnej diagnozy (Correll i Schooler 2020). Najnowsze odkrycia z zakresu genetyki i neuroobrazowania sugerują znaczny stopień patofizjologicznego nakładania się takich konstrukcji nozologicznych, jak schizofrenia, choroba schizoafektywna i choroba afektywna dwubiegunowa, a granice neurobiologiczne między nimi pozostają niejasne. Dodatkowo rozpoznanie i przebieg choroby komplikuje fakt, że schizofrenia często współwystępuje z innymi zaburzeniami (Brekke i wsp. 1997) (również psychiatrycznymi), takimi jak zaburzenia depresyjne, cukrzyca typu 2, zespół metaboliczny (Postolache i wsp. 2019), choroby układu krążenia, układu oddechowego, neurologiczne, infekcyjne i przenoszone drogą płciową (Nishanth i wsp. 2017) czy ADHD (Gough i Morrison 2016). Szacuje się, że ok. 47% pacjentów ma diagnozę współwystępującego uzależnienia od substancji (Buckley i wsp. 2009).

Ze względu na możliwość wczesnego wdrożenia efektywnej terapii niezwykle istotna staje się identyfikacja osób na prodromalnym etapie choroby. Wczesna diagnostyka i interwencja u jednostek z podprogowymi objawami psychiatrycznymi oraz z wysokim ryzykiem rozwoju schizofrenii jest kluczowa z powodu możliwości stosowania leków, które często wiążą się z istotnymi skutkami ubocznymi (Demirci i Calhoun 2009; Klöppel i wsp. 2012).

Etiologia schizofrenii

Multietiotologiczne podłoże schizofrenii jest bardzo złożone i wciąż słabo poznane, obejmuje czynniki genetyczne oraz środowiskowe. Zainteresowanie odkrywaniem neurobiologicznych podstaw schizofrenii z wykorzystaniem neuroobrazowania ma długą historię, która sięga 1976 r., kiedy to po raz pierwszy w schizofrenii zastosowano tomografię komputerową. Gwałtowny rozwój obrazowania za pomocą fMRI przyczynił się do wielu kluczowych odkryć. Początkowo badania koncentrowały się na funkcjach poznawczych, później ich zakres poszerzył się o aspekty emocjonalne, funkcjonowania społecznego i motywację (z uwzględnieniem systemu nagrody).

Wiele uwagi poświęcono również neuroanatomii. Ustalono, że w schizofrenii występuje znaczna dysmorfologia mózgu i nieprawidłowości neurochemiczne (Jablensky 2010). Wszystkie te objawy mają olbrzymi wpływ na globalne funkcjonowanie osoby chorej, często powodują przewlekłą niepełnosprawność (Collo i wsp. 2020). W 2015 r. duży zespół naukowców pracujących z grupą 2018 pacjentów schizofrenicznych i 2540 osobami zdrowymi dostarczył interesujących dowodów w zakresie zmienionej anatomii mózgu w schizofrenii. Główne różnice dotyczyły wielkości niektórych struktur mózgowych u osób chorych (mniejszy hipokamp, ciało migdałowate, wzgórze oraz większe objętości bocznej komory). Powiększenie objętości skorupy i gałki bladej było pozytywnie związane z czasem trwania choroby (długością leczenia), a deficyty objętości hipokampu były bardziej nasilone w grupach, w których był większy odsetek pacjentów nieleczonych (van Erp i wsp. 2016).

Schizofrenia jest uważana za zaburzenie transmisji dopaminergicznej. Hipoteza dotycząca dopaminy jest najdłużej istniejącą teorią patoetiologiczną tej choroby (Howes i wsp. 2017). Postęp w technikach neuroobrazowania doprowadził do odkrycia, że dysfunkcja dopaminergiczna jest największa w obrębie ścieżek nigrostriatalnych, co implikuje rolę prążkowiego grzbietowego w patofizjologii i kwestionuje teorię mezolimbiczną. Jednocześnie wiedza na temat anatomii i funkcji prążkowiego się poszerzyła i sugeruje nowe mechanizmy, poprzez które dysfunkcja prążkowiego może się przyczyniać do wystąpienia objawów schizofrenii (McCutcheon i wsp. 2019).

Łączność sieci neuronowych

Ostatnio nastąpił dynamiczny wzrost badań ukierunkowanych na zrozumienie mechanizmów patofizjologicznych leżących u podstaw

deficytów w schizofrenii, jak również na opracowanie skutecznych terapii. Okazuje się, że pojedyncze lokalizacje zaburzeń strukturalnych i funkcjonalnych są niewystarczające do wyjaśnienia zróżnicowanej psychopatologii choroby. Dzięki rozwojowi nowych metod, które umożliwiają pomiar sprzężonego lub skoordynowanego działania wielu obszarów mózgu, obecne modele postulują, że zaburzenia związane ze schizofrenią wynikają z braku integracji aktywności lokalnych i rozproszonych obwodów nerwowych. Jedną z najpopularniejszych hipotez dotyczących patofizjologii schizofrenii jest hipoteza braku łączności (Friston i Frith 1995; Stephan i wsp. 2006). Sugeruje ona, że podstawowe objawy schizofrenii są spowodowane dysfunkcyjnymi połączeniami sieci neuronowych między różnymi obszarami mózgu, brakiem integracji aktywności nerwów lokalnych i obwodowych (Andreasen 1989; Phillips i Silverstein 2003; Gaspar i wsp. 2008; McGurk i Meltzer 2000), a nie patologicznymi zmianami w konkretnych miejscach (Gao i wsp. 2020; Goswami i wsp. 2020; Li i wsp. 2019a). Te nieprawidłowe połączenia w sieciach mózgowych odpowiadają za zaburzenie różnych procesów umysłowych, co czasami jest określane jako dysmetria poznawcza (*cognitive dysmetria*; Andreasen 1999). Dysmetria poznawcza – hipotetyczny fundamentalny deficyt w schizofrenii – to zakłócenie płynnych skoordynowanych sekwencji myśli i działań, które cechują prawidłowe czynności poznawcze (Czernikiewicz i Bibulowicz 2006). Andreasen redefiniuje bleulerowskie „rozluźnienie kojarzeń” (*loosening of associations*) jako zespół nieprawidłowych połączeń (*misconnection syndrome*), który odzwierciedla zaburzenia w obwodach neuronalnych.

Duża liczba badaczy skupiła się na badaniach „odłączenia” sieci neuronowych. Stosowali oni analizy oparte na tzw. funkcjonalnej łączności (*functional connectivity* – FC; Bokde i wsp. 2006; Friston 1995; Friston i Frith 1995; Frith i wsp. 1995; Herbster i wsp. 1996; Josin i Liddle 2001; Liang i wsp. 2006; Liddle i wsp. 1992; Mikula i Niebur 2006). Na przykład w grupie pacjentów ze schizofrenią Liang i wsp. (2006) podczas badania w stanie spoczynku stwierdzili zakłócenie integracji funkcjonalnej rozległych obszarów mózgu, w tym zmniejszenie łączności między wyspą, płatem skroniowym, korą przedczołową i zwojami podstawnymi oraz zwiększoną łączność między mózdzkiem i innymi obszarami mózgu. Do tego celu wykorzystali analizę opierającą się na prezentacji korelacji między różnymi regionami mózgu. Podobnie Meyer-Lindenberg i wsp.

(2001) przedstawili wyraźnie zaburzone działanie sieci, skupiając się na prezentacji nieprawidłowych interakcji w obrębie płata skroniowego, co może się okazać przydatne w przyszłych badaniach. Inne prace dotyczące zadań wykazały brak interakcji pomiędzy prawym przednim zakrętem obręczy a innymi regionami mózgu (Boksman i wsp. 2005), zakłócenie integracji pomiędzy przyśrodkowym płatem czołowym a przednim zakrętem obręczy i mózdzkiem (Honey i wsp. 2005), a także zmniejszoną funkcjonalną łączność w regionach przednioczołowych u chorych na schizofrenię (Lawrie i wsp. 2002). W przypadku wielu zadań wykazano zakłócenia w sieciach – zastosowano do tego celu paradygmat słuchowy i analizę niezależnych składników (ICA) oraz wykorzystano zadania związane z pamięcią roboczą (Kim i wsp. 2009a). Wykazano, że deficyty poznawcze występują w schizofrenii niezależnie od stadium choroby.

Większość wcześniejszych badań miało na celu zidentyfikowanie specyficznych deficytów w sieciach neuronowych związanych z chorobą, co jest kluczowe nie tylko w procesach zrozumienia mechanizmu schizofrenii, lecz także w opracowaniu potencjalnych markerów do użytku klinicznego. Jedno z badań oceniających różnice w funkcjonalnej łączności między chorymi na schizofrenię a osobami zdrowymi zostało przeprowadzone w 2020 r. przez Goswami i wsp. z zastosowaniem rsfMRI. W grupie dotkniętej schizofrenią badacze zaobserwowali zmniejszoną integralność funkcjonalną w wielu obszarach mózgu. Istotnie obniżoną łączność stwierdzono m.in. w prawym i lewym zakręcie przyśrodkowym, prawym i lewym środkowym zakręcie skroniowym czy przednim i tylnym zakręcie obręczy. Zwiększoną łączność odnotowano za to m.in. w obrębie prawego bieguna skroniowego i lewego hipokampu, tylnego zakrętu obręczy czy prawego ciała migdałowatego. Autorzy stwierdzili, że różnice w łączności w schizofrenii mogą być potencjalnymi markerami choroby – czynnikami różnicującymi osoby chore i zdrowe (Goswami i wsp. 2020).

Kontrowersje i sprzeczne wyniki

Nowsze badania skupiające się na ocenie funkcjonalnej łączności w stanie spoczynku (*resting-state functional connectivity* – rsFC) w schizofrenii wykazały zaburzenia łączności obejmujące szereg sieci mózgowych. Jednak rosnąca liczba badań nad rsFC z zastosowaniem analizy SCA u chorych na schizofrenię (Fitzsimmons i wsp. 2013; Fornito i wsp. 2012; Pettersson-Yeo i wsp. 2011;

van den Heuvel i Fornito 2014) nie dostarcza jednoznacznych wniosków: istnieje wiele sprzecznych wyników w zakresie lokalizacji kluczowych regionów oraz tych o zmniejszonej lub zwiększonej łączności. Przykładowo, w porównaniu z grupą osób zdrowych u chorych na schizofrenię stwierdzono istotne połączenia pomiędzy wybranymi regionami zainteresowania (*seed region*) a obszarami sieci słuchowej, sieci domyślnej oraz sieci czuciowo-ruchowej. U chorych nie wykryto łączności pomiędzy wybranymi regionami i innymi obszarami w obrębie sieci w przeciwieństwie do grupy osób zdrowych, w której owa łączność występowała (Li i wsp. 2019a). Dostępne są również prace, w których jest przedstawiana tzw. zmniejszona łączność w obszarze DMN (Bluhm i wsp. 2007; Moran i wsp. 2013) oraz które wykazują zwiększoną łączność dokładnie w tym samym obszarze (Woodward i wsp. 2011; He i wsp. 2013). Z tego względu konieczne jest opracowanie odpowiedniego schematu, np. analizy wykorzystywanej do prezentacji badań, i stworzenie jednolitego modelu. Zwiększyłyby to możliwości porównywania wyników różnych grup badawczych na całym świecie. Parametry służące do analizy badań, nie tylko w odniesieniu do schizofrenii, ale każdej innej jednostki chorobowej, są stosowane w badaniach bardzo dowolnie. Analizy przeprowadzane przez badacza są wykorzystywane wg własnych założeń. Nowoczesne metody obrazowania, takie jak rsfMRI, które rozwijają się bardzo szybko, niestety również nie mają ustalonych wzorców przeprowadzanych analiz oraz doboru parametrów, a co gorsza, parametry stosowane (Karpiel i wsp. 2019) mogą istotnie wpływać na ostateczny wynik oraz późniejszą diagnozę.

Zgodnie ze wspomnianą hipotezą dysfunkcji połączeń między różnymi regionami mózgu badacze odnotowali zmiany także w tzw. sieci spoczynkowej (*default mode network* – DMN), w której skład wchodzi przyśrodkowa kora przedczołowa, tylny zakręt obręczy oraz kora płatów ciemieniowych (Andrews-Hanna i wsp. 2010). Porównanie wyników rsfMRI z użyciem ICA między grupami wykazało zmiany w obrębie DMN – u pacjentów ze schizofrenią występowała zmniejszona łączność, która była ujemnie skorelowana z nasileniem objawów negatywnych, takich jak apatia (Forlim i wsp. 2020).

Wiele uwagi poświęcono także korelacjom między różnymi sieciami mózgowymi. W 2019 r. zespół Ramkirana podjął próbę rozwiązania problemu względnego deficytu w badaniach nad sieciami antykorowymi w porównaniu z sieciami

dotąd skorelowanymi przy użyciu spoczynkowego fMRI w schizofrenii. Opublikowano wyniki dotyczące antyskorelowanych sieci, a także wykorzystania maszyn wektorów nośnych w różnicowaniu osób zdrowych i pacjentów ze schizofrenią. Badanie wykazało, że antyskorelowane sieci między obszarami podkorowymi i korowymi są nieprawidłowe w schizofrenii i może to być potencjalny biomarker dla tej choroby. Przedstawione rezultaty sugerują zmniejszoną antykorelację we wzgórzu i zwojach podstawnych u chorych na schizofrenię w porównaniu z osobami zdrowymi. Autorzy sugerują, że konieczne są dalsze badania w celu oceny, czy zmniejszona antykorelacja wskazuje na upośledzenie funkcji korowych, co w konsekwencji objawia się jako zaburzenia percepcji (np. halucynacje). Jak wskazują badacze, wstępne ustalenia wymagają dalszych prób z udziałem większej liczby pacjentów, a wraz z dalszym wykorzystaniem maszyn wektorów nośnych mogą mieć zastosowania kliniczne (Ramkiran i wsp. 2019).

rsfMRI – przyszłość diagnostyki?

Współczesne badania z wykorzystaniem rsfMRI stanowią dużą pomoc w obiektywnej ocenie postępów leczenia opartego na lekach przeciwpsychotycznych. W 2019 r. rsfMRI oraz teoria grafów zostały zastosowane w ocenie integracji funkcjonalnej i segregacji sieci mózgowych u pacjentów z pierwszym epizodem psychozy. Celem było zbadanie funkcjonalnych właściwości sieci u pacjentów ze schizofrenią w pierwszym epizodzie choroby na początku leczenia oraz po 4 miesiącach kuracji lekami przeciwpsychotycznymi drugiej generacji (Wang i wsp. 2019). Po terapii stwierdzono, że siła połączeń funkcjonalnych wzrosła głównie w płatach: czołowym, ciemieniowym i potylicznym. Uzyskane wyniki świadczą, że leki przeciwpsychotyczne mogą modulować wadliwe lokalne sieci funkcjonalne w schizofrenii. Ponadto jeden z parametrów, tzw. współczynnik grupowania (C_p), został wskazany jako kolejny potencjalny biomarker rezultatów leczenia środkami przeciwpsychotycznymi drugiej generacji (Wang i wsp. 2019).

Diagnoza różnicowa

Sporym wyzwaniem jest także diagnoza różnicowa zaburzeń ze spektrum schizofrenii, która nierzadko współwystępuje z innymi dysfunkcjami (Gladis i wsp. 1994; Nylander i wsp. 2008; Rasmussen i wsp. 2020; Rodowski i wsp. 2008; Bilder i wsp. 2000). Za kluczową w rozwoju obja-

wów psychotycznych uznaje się zaburzoną funkcjonalną łączność prążkowie. W dotychczas prowadzonych badaniach z zastosowaniem rsfMRI zazwyczaj opisywano zaburzenia łączności prążkowie u pacjentów z psychozą (Smith i wsp. 2002) oraz u osób z klinicznym i genetycznym wysokim ryzykiem wystąpienia zaburzenia. W 2019 r. Waltmann i wsp. przeprowadzili badanie rsfMRI u osób z subklinicznymi doświadczeniami podobnymi do psychozy (schizotypia). Miało ono na celu zbadanie łączności korykostatycznej przy użyciu ICA oraz techniki multiecho, znacznie poprawiającej jakość otrzymanych danych. Warto nadmienić, że we wcześniejszych badaniach nad psychozą i schizotypią stosowano standardowy rsfMRI. Na podstawie założeń o zmniejszeniu połączeń korykostatycznych w rozwoju objawów psychotycznych badacze postawili hipotezę, że osoby z wysokimi wynikami schizotypii wykazują zmienioną funkcjonalną łączność korykostatyczną. W porównaniu z osobami z niskimi dodatnimi wynikami schizotypii osoby z zaburzeniami schizotypowymi wykazywały niższą łączność w rsfMRI pomiędzy brzuszными obszarami przedczołowymi a brzuszными obszarami prążkowie. Zaobserwowano również niższą łączność między skorupą grzbietową a hipokampem, okolicami potylicznymi i mózdzkiem. Wyniki te pokazują, że subkliniczne pozytywne doświadczenia podobne do psychotycznych są związane z dysfunkcyjnymi połączeniami prążkowie (Waltmann i wsp. 2019).

Sztuczna inteligencja

W tym kontekście obrazowanie funkcjonalnego rezonansu magnetycznego w stanie spoczynku stanowi użyteczne narzędzie do badania wzorców zmienionej łączności funkcjonalnej i ich związku z symptomatologią u pacjentów z ustalonym rozpoznaniem psychozy. Jednym z przejawów postępu w badaniach z zastosowaniem rsfMRI jest wykorzystywanie różnych technik analizy danych opartych na sztucznej inteligencji. Technika uczenia maszynowego może np. wspomagać lekarzy w diagnozowaniu chorób. Jako metoda eksploracyjna służy także do ujawnienia wewnętrznych cech choroby na podstawie cech dyskryminacyjnych. Przykładem tego typu badań jest praca Li i wsp. (2019b), którzy wykorzystali technikę uczenia maszynowego jako narzędzie do diagnozy schizofrenii. Dane z rsfMRI uzyskano od 148 uczestników (w tym pacjentów ze schizofrenią i osób zdrowych). W grupie osób ze schizofrenią zaobserwowa-

no słabsze połączenia międzyregionalne oraz nieprawidłowe połączenia wewnątrz- i międzypółkulowe. Duże braki połączeń stwierdzono głównie w obszarach skroniowych i potylicznych (Li i wsp. 2019b).

Podsumowanie

Badania nad patofizjologią schizofrenii, złożonej choroby psychicznej, są prowadzone przez wielu badaczy. Przedstawiają one zastosowanie wybranych metod obrazowania, ich optymalizację, ale co najważniejsze – wiele informacji o zmianach strukturalnych ośrodkowego układu nerwowego. Wszystko to pokazuje ogromną rolę diagnostyczną funkcjonalnego rezonansu magnetycznego. Dzięki możliwości wykonania skanów mózgu osoby chorej na etapie diagnozy oraz po leczeniu, a także porównania zmian we wzorcu jego aktywności obrazowanie funkcjonalne pozwala na ocenę skuteczności leczenia.

Dwie dekady badań neuroobrazowych umożliwiły wszechstronne mapowanie połączeń i topologii sieci mózgowej z niespotykaną dotąd szczegółowością, dając w efekcie ludzki konektom. Otrzymano wiele dowodów na istnienie strukturalnych i funkcjonalnych nieprawidłowości występujących w schizofrenii. Pomimo ogromnego rozwoju metod diagnostycznych nie do końca poznana jest etiologia tej choroby. Badania połączeń oraz sieci funkcjonalnych stają się coraz ważniejsze, zwłaszcza w przypadku złożonych chorób psychicznych, takich jak schizofrenia.

Dokonano przeglądu, który uwzględnił wiele podejść, w większości opartych na badaniu łączności, wykorzystaniu metody ICA oraz SCA, fMRI oraz rsfMRI. Mózg stanowią sieci połączeń nerwowych wykazujących duże korelacje między regionami. W ocenie autorów neuroinformatyka w połączeniu z medycyną, inżynierią biomedyczną oraz fizyką jest przyszłością medycyny w procesie diagnozowania pacjentów ze schizofrenią. Metoda rsfMRI oraz fMRI w połączeniu z metodami analizy oraz różnego rodzaju modelami neuronowymi dają nadzieję na zrozumienie głębszych mechanizmów procesów kognitywnych i ich patologii. Obecnie obie metody wnoszą ogrom informacji i wspomagają proces diagnostyczny pacjentów na całym świecie. Liczba publikacji dotyczących samej schizofrenii sięga 10 tys., co niestety nie do końca ma odzwierciedlenie w Polsce, gdzie metody te dopiero się rozwijają i nie są wykorzystywane na szeroką skalę. W następnej dekadzie prawdopodobnie nastąpi eksplozja nowych badań

prowadzonych przez interdyscyplinarne zespoły fizyków, neurologów poznawczych, psychologów oraz psychiatrów. Badania te najprawdopodobniej pozwolą na jeszcze lepsze zrozumienie mechanizmów odpowiedzialnych za zaburzenia strukturalne w schizofrenii. Przesiewowe badania funkcji kognitywnych w schizofrenii mogą pomóc ocenić funkcjonowanie ośrodkowego układu nerwowego oraz obserwować zmiany spowodowane przez chorobę, a także wpływ leczenia na jej przebieg. Wybór metody badania oraz analizy jest równie ważny, co powinno być tematem kolejnych rozważań.

Oświadczenie

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Addington J, McCleary L, Munroe-Blum H. Relationship between cognitive and social dysfunction in schizophrenia. *Schizophr Res* 1998; 34: 59-66.
2. Andreasen NC. The scale for the assessment of negative symptoms (SANS): conceptual and theoretical foundations. *Br J Psychiatry Suppl* 1989; 7: 238-245.
3. Andreasen NC. A unitary model of schizophrenia: Bleuler's "fragmented phrene" as schizencephaly. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 791-793.
4. Andrews-Hanna JR, Reidler JS, Sepulcre J i wsp. Functional-anatomic fractionation of the brain's default network. *Neuron* 2010; 65: 550-562.
5. Arbabshirani MR, Plis S, Sui J, Calhoun VD. Single subject prediction of brain disorders in neuroimaging: Promises and pitfalls. *Neuroimage* 2017; 145 (Pt B): 137-165.
6. Bilder RM, Goldman RS, Robinson D i wsp. Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 549-559.
7. Bluhm RL, Miller J, Lanius RA i wsp. Spontaneous low-frequency fluctuations in the BOLD signal in schizophrenic patients: anomalies in the default network. *Schizophr Bull* 2007; 33: 1004-1012.
8. Bokde AL, Lopez-Bayo P, Meindl T i wsp. Functional connectivity of the fusiform gyrus during a face-matching task in subjects with mild cognitive impairment. *Brain* 2006; 129: 1113-1124.
9. Boksman K, Theberge J, Williamson P i wsp. A 4.0-T fMRI study of brain connectivity during word fluency in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res* 2005; 75: 247-263.
10. Brekke JS, Raine A, Ansel M i wsp. Neuropsychological and psychophysiological correlates of psychosocial functioning in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1997; 23: 19-28.
11. Buckley PF, Miller BJ, Lehrer DS i wsp. Psychiatric comorbidities and schizophrenia. *Schizophr Bull* 2009; 35: 383-402.
12. Cao M, Shu N, Cao Q i wsp. Imaging functional and structural brain connectomics in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Mol Neurobiol* 2014; 50: 1111-1123.
13. Cohen JD, Barch DM, Carter C i wsp. Context-processing deficits in schizophrenia: converging evidence from three theoretically motivated cognitive tasks. *J Abnorm Psychol* 1999; 10: 8120-8133.

14. Collo G, Mucci A, Giordano GM i wsp. Negative symptoms of schizophrenia and dopaminergic transmission: translational models and perspectives opened by iPSC techniques. *Front Neurosci* 2020; 14: 632.
15. Correll CU, Schooler NR. Negative symptoms in schizophrenia: a review and clinical guide for recognition, assessment, and treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2020; 16: 519-534.
16. Corrigan PW, Toomey R. Interpersonal problem solving and information processing in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1995; 21: 395-403.
17. Czernikiewicz A, Bibułowicz D. Dezorganizacja w schizofrenii – przegląd literatury. *Psychiatria* 2006; 3: 74-80.
18. Dai Z, He Y. Disrupted structural and functional brain connectomes in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurosci Bull* 2014; 30: 217-232.
19. Demirci O, Calhoun VD. Functional magnetic resonance imaging – implications for detection of schizophrenia. *Eur Neurol Rev* 2009; 4: 103-106.
20. Drevets WC, Price JL, Furey ML. Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Struct Funct* 2008; 213: 93-118.
21. Fitzsimmons J, Kubicki M, Shenton ME. Review of functional and anatomical brain connectivity findings in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry* 2013; 26: 172-187.
22. Forlim CG, Klock L, Bächle J i wsp. Reduced resting-state connectivity in the precuneus is correlated with apathy in patients with schizophrenia. *Sci Rep* 2020; 10: 2616.
23. Fornito A, Bullmore ET. Reconciling abnormalities of brain network structure and function in schizophrenia. *Curr Opin Neurobiol* 2015; 30: 44-50.
24. Fornito A, Zalesky A, Pantelis C, Bullmore ET. Schizophrenia, neuroimaging and connectomics. *Neuroimage* 2012; 62: 2296-2314.
25. Frisoni GB, Fox NC, Jack CR i wsp. The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 2010; 6: 67-77.
26. Friston KJ. Functional and effective connectivity in neuroimaging: a synthesis. *Hum Brain Mapp* 1995; 2: 56-78.
27. Friston KJ, Frith CD. Schizophrenia: a disconnection syndrome? *Clin Neurosci* 1995; 3: 89-97.
28. Frith CD, Friston KJ, Herold S i wsp. Regional brain activity in chronic schizophrenic patients during the performance of a verbal fluency task. *Br J Psychiatry* 1995; 167: 343-349.
29. Gao J, Zhang D, Wang L i wsp. Altered effective connectivity in schizophrenic patients with auditory verbal hallucinations: a resting-state fMRI study with granger causality analysis. *Front Psychiatry* 2020; 11: 575.
30. Gaspar P, Bosman C, Ruiz S i wsp. "The aberrant connectivity hypothesis in schizophrenia", in: from attention to Goal-Directed Behavior. *Neurodynamical, methodological and clinical trends*. Aboitiz F, Cosmelli D (eds.). Springer, Berlin 2008; 301-323.
31. Gladis MM, Levinson DF, Mowry BJ. Delusions in schizophrenia spectrum disorders: diagnostic issues. *Schizophr Bull* 1994; 20: 747-754.
32. Gong Q, He Y. Depression, neuroimaging and connectomics: a selective overview. *Biol Psychiatry* 2015; 77: 223-235.
33. Goswami S, Beniwal RP, Kumar M i wsp. A preliminary study to investigate resting state fMRI as a potential group differentiator for schizophrenia. *Asian J Psychiatr* 2020; 52: 1020-1095.
34. Gough A, Morrison J. Managing the comorbidity of schizophrenia and ADHD. *J Psychiatry Neurosci* 2016; 41: E79-E80.
35. Green MF. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1996; 15: 3321-3330.
36. Green MF. Schizophrenia from a neurocognitive perspective: probing the impenetrable darkness. Allyn and Bacon, Boston, MA 1998.
37. Green MF, Kern RS, Braff DL i wsp. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the 'right stuff'. *Schizophr Bull* 2000; 26: 119-136.
38. Gur RE, McGrath C, Chan RM i wsp. An fMRI study of facial emotion processing in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1992-1999.
39. Gur RE, Gur RC. Functional magnetic resonance imaging in schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci* 2010; 12: 333-343.
40. He Z, Deng W, Li M i wsp. Aberrant intrinsic brain activity and cognitive deficit in first-episode treatment-naive patients with schizophrenia. *Psychol Med* 2013; 43: 769-780.
41. Hedman AM, van Haren NE, Schnack HG i wsp. Human brain changes across the life span: a review of 56 longitudinal magnetic resonance imaging studies. *Hum Brain Mapp* 2012; 33: 1987-2002.
42. Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive deficit in schizophrenia: A quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* 1998; 12: 426-445.
43. Herberster AN, Nichols T, Wiseman MB i wsp. Functional connectivity in auditory-verbal short-term memory in Alzheimer's disease. *Neuroimage* 1996; 4: 67-77.
44. Honey GD, Pomarol-Clotet E, Corlett PR i wsp. Functional dysconnectivity in schizophrenia associated with attentional modulation of motor function. *Brain* 2005; 128: 2597-2611.
45. Howes OD, McCutcheon R, Owen MJ i wsp. The role of genes, stress, and dopamine in the development of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2017; 81: 9-20.
46. Jablensky A. The diagnostic concept of schizophrenia: Its history, evolution, and future prospects. *Dialogues Clin Neurosci* 2010; 12: 271-287.
47. Johnson KA, Fox NC, Sperling RA i wsp. Brain imaging in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012; 2.
48. Josin GM, Liddle PF. Neural network analysis of the pattern of functional connectivity between cerebral areas in schizophrenia. *Biol Cybern* 2001; 84: 117-122.
49. Karpiel I, Klose U, Drzazga Z. Optimization of rs-fMRI parameters in the seed correlation analysis (SCA) in DPAR-SF toolbox: A preliminary study. *J Neuro Res* 2019; 97: 433-443.
50. Kerns JG, Berenbaum H. Cognitive impairments associated with formal thought disorder in people with schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 2002; 111: 211-224.
51. Kim D, Mathalon D, Ford JM i wsp. Auditory oddball deficits in schizophrenia: an independent component analysis of the fMRI multisite function BIRN study. *Schizophr Bull* 2009a; 35: 67-81.
52. Kim D, Manoach DS, Mathalon D i wsp. Dysregulation of working memory and default-mode networks in schizophrenia during a Sternberg item recognition paradigm: an independent component analysis of the multisite Mind and fBIRN studies. *Hum Brain Mapp* 2009b; 30: 3795-3811.
53. Klöppel S, Abdulkadir A, Jack CR i wsp. Diagnostic neuroimaging across diseases. *Neuroimage* 2012; 61: 457-463.
54. Lawrie SM, Buechel C, Whalley HC. Reduced frontotemporal functional connectivity in schizophrenia associated with auditory hallucinations. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 1008-1011.
55. Lenroot RK, Giedd JN. Brain development in children and adolescents: insights from anatomical magnetic resonance imaging. *Neurosci Biobehav Rev* 2006; 30: 718-729.
56. Li S, Hu N, Zhang W i wsp. Dysconnectivity of multiple brain networks in schizophrenia: a meta-analysis of rest-

- ing-state functional connectivity. *Front Psychiatry* 2019a; 10: 482.
57. Li J, Sun Y, Huang Y i wsp. Machine learning technique reveals intrinsic characteristics of schizophrenia: An alternative method. *Brain Imaging Behav* 2019b; 13: 1386-1396.
 58. Liang M, Zhou Y, Jiang T i wsp. Widespread functional disconnectivity in schizophrenia with resting-state functional magnetic resonance imaging. *Neuroreport* 2006; 17: 209-213.
 59. Liddle PF. Syndromes of schizophrenia on factor analysis. *Br J Psychiatry* 1992; 161: 861.
 60. Liddle PF, Friston KJ, Frith CD i wsp. Patterns of cerebral blood flow in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1992; 160: 179-186.
 61. Manoach DS, Press DZ, Thangaraj V i wsp. Schizophrenic subjects activate dorsolateral prefrontal cortex during a working memory task as measured by fMRI. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 1128-1137.
 62. McConathy J, Sheline YI. Imaging biomarkers associated with cognitive decline: a review. *Biol Psychiatry* 2015; 77: 685-692.
 63. McCutcheon RA, Abi-Dargham A, Howes OD. Schizophrenia, dopamine and the striatum: from biology to symptoms. *Trends Neurosci* 2019; 42: 205-220.
 64. McGurk SR, Moriarty PJ, Harvey PD i wsp. Relationship of cognitive functioning, adaptive life skills, and negative symptom severity in poor-outcome geriatric schizophrenia patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000; 12: 257-264.
 65. McGurk SR, Meltzer HY. The role of cognition in vocational functioning in schizophrenia. *Schizophr Res* 2000; 45: 175-184.
 66. Meyer-Lindenberg A, Poline JB, Kohn PD i wsp. Evidence for abnormal cortical functional connectivity during working memory in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1809-1817.
 67. Mikula S, Niebur E. A novel method for visualizing functional connectivity using principal component analysis. *Int J Neurosci* 2006; 116: 419-429.
 68. Moran LV, Tagamets MA, Sampath H i wsp. Disruption of anterior insula modulation of large-scale brain networks in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2013; 74: 467-474.
 69. Nishanth KN, Chadda RK, Sood M i wsp. Physical comorbidity in schizophrenia & its correlates. *Indian J Med Res* 2017; 146: 281-284.
 70. Nylander L, Lugnegård T, Hallerbäck M. Autism spectrum disorders and schizophrenia spectrum disorders in adults – is there a connection? A literature review and some suggestions for future clinical research. *Clin Neuropsychiatry* 2008; 5: 43-54.
 71. Ogawa S, Lee TM, Nayak AS i wsp. Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magn Reson Med* 1990; 14: 68-78.
 72. Park DC, Reuter-Lorenz P. The adaptive brain: aging and neurocognitive scaffolding. *Annu Rev Psychol* 2009; 60: 173-196.
 73. Pettersson-Yeo W, Allen P, Benetti S i wsp. Dysconnectivity in schizophrenia: where are we now? *Neurosci Biobehav Rev* 2011; 35: 1110-1124.
 74. Phillips WA, Silverstein SM. Convergence of biological and psychological perspectives on cognitive coordination in schizophrenia. *Behav Brain Sci* 2003; 26: 65-82.
 75. Postolache TT, del Bosque-Plata L, Jabbour S i wsp. Co-shared genetics and possible risk gene pathway partially explain the comorbidity of schizophrenia, major depressive disorder, type 2 diabetes, and metabolic syndrome. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2019; 180: 186-203.
 76. Ramkiran S, Sharma A, Rao NP. Resting-state anticorrelated networks in schizophrenia. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2019; 284: 1-8.
 77. Rasmussen AR, Nordgaard J, Parnas J. Schizophrenia-spectrum psychopathology in obsessive-compulsive disorder: An empirical study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2020; 270: 993-1002.
 78. Riley EM, McGovern D, Mockler D i wsp. Neuropsychological functioning in first-episode psychosis – evidence of specific deficits. *Schizophr Res* 2000; 43: 47-55.
 79. Rodowski MF, Cagande CC, Riddle MA. Childhood obsessive-compulsive disorder presenting as schizophrenia spectrum disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2008; 18: 395-401.
 80. Schuepbach D, Keshavan MS, Kmiec JA i wsp. Negative symptom resolution and improvements in specific cognitive deficits after acute treatment in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res* 2002; 53: 249-261.
 81. Singh I, Rose N. Biomarkers in psychiatry. *Nature* 2009; 460: 202-207.
 82. Smith TE, Hull JW, Huppert JD i wsp. Recovery from psychosis in schizophrenia and schizoaffective disorder: symptoms and neurocognitive rate-limiters for the development of social behavior skills. *Schizophr Res* 2002; 55: 229-237.
 83. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA i wsp. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 280-292.
 84. Stephan KE, Baldeweg T, Friston KJ. Synaptic plasticity and dysconnection in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 929-939.
 85. Townsend LA, Malla AK, Norman RM. Cognitive functioning in stabilized first-episode psychosis patients. *Psychiatry Res* 2001; 104: 119-131.
 86. van den Heuvel MP, Fornito A. Brain networks in schizophrenia. *Neuropsychol Rev* 2014; 24: 32-48.
 87. van Erp TGM, Hibar DP, Rasmussen JM i wsp. Subcortical brain volume abnormalities in 2028 individuals with schizophrenia and 2540 healthy controls via the ENIGMA consortium. *Mol Psychiatry* 2016; 21: 547-553.
 88. Velligan DI, Bow-Thomas CC, Mahurin RK i wsp. Do specific neurocognitive deficits predict specific domains of community function in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 2000; 188: 518-524.
 89. Waltmann M, O'Daly O, Egerton A i wsp. Multi-echo fMRI, resting-state connectivity, and high psychometric schizotypy. *Neuroimage Clin* 2019; 21: 101603.
 90. Wang LX, Guo F, Zhu YQ i wsp. Effect of second-generation antipsychotics on brain network topology in first-episode schizophrenia: A longitudinal rs-fMRI study. *Schizophr Res* 2019; 208: 160-166.
 91. Weinberger DR, Gallhofer B. Cognitive function in schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 1997; 12: S29-S36.
 92. Woodward ND, Rogers B, Heckers S. Functional resting-state networks are differentially affected in schizophrenia. *Schizophr Res* 2011; 130: 86-93.
 93. Wurtman R. Biomarkers in the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *Metabolism* 2015; 64: S47-S50.
 94. Zhan X, Yu R. A window into the brain: advances in psychiatric fMRI. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 1-12.