Функциональная магнитно-резонансная томография при шизофрении: современные данные, прогресс методологии, ограничения и будущие перспективы

Aristotle N. Voineskos[1,2], Colin Hawco[1,2], Nicholas H. Neufeld[1,2], Jessica A. Turner[3], Stephanie H. Ameis[1,2,4], Alan Anticevic[5,6], Robert W. Buchanan[7], Kristin Cadenhead[8], Paola Dazzan[9], Erin W. Dickie[1,2], Julia Gallucci[1,10], Adrienne C. Lahti[11], Anil K. Malhotra[12-15], Dost Öngür[16], Todd Lencz[12-15], Deepak K. Sarpa[117], Lindsay D. Oliver[1]

[1]Campbell Family Mental Health Research Institute and Brain Health Imaging Centre, Centre for Addiction and Mental Health,Toronto, ON, Canada; [2]Department of Psychiatry, Temerty Faculty of Medicine, University of Toronto,Toronto, ON, Canada; [3]Department of Psychiatry and Behavioral Health,Wexner Medical Center, Ohio State University, Columbus, OH, USA; [4]Cundill Centre for Child and Youth Depression and McCain Centre for Child, Youth and Family Mental Health, Centre for Addiction and Mental Health,Toronto, ON, Canada; [5]Interdepartmental Neuroscience Program,Yale University, New Haven, CT, USA; [6]Department of Psychiatry,Yale University, New Haven, CT, USA; [7]Maryland Psychiatric Research Center, Department of Psychiatry, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, MD, USA; [8]Department of Psychiatry, University of California San Diego, La Jolla, CA, USA; [9]Department of Psychological Medicine, Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, London, UK; [10]Institute of Medical Science, University of Toronto,Toronto, ON, Canada; [11]Department of Psychiatry and Behavioral Neurobiology, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL, USA; [12]Institute for Behavioral Science, Feinstein Institutes for Medical Research, Manhasset, NY, USA; [13]Department of Psychiatry, Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell, Hempstead, NY, USA; [14]Department of Molecular Medicine, Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell, Hempstead, NY, USA; [15]Department of Psychiatry, Zucker Hillside Hospital Division of Northwell Health, Glen Oaks, NY, USA; [16]McLean Hospital/Harvard Medical School, Belmont, MA, USA; [17]Department of Psychiatry, School of Medicine, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA

Функциональная нейровизуализация, будучи чрезвычайно перспективным направлением исследований, предоставила фундаментальные представления о нейробиологии шизофрении. В то же время она сталкивается с определенными трудностями и подвергается критике, в основном из-за ограниченности ее клинического применения. В данной статье представлен комплексный обзор и критическое резюме литературы по функциональной нейровизуализации, в частности функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ), при шизофрении. Мы начинаем с обзора исследований биомаркеров фМРТ при шизофрении и фазы клинически высокого риска через историческую призму, переходя от региональной активации мозга по принципу «случай – контроль» к глобальной коннективности, современным аналитическим подходам и новейшим алгоритмам машинного обучения для идентификации прогностических нейровизуализационных признаков. Далее анализируются полученные с помощью фМРТ сведения о негативных симптомах, а также о нейрокогнитивных и социально-когнитивных нарушениях. Нейрофункциональные маркеры перечисленных симптомов и нарушений могут представлять собой перспективные мишени в лечении шизофрении. Далее мы резюмируем исследования фМРТ, которые связаны с терапией антипсихотическими препаратами, психотерапией и психосоциальными интервенциями, а также нейростимуляцией, включая ответ на лечение и резистентность, терапевтические механизмы и направленность лечения. Мы также изучаем полезность фМРТ и подходов, основанных на анализе данных, для раскрытия гетерогенности шизофрении, выходя за рамки сравнения «случай – контроль», а также методологические соображения и прогресс исследований в данной области, в том числе создание консорциумов и использование высокоточной фМРТ. В заключение обсуждаются ограничения и дальнейшие направления исследований в этой области. Согласно нашему комплексному обзору, для того чтобы фМРТ была клинически полезна в оказании помощи пациентам с шизофренией, исследования должны быть направлены на потенциально действенные клинические решения, которые являются рутинными в лечении шизофрении, например, какой антипсихотик следует назначить или есть ли вероятность того, что у данного пациента будут стойкие функциональные нарушения. Для определения потенциальной клинической пользы фМРТ необходимо учитывать финансовые факторы и доступность. Будущие оценки целесообразности использования фМРТ в прогностических исследованиях и при изучении терапевтического ответа могут также включать экономический анализ.

Ключевые слова: Шизофрения, функциональная магнитно-резонансная томография, биомаркеры, негативные симптомы, функциональные результаты, когнитивные функции, терапевтический ответ, терапевтические механизмы, прецизионная медицина, клиническая полезность

Voineskos A, Hawco C, Neufeld N et al. Functional magnetic resonance imaging in schizophrenia: current evidence, methodological advances, limitations and future directions. ***World Psychiatry*** **2024;23:26–51. doi:10.1002/wps.21159**

Хотя функциональная нейровизуализация при шизофрении была описана в литературе несколько позже, чем структурная нейровизуализация, потенциал этой методики был столь же велик, как и проблемы, сопряженные с ней. К счастью для данной области и для лиц, страдающих шизофренией, «кривая зрелости» этой методики находится на этапе подъема, а ряд новых разработок позволяет ускорить процесс изучения функций головного мозга при данной патологии на уровне группы, подгруппы и конкретного человека.

Эта статья посвящена всестороннему обзору функциональной нейровизуализации во время различных фаз шизофрении. Основное внимание уделяется функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ), как в состоянии покоя, так и при выполнении задач, нежели другим видам функциональной нейровизуализации – например, позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), электроэнцефалографии (ЭЭГ), магнитоэнцефалографии (МЭГ) и методу меченых артериальных спинов (arterial spin labeling, ASL). Мы представляем критический обзор литературы по фМРТ при шизофрении, включая диагностические маркеры, нейронные корреляты негативных симптомов и когнитивных нарушений, а также маркеры резистентности к лечению и терапевтического ответа. Также рассматривается полезность фМРТ для понимания терапевтических механизмов, прецизионного лечения и выявления гетерогенности пациентов. В заключение обсуждаются методологические соображения, достижения, ограничения и дальнейшие перспективы исследований в этой области.

Нейровизуализационные исследования шизофрении начались с приходом компьютерной томографии (КТ), а следом и магнитно-резонансной томографии, которые продемонстрировали структурные различия в головном мозге испытуемых с данной патологией, рассматриваемых как группа, в сравнении со здоровыми контрольными группами[1]. Позднее были проведены функциональные нейровизуализационные исследования с использованием ПЭТ, а затем фМРТ, в которых были выявлены различия в функционировании головного мозга людей с шизофренией, также рассматриваемых как группа[2-5]. Постепенно внимание исследователей переместилось с региональной активации мозга на более широкую активацию и коннективность. Не-

смотря на массу сведений о различиях в активации мозга и коннективности между выборками испытуемых с шизофренией и здоровых людей, результаты исследований неоднозначны[6]. Диагностические маркеры на основе фМРТ по-прежнему недостаточно изучены, но результаты недавних работ, использующих технологии машинного обучения для диагностического прогнозирования или ориентированных на выявление измеримых, трансдиагностических биомаркеров мозга, весьма перспективны[7,8].

Говоря о различных стадиях шизофрении – клинически высокого риска (КВР), первый эпизод и хроническое течение, – следует отметить, что в последнее время все большее внимание уделяется первому эпизоду и фазе КВР. Исследования пациентов с хроническим течением заболевания начались в конце 1980-х и 1990-х годов, а спустя некоторое время стали изучать пациентов с первым эпизодом, а еще через несколько лет – лиц с КВР[9,10]. Как оказалось, аналогичные сети мозга задействованы во всех этих группах; однако достоверность данных при меньшем количестве вмешивающихся факторов зачастую выше у лиц с более ранней стадией заболевания, в то время как размер выборки и статистическая мощность обычно выше в исследованиях пациентов с более поздней стадией заболевания. В последние годы совместные многоцентровые исследования сыграли ключевую роль в совершенствовании нашего понимания различных стадий заболевания[11]. Увеличение объема выборки, достигнутое путем «объединения» данных – например, в рамках консорциума Enhancing Neuro Imaging Genetics through Meta Analysis (ENIGMA)[12,13], – помогло повысить статистическую мощность и обеспечить точность результатов, полученных ранее на небольших выборках.

Принимая во внимание их прочную взаимосвязь с функциональными результатами, нейронные корреляты негативных симптомов и когнитивных нарушений являются важными областями исследования при шизофрении[14,15]. Потенциальные нейронные маркеры негативных симптомов были выявлены в ходе фМРТ-исследований ранней и хронической шизофрении, но полученные результаты свидетельствуют о возможных различиях между симптомами, а несоответствия в концептуальных основах, лежащих в основе оценки негативных симптомов, могут препятствовать прогрессу[15,16]. Касательно когнитивных нарушений, фМРТ, основанная на задачах, позволила оценить работу мозга в режиме реального времени, при выполнении пациентами когнитивных задач в томографе. В ранних исследованиях, описывающих небольшие группы пациентов, были получены надежные паттерны повышенной или пониженной активации нейронов; однако недавние исследования показали, что среди пациентов может наблюдаться гетерогенность относительно того, какие нейронные цепи или сети задействованы во время выполнения задач[17,18], аналогично тому, как это происходит среди лиц без психических расстройств[19,20]. Для выполнения одних и тех же когнитивных задач разными людьми могут использоваться различные нейростратегии[21-23]. Более того, паттерны активации нейронов во время когнитивной обработки могут быть связаны с когнитивными показателями, а не с диагнозом[24].

Гетерогенность шизофрении – критически важное клиническое соображение, на котором акцентируется внимание в данном обзоре, где признается, что нет двух абсолютно одинаковых пациентов. На протяжении большей части истории нейровизуализационных исследований шизофрения рассматривалась как единый конструкт с использованием категориальных, групповых подходов, несмотря на значительную вариабельность выраженности позитивных и негативных симптомов, нейрокогнитивных и социально-когнитивных показателей, ответа на терапию, особенностей функционирования и многих других аспектов заболевания[25,26]. Необходимо разработать дименсиональные подходы для сравнения случаев и контрольных групп, а также для трансдиагностического анализа взаимосвязи между мозгом и поведением[27,28]. В последнее время применение многомерных и мультимодальных подходов к интеграции данных, а также моделей машинного обучения на больших выборках, собранных консорциумами, для идентификации биомаркеров, базирующихся на особенностях строения и функции головного мозга, свидетельствующих о диагнозе, симптомах, функциональных результатах, эффективности лечения и других аспектах, показало, как клиническая гетерогенность может быть связана с биологической гетерогенностью, и вселило надежду на потенциальную клиническую полезность фМРТ[8].

Возможного успеха в установлении связи между активацией нейронов и поведенческими конструктами возможно достичь путем определения подтипов или биотипов заболевания, которые могут иметь различные траектории развития и прогнозы[29]. Если их удается распознать во время первого эпизода, они могут стать основой для принятия решений о лечении, особенно о дорогостоящих и ресурсоемких вмешательствах[30]. фМРТ-маркеры могут быть особенно информативны в отношении резистентности и ответа на терапию, понимания терапевтических механизмов и направления прецизионного лечения.

Не исключено, что наибольшие шансы на успешное клиническое применение фМРТ связаны с направлением фармакологического и нейростимулирующего лечения. Что касается ответа на лечение, то воспроизведенные данные о показателях в состоянии покоя, выявляющие нейронные корреляты отсутствия ответа на обычные антипсихотики, могут ускорить применение клозапина[31], который для некоторых является жизненно важным препаратом, вместо того чтобы подвергать пациентов многочисленным неэффективным пробам антипсихотиков. Вдобавок понимание терапевтических механизмов с использованием пре/постдизайна в клинических испытаниях позволяет информировать клиницистов о потенциальной пользе и вреде конкретных методов лечения, а также дает возможность для усовершенствования терапевтических разработок. Наконец, понимание индивидуальных различий может быть полезным для терапевтического таргетинга, например, для персонализированного использования методов нейростимуляции, основанных на индивидуальном профиле функциональной коннективности[32,33].

В этой статье также обсуждаются методологические соображения и достижения, охватывающие разработки в области дизайна исследований, сбора данных, предварительной обработки и выбора аналитических методов. Примечательно, что благодаря существенному развитию аппаратного обеспечения сканеров стало возможным получать данные с более высоким разрешением за более короткие промежутки времени, улучшилась коррекция движений, а также была достигнута согласованность между площадками для поддержки мультицентровых исследований на основе консорциумов, что позволило получить более воспроизводимые результаты[34,35]. В сочетании с подходами прецизионной медицины, которые сейчас применяются в фМРТ, такими как глубокое фенотипирование с помощью более длительного сканирования фМРТ в состоянии покоя, могут более точно представить индивидуальные вариации мозговой активности и достоверные характеристики функциональных связей для поддержки индивидуализированного определения биомаркеров и выбора методов лечения с применением нейростимуляции[36,37].

Доступность и развитие воспроизводимых программных средств для нейровизуализации, чему способствуют совместное использование программного кода и инициативы в сфере открытой науки, также позволили сделать анализ фМРТ более стандартизированным для разных лабораторий[38,39]. Предварительная обработка данных и аналитические решения существенно влияют на результаты и заключения нейровизуализации[40], что подчеркивает важность таких разработок для воспроизводимости результатов. Прогресс в сетевой теории и использование многомерных анализов также позволили интерпретировать функции мозга как набор сетей и дали представление о коллинеарности между областями головного мозга и поведенческими задачами, облегчая проблему множественного сравнения[41-43]. Более того, инструменты для перехода от объемного к поверхностному анализу более четко соответствуют нашим знаниям об анатомии головного мозга и позволяют оценивать индивидуальные профили топографии и взаимосвязей головного мозга[44,45].

Несмотря на то что фМРТ позволяет получить ценные сведения о патофизиологии шизофрении, в этой области существует множество ограничений. Технические ограничения и физиологические сложности фМРТ, источники шума и артефактов, множество вариантов анализа, малые размеры выборки, гетерогенность заболевания и смещение выборки, связанное с тяжестью заболевания или сопутствующими заболеваниями, – все это приводит к проблемам воспроизводимости и обобщаемости[46]. Немаловажным фактором является соотношение стоимости фМРТ и клинической пользы, а также доступность технологии для людей, живущих в отдаленных районах. Область также сталкивается с проблемами, связанными с концептуальными рамками, лежащими в основе большинства исследований фМРТ на сегодняшний день, например, с переходом от категориального к дименсиональному и индивидуализированному подходам[47,48].

Несмотря на перечисленные сложности, развитие данной области продвинулось значительно вперед по сравнению с тем, что было еще десять лет назад. Недавние опубликованные работы вновь выдвинули на передний план вопросы воспроизводимости и обобщаемости фМРТ[49]. Тем не менее, крупные достижения в области методологии и стандартизации, в том числе в рамках проекта Human Connectome Project, мультицентровые коллаборации, которые значительно увеличивают объем выборки, что позволяет лучше справляться с ошибками первого и второго типа, воспроизводимые методики, а также прогресс в области подходов, основанных на данных и точности, положили начало новой эре фМРТ-исследований шизофрении[13,34,38,50]. Широкое использование фМРТ в клинических испытаниях также стало важным событием, открывающим множество потенциальных перспектив в плане выработки подходов к лечению. Относительно новое понимание ценности персонализации выборок для получения более надежных результатов на индивидуальном уровне также может изменить наше представление о том, как мы используем эту технологию[51].

В этой статье всесторонне рассматриваются результаты, полученные в каждой из этих областей, имеющих отношение к фМРТ при шизофрении, критически анализируются как значимые достижения, так и ограничения. Тем самым подводится итог тому, каким образом развивалась технология фМРТ при шизофрении, на каком этапе она находится в настоящее время и каков ее потенциал в будущем.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ

Сравнение активации отдельных областей и головного мозга в целом: «случай – контроль»

Использованию фМРТ для изучения аномалий головного мозга при шизофрении предшествовало около двух десятилетий работы с методами функциональной нейровизуализации, такими как ингаляция ксенона и ПЭТ. Эти исследования заложили основу для методов и научных тем, которые были перенесены в фМРТ-исследования. Аналогичным образом идеи из области когнитивной нейронауки, которые пересекались с ингаляцией ксенона/ПЭТ и ЭЭГ, стали предвестниками появления фМРТ. Контекстуализация появления фМРТ-исследований шизофрении в середине 1990-х годов требует обсуждения открытий и методологических проблем, присущих другим методам нейровизуализации.

В одном из первых исследований функциональной визуализации у больных шизофренией Ingvar и Franzén использовали ингаляцию ксенона-133, чтобы зафиксировать снижение кровотока в лобных отделах мозга[52]. В конце 1970-х и начале 1980-х годов эту идею развивали в исследованиях мозгового кровотока и метаболизма глюкозы в состоянии покоя, с использованием когнитивных парадигм, таких как Висконсинский тест сортировки карточек, для изучения динамики мозгового кровотока при выполнении когнитивных задач[2,3,53]. Эти первоначальные исследования привели к концептуализации шизофрении как заболевания, характеризующегося регионально-специфической гипоактивацией лобных отделов, в первую очередь дорсолатеральной префронтальной коры (ДЛПФК) во время выполнения задач, а также передней поясной коры во время контроля внимания[54].

В то время как эти исследования были направлены на установление патофизиологических маркеров шизофрении, другие проводили подтипизацию заболевания на основании результатов, включающих активацию зоны Брока и подкорковых структур во время галлюцинаций, а также более высокую степень активации височной доли в контексте наличия дезорганизации и формального нарушения мышления[55-58]. Хотя эти ранние исследования не предназначались для определения диагностических маркеров, они заложили научную основу для демаркации шизофрении с помощью нейровизуализации.

Совершенствование методов обработки изображений и аналитических подходов, таких как статистическое параметрическое картирование, позволило стандартизировать проверку гипотез о регионально-специфической нейродисфункции[59]. Эти достижения в дальнейшем послужили тому, что фМРТ стала продолжением исследований с ингаляцией ксенона/ПЭТ, с отсутствием радиационного облучения. Ранние фМРТ-исследования характеризовали диагностические различия у пациентов с шизофренией по сравнению со здоровыми контрольными группами по целому ряду когнитивных состояний. Это включало дальнейшее подкрепление дефицита функционирования ДЛПФК в процессе рабочей памяти, характерного для шизофрении, на основе более ранних наблюдений «гипофронтального» кровотока[4,5]. В соответствующих фМРТ-исследованиях исполнительного функционирования сообщалось о снижении активации передней поясной коры во время отслеживания внимания[60]. Дополнительные результаты, полученные в других когнитивных областях и клинических ситуациях, включали снижение активации верхней височной извилины при обработке слуховых сигналов[61], повышение активации височной доли при галлюцинациях[62], аномальную активацию лимбической системы при оценке эмоций на лице[63] и аномальную сенсомоторную активацию при следящих движениях глаз[64].

Результаты фМРТ-исследований шизофрении, проведенных по принципу «случай –контроль», расширили наше представление о сетевых нарушениях в работе головного мозга, характерных для этого синдрома. Помимо регионально-специфической дисфункции структур, таких как ДЛПФК в процессе исполнительной обработки информации, метаанализы продемонстрировали масштабную дисфункциональную активацию в сети областей, включающих подкорковые структуры, зоны когнитивного контроля и фронто-париетальную сеть[65,66]. Аналогичным образом, фМРТ и ПЭТ-исследования эпизодической памяти продемонстрировали аномальную активацию ДЛПФК и гиппокампа во время воспроизведения, что указывает на нарушение коактивации фронто-гиппокампальной системы, выходящее за рамки регионально-специфического дефицита[67,68].

Тем временем одновременно стали появляться данные, позволяющие выделить синхронные функциональные сети, которые характеризуют внутреннюю функциональную архитектуру головного мозга, не зависящую от активации на основе решения задач, начиная с идентификации сети пассивного режима работы мозга (default mode network, DMN)[69-71]. Исследования функциональной связи при шизофрении продемонстрировали аномальную взаимосвязь между ДЛПФК и гиппокампом в рамках психоза и рабочей памяти[72-74], а также аномальную внутреннюю таламокортикальную связь в состоянии покоя[75,76]. Новые основанные на обработке данных методы анализа фМРТ, рассматриваемые более подробно ниже, также позволили выявить масштабные аномалии сети при шизофрении, включая DMN[77]. Эти результаты подтвердили существовавшую десятилетиями гипотезу о «дисконнективности» шизофрении[78]. Хотя эта первая волна нейровизуализации с помощью ПЭТ и фМРТ не дала прямой количественной оценки диагностической специфичности, она установила ключевые патофизиологические маркеры шизофрении, которые в дальнейшем были использованы более продвинутыми аналитическими методами.

Сравнение модульной и глобальной коннективности: «случай – контроль»

Демонстрация распространенной коактивации во всем мозге и определение ряда воспроизводимых сетей мозга в состоянии покоя привели к переходу от исследований локальной активации отдельных областей мозга при шизофрении по сравнению с контрольной группой здоровых людей к исследованиям функциональной коннективности, изучающим взаимодействие различных областей мозга и формирование нейронных сетей. С этим переходом возросла популярность фМРТ в состоянии покоя, которая наилучшим образом подходит для изучения внутренней коннективности.

Первоначально в исследованиях функциональной связности использовались ненаправленные подходы, на основе выбора зоны интереса (seed-based), в которых изучалась корреляция активности между выбранными областями с течением времени. Многие из них были сосредоточены на DMN, поскольку было обнаружено, что регионы, охватывающие эту сеть, задействованы в самореферентном мышлении и ментализации. Сообщалось как о гипо-[79,80], так и о гиперконнективности[81,82] в DMN у испытуемых с шизофренией по сравнению с контрольной группой здоровых лиц[83]. За этими исследованиями последовали воксельные подходы, основанные на выборе зоны интереса в целом мозге, для более широкого изучения активности.

Анализ коннективности в состоянии покоя, основанный на выборе зоны интереса, продемонстрировал широко распространенные нарушения связей при шизофрении по сравнению с контрольной группой здоровых испытуемых, но результаты оказались неоднозначными в отношении локализации зон интереса и направленности (т.е. гипо или гиперконнективности)[6]. Более ранние данные свидетельствуют о том, что шизофрения ассоциирована с гипоконнективностью, в частности лобной доли, в сравнении с группой здорового контроля[84]. В соответствии с этим метаанализ коннективности всего мозга в состоянии покоя на основе выбора зоны интереса продемонстрировал гипоконнективность внутри и между несколькими сетями, включая DMN, вентральную сеть внимания/цингуло-оперкулярную сеть и сети таламуса при шизофрении в сравнении с контрольной группой здоровых испытуемых[85]. Полученные данные подтверждают модель крупномасштабных разобщенных сетей мозга при шизофрении.

Эффективная коннективность отличается от типичной функциональной коннективности, поскольку она основана на механистической модели каузального влияния между областями мозга[86]. Динамическое каузальное моделирование[87] – это метод, который был использован для демонстрации различий в эффективной коннективности DMN при первом психотическом эпизоде[88]; фронтопариетальной сети – при работе кратковременной памяти[89]; префронтальных областей – относительно когнитивных функций и клинических симптомов[90]; а также гиппокампа относительно клинических симптомов[91] при шизофрении по сравнению с контрольной группой здоровых испытуемых.

Согласно последним исследованиям с использованием спектрального динамического каузального моделирования фМРТ фронто-стриато-таламических сетей в состоянии покоя, при первом психотическом эпизоде наблюдается нарушение коннективности подкорковых структур, а на более поздних стадиях шизофрении – нарушение коннективности между корковыми и подкорковыми структурами[92]. Локальная коннективность между соседними областями также изучалась при шизофрении с использованием региональной однородности, при этом метаанализы продемонстрировали аномально локализованную коннективность[93,94], в том числе в медиальной префронтальной коре в пределах DMN[95].

Более сложные многомерные подходы, такие как метод независимых компонент (independent component analysis, ICA), позволяют исследовать области, имеющие временную синхронизацию на всех участках мозга, для разделения систем или сетей, без предварительного выбора областей интереса[96,97]. ICA был использован для обнаружения изменений функциональной коннективности у лиц, страдающих шизофренией, при сравнении со здоровыми людьми, в том числе в DMN[77,98], фронтопариетальной сети/сети когнитивного контроля[99,100] и сети салиентности[101]. Метаанализ исследований функциональной коннективности (всего мозга или конкретной сети) на основе выбора зоны интереса с применением шаблонов мозга ICA у пациентов с шизофренией по сравнению со здоровыми людьми выявил гипоконнективность между областями из нескольких сетей, включая DMN, а также слуховые и соматомоторные сети[102].

Теоретико-графовые методы позволяют измерить организацию и функции сетей мозга, моделируемых как набор узлов и граней, в том числе глобальные и локальные свойства этих сетей[103,104]. Данные теоретико-графового анализа функциональной коннективности свидетельствуют о том, что мозг людей с шизофренией демонстрирует аберрантные свойства сетей, включая пониженную производительность, нарушенную связность узлов и измененную модульность по сравнению с контрольной группой здоровых людей[105], в целом демонстрируя нарушение баланса региональной интеграции и сегрегации (т.е. снижение «тесного мира» графа (small-worldness))[106-108]. Метаанализ функциональных граф – аналитических исследований при шизофрении продемонстрировал снижение «тесного мира», а также снижение локальной организации/производительности по сравнению с контрольной группой здоровья[109].

Не так давно для изучения изменчивых во времени состояний или режимов связности при шизофрении были использованы динамические методы исследования связности, предполагающие, что изменчивость результатов функциональной связности при данном заболевании может быть связана отчасти с использованием различных методов статистического анализа[110]. Динамические исследования функциональной коннективности показали, что большую часть времени у людей с шизофренией отмечается пониженная межсетевая коннективность[110], а также реже переключаются режимы коннективности[111,112]. Эти исследования также подтвердили наличие дисфункции DMN[113,114].

Все больше данных указывают на то, что дисфункция DMN, фронто-париетальных сетей и сетей салиентности, включая стриатум, а также корково-подкорковых взаимодействий (например, таламокортикальных) является потенциальным диагностическим маркером шизофрении. Действительно, трансдиагностический мультимодальный метаанализ выявил специфическую для шизофрении дисконнективность DMN, фронто-париетальных, цингуло-оперкулярных и лимбических сетей, с конвергентной функциональной разобщенностью и уменьшением объема серого вещества в инсуле, стриатуме и таламусе[115].

Несмотря на обилие данных фМРТ, основанных на различиях между случаем и контролем, поиск клинически диагностических функциональных нейровизуализационных маркеров шизофрении продолжается. Противоречивые результаты могут быть следствием гетерогенности, существующей как в рамках шизофрении, так и среди людей с шизофренией и здоровых контрольных групп, которую целесообразнее характеризовать с помощью многомерных или более индивидуализированных подходов, а не категориальных[8]. Перспективным также представляется использование методов машинного обучения для анализа гетерогенности и выявления прогностических нейровизуализационных показателей.

Биомаркеры шизофрении по данным фМРТ

С выявлением различий функциональной коннективности при шизофрении и развитием технологий машинного обучения вопрос о том, насколько надежным может быть использование сканирования головного мозга для диагностики шизофрении, актуален уже с начала этого века. В одном из самых ранних исследований[116] использовалась выборка фМРТ-данных, полученных в ходе выполнения задачи «oddball» приблизительно у 20 участников, страдающих шизофренией, биполярным расстройством или не имеющих психических расстройств. Используя сети височной доли и DMN, а также некоторые базовые кластерные под-

ходы, авторам удалось классифицировать участников с точностью 90% или выше. Хотя методы, основанные на данных, будут рассмотрены ниже с учетом гетерогенности, в этом разделе мы сосредоточимся на машинном обучении через призму диагностической классификации.

Привлекательность методов машинного обучения частично заключается в возможности сканирования человека, который находится в группе риска или диагноз которого вызывает сомнения, и автоматического получения объективного заключения относительно диагноза пациента с высокой степенью достоверности[8,117]. За последние десятилетия было проведено множество исследований, в которых предпринимались попытки разработать такой алгоритм. Обзор исследований, использующих метод опорных векторов (support vector machine, SVM) для классификации функциональных или структурных изображений, выявил, что в большинстве из них точность различения случаев шизофрении от контрольной группы составляет 80% и выше[118]. Если раньше доминирующим алгоритмом был SVM, то теперь методы глубокого обучения продемонстрировали равноценную или даже более высокую эффективность, позволяющую отличать случаи шизофрении от здоровых контрольных групп на основе данных нейровизуализации[119,120].

Почему, имея столь многообещающие данные за почти 20 лет, мы до сих пор не используем диагностическое сканирование для диагностики шизофрении? Это связано с рядом проблем. В частности, многие исследования, в том числе и недавние, проводились на очень небольшом количестве испытуемых – 20 или 30 на одну диагностическую группу. Небольшие выборки приводят к чрезмерной подгонке моделей, и их результаты часто неприменимы к более крупному набору данных[121]. Более того, модель, построенная на наборе данных, полученных с помощью одного конкретного томографа и протокола сканирования, часто оказывается непригодной для данных, собранных в других условиях[122]. По мере того как появляются все более крупные и гетерогенные наборы данных о функциональном состоянии покоя, идет разработка алгоритмов машинного обучения, которые могут обобщать данные, полученные в различных условиях сканирования по всему миру[123].

Другим ограничением является то, что подтверждение диагноза шизофрении или отсутствия психического расстройства редко имеет клиническое значение. В исследованиях, проведенных до настоящего времени, как правило, использовались клинически диагностированные и получавшие лечение лица с шизофренией, которые сравнивались с лицами, сопоставимыми по возрасту и полу, не имеющими в анамнезе психических расстройств. Это облегчает процесс машинного обучения, поскольку правильность ответа алгоритма определяется клиническим диагнозом. Однако это не соответствует клинической ситуации. Прогнозирование вероятности развития полноценного психотического расстройства у пациента, который в настоящее время не принимает антипсихотические препараты, или определение того, какой из нескольких возможных диагнозов может быть установлен, – это именно те случаи, когда системы классификации могли бы оказаться более полезными. Для решения этой проблемы были проведены исследования, показавшие, что шизофрения и биполярное расстройство, а также, в некоторой степени, шизоаффективное расстройство, демонстрируют различную нейровизуализационную картину[124,125], или что система, обученная использовать нейровизуализационные особенности фронтостриарной области при шизофрении, не будет ошибочно распознавать обсессивно-компульсивное расстройство или иную психиатрическую патологию[126]. Многообещающими являются также исследования, включающие лиц, не получавших медикаментозного лечения, или с первым эпизодом заболевания[127]. В настоящее время набор достаточных выборок людей из группы риска для прогнозирования вероятности развития психоза является предметом международного интереса[128].

Подобно тому, как необходимо обучить алгоритмы машинного обучения распознавать шизофрению и при этом не запутаться в гетерогенности показателей сканирования, также требуется обучение широкому диапазону диагнозов и клинических случаев, чтобы облегчить клинический процесс. Биомаркер хронической шизофрении может быть не в состоянии прогнозировать переход в психоз в случаях КВР, или ответ на определенную терапию, или то, какие сети наиболее поддаются нейромодуляции. Однако возможности методов машинного обучения для решения этих вопросов развиваются, и определение прогностических траекторий для пациентов с высоким риском или первым эпизодом является областью активных исследований[129-131].

фМРТ-биомаркеры в фазе клинического высокого риска

Ранние исследования функциональной связи в состоянии покоя в популяциях КВР выявили гиперконнективность DMN сети или невозможность супрессии DMN при высокой нагрузке на память по сравнению с группой здоровых участников. Позднее было установлено, что повышенная коннективность DMN связана с недостаточным пониманием.

О нарушениях связи в кортико-стриально-таламо-кортикальных сетях сообщалось многими группами[132,135-143] – в частности, о гипоконнективности в кортикостриальных, таламокортикальных и таламо-мозжечковых областях и гиперконнективности в сенсомоторных областях коры. Кортикостриальная[137] и мозжечково-таламо-кортикальная[143] дисфункция была связана с позитивными симптомами при КВР.

Участники с КВР из второй когорты исследования North American Prodrome Longitudinal Study (NAPLS-2)[144], которые впоследствии перенесли психоз, имели более выраженную гипоконнективность между таламусом и префронтальными и мозжечковыми областями, а также более выраженную гиперконнективность таламуса с сенсомоторными областями[135]. Нарушение функциональной коннективности инсулы с другими узлами сети салиентности[145] также ассоциировалось с развитием психоза. Кроме того, было обнаружено, что добавление показателей внутри и межсетевой коннективности к валидированным клиническим предикторам из калькулятора риска психоза NAPLS[146] повысило эффективность модели[147].

Более позднее исследование, проведенное в рамках программы Shanghai At Risk for Psychosis (SHARP)[128], в котором участвовала большая выборка пациентов с КВР, не получавших медикаментозного лечения, показало, что аномальная организация модульного функционального коннектома прогнозирует развитие психоза, подтверждая результаты предыдущего исследования на меньшей выборке, получавшей медикаментозное лечение[148]. Согласно лонгитюдным данным NAPLS-2, у участников с КВР, у которых впоследствии развился психоз, отмечалось снижение глобальной эффективности и увеличение многообразия сетей по сравнению с участниками с КВР, у которых психоз не развился, и этот результат был обусловлен в первую очередь DMN[149].

Данные фМРТ в состоянии покоя из NAPLS-2 также использовались в рамках подхода высокоразмерной функциональной медиации всего мозга (high dimensional brain-wide functional mediation framework) для выявления областей мозга, опосредующих связь между исходными поведенческими симптомами и развитием психоза среди испытуемых с КВР[150]. Положительные медиаторы были расположены преимущественно в сенсомоторной системе, инсулярной и оперкулярной зонах, а также в стриатуме. Негативные медиаторы располагались в основном в DMN и зрительной системе[150].

Очевидно, что новые исследования функциональной коннективности в период, предшествующий началу психоза, выявляют нарушения коннективности в сетях мозга, которые, как известно, имеют отношение к процессу обработки информации, нейрокогниции и психозу. Повторение полученных результатов в других выборках, включая NAPLS-3 и Psychosis-Risk Outcomes Network (ProNET), будет иметь важное значение, наряду с применением новых аналитических методов, для лучшего понимания процессов развития,

раннего выявления и потенциального превентивного лечения на ранних стадиях формирующегося психотического расстройства.

фМРТ-маркеры негативных симптомов

Негативные симптомы являются основным фактором, определяющим неблагоприятный функциональный исход у людей, страдающих шизофренией[151-156]. Антипсихотики первого и второго поколения оказывают ограниченное воздействие на этот аспект заболевания[157-159]. Распознание нейронных сетей, которые служат основой для этих симптомов, представляется важным для разработки новых методов лечения.

Важнейшим вопросом в исследовании нейронной основы негативных симптомов является концептуальная структура, лежащая в основе их оценки. Особое значение имеет разделение негативных симптомов на первичные (симптомы дефицита) и вторичные. Симптомы дефицита считаются присущими самому заболеванию, в то время как вторичные негативные симптомы могут быть вызваны обострением психоза, экстрапирамидными побочными эффектами антипсихотиков, депрессией и/или недостаточно стимулирующей средой[160-162]. Исследования функциональной визуализации, посвященные синдрому дефицита, ограничены. Однако в одном из исследований сообщалось об аберрантной нейронной активности мозжечка и мозго-мозжечковой функциональной коннективности, включающей исполнительную дисфункцию, у пациентов с этим синдромом[163].

Серьезным препятствием на пути сосредоточения внимания на синдроме дефицита в нейровизуализационных исследованиях является необходимость привлечения подготовленных исследователей для проведения обширного диагностического интервью[164]. Это ограничение привело к возникновению концепции стойких негативных симптомов[157]. Эта концепция также направлена на минимизацию гетерогенности, связанной с широким определением негативных симптомов, путем ограничения их числа теми, которые сохраняются в течение шести месяцев и более и присутствуют в периоды клинической стабилизации, при отсутствии выраженных позитивных, депрессивных или экстрапирамидных симптомов[157]. В этой области также наблюдается недостаток функциональных нейровизуализационных исследований. Существующая литература в основном посвящена негативным симптомам, не ссылаясь на синдром дефицита или концептуальные рамки стойких негативных симптомов.

Согласно общепринятой концепции, существует три подгруппы людей, страдающих шизофренией, располагающихся в диапазоне от позитивных до негативных симптомов: с преобладанием позитивных, с преобладанием негативных и со смешанными симптомами[161]. Действительно, функциональная связь между сетью салиентности и сетью пассивного режима работы мозга ассоциирована как с позитивными, так и с негативными симптомами[165]. В качестве альтернативы негативные симптомы могут быть концептуализированы как отдельная дименсия, основываясь на предположении о том, что существуют различные сети мозга, вовлеченные в негативные и позитивные симптомы[165]. В исследованиях, опирающихся на данный подход, у пациентов с хронической шизофренией изменения в функциональной коннективности ДЛПФК-мозжечок[166], стриато-орбитальной медиальной фронтальной коре[167] и медиальной фронто-темпоральной коре[168] были ассоциированы с негативными симптомами. У пациентов на более ранних стадиях заболевания изменение функциональной коннективности между ножкой II мозжечка и передней надкраевой извилиной было связано с негативными симптомами[169]. На ранних стадиях заболевания, но не на хронических, большая тяжесть негативных симптомов была также ассоциирована со снижением активации мозжечка во время выполнения теста Струпа[170]. Вне зависимости от стадии течения заболевания наблюдалась обратная корреляция между тяжестью негативных симптомов и активацией моторной коры, включая дополнительную моторную зону и прецентральную извилину[170].

Различные негативные симптомы могут также различаться по своим нейронным коррелятам. Так, в фМРТ-исследовании с использованием двухтональной слуховой задачи «oddball» выраженность алогии, абулии/апатии и ангедонии/асоциальности обратно коррелировала с сигналом, обусловленным уровнем кислорода в крови (blood oxygenation level-dependent, BOLD) во время целевого тона, в разных группах областей мозга[16]. Наблюдалась обратная корреляция между ангедонией/асоциальностью и активностью задней поясной извилины и предклинья, которые принято считать частью DMN. Напротив, выраженность алогии была связана со снижением активности в билатеральном таламусе, хвосте справа и паллидуме слева, что позволяет предположить, что этот симптом может отражать нарушение способности к произвольной моторной активности[16].

фМРТ-маркеры когнитивных нарушений

Когнитивные нарушения являются одним из основных проявлений шизофрении и представляют собой значительное препятствие на пути клинического и функционального восстановления людей, страдающих данным расстройством. Нарушения присутствует как в общем уровне интеллекта, так и в конкретных нейрокогнитивных доменах, а также в социальных когнитивных функциях[14]. Как социальные, так и несоциальные когнитивные нарушения являются обособленным феноменом, не связанным напрямую с основными клиническими симптомами[171,172], и представляют собой потенциальную терапевтическую мишень[173,174].

По имеющимся данным, общие когнитивные способности при шизофрении в среднем на два стандартных отклонения ниже, чем у здоровых людей[175]. Нарушения также обычно наблюдаются в конкретных доменах, включая память, вербальное и визуальное обучение, исполнительные функции, внимание и скорость обработки информации[176,177]. В частности, нарушение рабочей памяти, которая включает в себя краткосрочное хранение и манипулирование информацией, предполагаются ключевыми при шизофрении[178]. Скорость обработки информации, которая подразумевает количество времени, необходимое человеку для обработки и правильного реагирования на полученную информацию в окружающей среде, также была отмечена как одна из наиболее страдающих нейропсихологических функций при шизофрении[179]. Благодаря простоте использования, инструменты оценки скорости обработки информации были предложены для скрининга как в клинических условиях, так и при исследованиях новых вмешательств[179]. Имеются убедительные доказательства того, что когнитивные нарушения присутствуют уже во время первого психотического эпизода[180], а также у лиц с КВР, хотя и с высокой вариабельностью нарушений в различных когнитивных доменах[181-183]. Менее ясно, происходит ли дальнейшее снижение когнитивных способностей после первого психотического эпизода, так как существуют данные как о дальнейшем снижении, так и об улучшении[184,185].

Социальная когниция представляет собой когнитивную способность обрабатывать, хранить и применять информацию о других людях и социальных ситуациях. Больные шизофренией испытывают трудности с идентификацией эмоций, ощущением связи и эмоциональным реагированием в отношении других людей, а также с предположением хода мыслей людей[186-189]. Таким образом, было доказано, что нарушения в социальной когниции являются ключевым показателем и предиктором функционального исхода[173,174]. Социальные когницитвные функции часто разделяют на процессы низшего уровня (например, распознавание эмоций и простое мысленное представление) и более высокого уровня ментализации (например, убеждения и умозаключения; теория мышления)[173,190-192].

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что социальная и нейрокогниция – это разные, но связанные между собой конструкты[173,193], причем результаты метаанализа показывают более тесную связь между социальным познанием и функциональными исходами[174,194]. Метаанализы, проведенные среди лиц с КВР, также продемонстрировали на-

рушения социальных когнитивных функций, включая обработку эмоций и теорию разума[195,196].

Нейрокогнитивные нарушения уже в самом начале были признаны основными признаками шизофрении, что привело к появлению множества нейровизуализационных исследований, изучающих когниции[1]. Первоначальные фМРТ-исследования были направлены на изучение региональной активности во время выполнения конкретных когнитивных задач и продемонстрировали аберрантную активацию в ДЛПФК во время выполнения задач на рабочую память у людей с шизофренией по сравнению со здоровыми людьми[197,198]. Вскоре стала очевидна вариабельность таких результатов, включая как снижение, так и повышение активации ДЛПФК во время работы рабочей памяти, что побудило провести метаанализ для объединения результатов и выявления потенциальных модерирующих факторов[199].

метаанализы фМРТ-исследований были посвящены отдельным нейрокогнитивным доменам, включая рабочую память, эпизодическую память и исполнительные функции. Метаанализ исследований по активации ДЛПФК во время выполнения заданий на рабочую память[199] и выборочный обзор фМРТ-исследований рабочей памяти при шизофрении[200] подтверждают роль дисфункции ДЛПФК в нарушениях рабочей памяти при шизофрении. Предыдущий метаанализ фМРТ-исследований также выявил аномальную активацию ДЛПФК, передней поясной коры и инсулы по сравнению со здоровыми испытуемыми[66]. Более поздний метаанализ подтвердил дисфункцию этих областей, а также задней теменной коры и дополнительной моторной области, отметив, что эти выявленные области являются узлами сети когнитивного контроля и сети салиентности.

метаанализы фМРТ-исследованиях эпизодической памяти при шизофрении выявили аберрантную активацию в таких областях, как левая нижняя префронтальная кора, гиппокамп и левое полушарие мозжечка по сравнению со здоровыми контрольными испытуемыми[202]. Метаанализ[41] функционального нейровизуализационного исследования исполнительных функций (которые иногда также называют «когнитивным контролем») при шизофрении выявил снижение активации в ДЛПФК, передней поясной извилине и таламусе[65].

Эти наблюдения были в значительной степени подкреплены данными обзора нейронных коррелятов нейрокогнитивных функций на разных стадиях шизофрении, согласно которым многие нейронные аномалии, проявляющиеся при хронической шизофрении, в той или иной степени присутствуют еще до начала заболевания[203]. Кроме того, метаанализ фМРТ-исследований с использованием нейрокогнитивных задач у лиц с КВР продемонстрировал снижение активации нижней теменной дольки и медиальной лобной извилины по сравнению со здоровыми контрольными группами, однако при анализе данных сугубо исследований с использованием задач на рабочую память, достоверная активация была выявлена только в нижней теменной дольке[204]. Области мозга, задействованные в осуществлении этих разнообразных когнитивных функций, широко распределены по всему мозгу и зачастую пересекаются[203]. Действительно, эти нарушения, скорее всего, не являются четко изолированными друг от друга[205]. Потенциальным «общим местом» для многих когнитивных нарушений является ДЛПФК[206].

Как было упомянуто ранее, нейровизуализационные исследования при шизофрении показывают, что когнитивная деятельность зависит от работы не изолированных областей, а рассредоточенных систем или сетей мозга[207]. Систематический обзор исследований ассоциации между функциональной коннективностью в состоянии покоя и нейрокогницией внутри различных областей мозга и между ними показал, что аберрантная коннективность между областями коры и подкорки («кортико-мозжечково-стриато-таламической петли») была связана с нарушением исполнительных функций, рабочей памяти и скорости обработки информации, а аномальная коннективность между областями DMN, фронто-париетальной (например, ДЛПФК) и цингуло-оперкулярной (например, передняя поясная кора) сетями были ассоциированы сразу с несколькими когнитивными сферами[208]. Примечательно, что уникальных ассоциаций между конкретными когнитивными доменами и специфическими отклонениями в функциональной коннективности обнаружено не было, что подтверждает идею о нарушении общих механизмов в нейрокогнитивных областях, приводящих к генерализованным когнитивным нарушениям, наблюдаемым у людей с шизофренией[208].

В недавно проведенном метаанализе также были рассмотрены исследования, изучающие связь между структурными показателями мозга и когнитивными доменами при шизофрении, причем эти структурные показатели были сопоставлены с функциональными сетями мозга в состоянии покоя[209]. Фронтопариетальная сеть (когнитивный контроль) была ассоциирована с большинством когнитивных доменов, а соматомоторная, дорсальная и вентральная сети внимания также были задействованы в нескольких когнитивных сферах[209]. В целом, более сложные когнитивные процессы, такие как логическое мышление и исполнительные функция, а также социальное познание, были связаны с большим количеством сетей[209].

Хотя нейронные корреляты социальной когниции при шизофрении изучались в относительно меньшем количестве исследований, существует множество данных о нарушениях региональной активации и функциональной коннективности при социальных когнитивных нарушениях. Считается, что социальная когниция низшего и высшего уровней обеспечивается частично разобщенными, но взаимодействующими сетями головного мозга[210-213]. Предполагается, что социальное познание низшего уровня зависит от фронтопариетальной и инсулярной «сети моделирования», включающей нижнюю теменную дольку, нижнюю лобную извилину[214,215], переднюю поясную кору и передний островок[216,217]. Социальная когниция высшего уровня опирается на «сеть ментализации» корковой средней линии и латеральной височной области, включающую медиальную префронтальную кору, височно-теменной узел и предклинье[218,219]. Данные сети социального познания низшего и высшего уровня пересекаются с лобно-теменной и салиентной/вентральной сетями внимания и DMN, соответственно[220].

метаанализ фМРТ-исследований с использованием задач на восприятие эмоций и теорию разума у больных шизофренией по сравнению со здоровыми контрольными группами показал изменение активации мозга в областях сетей симуляции и ментализации[221-225]. Сниженная активация в областях сети ментализации также была выявлена в метаанализе фМРТ-исследований теории разума у лиц с КВР[226], хотя в недавнем метаанализе фМРТ-исследований восприятия негативных эмоций различий в активации мозга между группой риска и контрольной группой обнаружено не было[227].

В предыдущих работах были выявлены ассоциации между коннективностью в состоянии покоя между социально-когнитивными областями и социально-когнитивными способностями «вне томографа» при шизофрении[168,228,229] и первом психотическом эпизоде[230], а также тяжестью симптомов при шизофрении[231]. Однако результаты данных исследований оказались противоречивыми, кроме того, они не дали достаточной информации для понимания непрерывного процесса обработки социальных данных «в режиме онлайн». ФМРТ-исследования, основанные на задачах, продемонстрировали большую функциональную коннективность в областях сетей симуляции и ментализации во время ментализации у пациентов с шизофренией по сравнению со здоровыми испытуемыми[232,233], хотя в других исследованиях сообщалось о гипоконнективности между социальными когнитивными областями во время задач на социальную обработку[234,235]. Такие противоречивые результаты, вероятно, обусловлены ограничениями дизайна «случай – контроль», небольшими выборками и различными аналитическими подходами. Следует также отметить, что существуют различные концепции социальной когниции, соответственно, различия в измеряемых конструктах и способах оценки также могут обуславливать расхождения[236].

В исследованиях на более крупных выборках для определения нейронных сетей, ассоциированных с нарушениями социальной когниции, использовались вычислительные

подходы. Были выявлены ассоциации между функциональными нарушениями в сетях симуляции и ментализации и более низкими показателями социальной когниции у лиц с шизофренией и здоровых людей в состоянии покоя[237], в задаче на имитацию мимики[21], а также в более сложной и натуралистической задаче на точность эмпатии[24]. В частности, худшие показатели социальной когниции были связаны с более рассеянной активацией в сетях ментализации и симуляции[21], а также с большей внутри и межсетевой коннективностью в этих сетях социальной когниции[24,237], что свидетельствует о снижении их эффективности и сегрегации. Данная работа также предполагает, что закономерности нейронной активации во время обработки социальных стимулов ассоциированы скорее с эффективностью когнитивной деятельности, а не с наличием диагноза. Данные свидетельствуют о том, что эта закономерность может существовать трансдиагностически, например, при шизофрении и аутизме[238].

Примечательно, что как несоциальные[239], так и социальные[186] когнитивные сферы были предложены в качестве возможных эндофенотипов шизофрении. Учитывая их связь с функциональными результатами[174], они также были определены как перспективные мишени для лечения. Соответственно, воздействие на нейронные сети, лежащие в основе этих процессов, представляет собой потенциальный новый терапевтический подход, способный повлиять на когнитивные функции и, в конечном счете, на функциональное состояние пациента[240].

ФМРТ И ТЕРАПИЯ: ОТВЕТ, РЕЗИСТЕНТНОСТЬ, МЕХАНИЗМЫ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ НАПРАВЛЕННОСТЬ

Антипсихотические препараты

Учитывая, что шизофрения, скорее всего, является гетерогенным расстройством, развивающимся посредством множества патологических механизмов[241], поиск рациональных терапевтических мишеней представляет собой непростую задачу[242]. Функциональная визуализация мозга может стать мощным инструментом для лучшего понимания не только дисфункции нейронных сетей, лежащей в основе шизофрении, но и того, как различные вмешательства могут повлиять на эти дисфункциональные сети. Применение фМРТ в клинических испытаниях до и после лечения дает возможность изучить механизмы терапевтического ответа. Биологические данные могут служить дополнительным подтверждением эффективности вмешательств в изменение функций мозга и могут служить доказательством «достижения цели» даже в тех случаях, когда клинические или функциональные результаты сложно измерить напрямую.

От 18 до 24% пациентов с шизофренией демонстрируют полную резистентность к лечению с первого эпизода[243-245], и такой же процент показывает лишь частичный или недостаточный ответ[246]. В конечном итоге около 40% пациентов не отвечают на антипсихотические препараты первой линии, становясь, таким образом, наиболее обширной группой потребителей ресурсов здравоохранения, обусловленных психозом[247]. Все эффективные и одобренные в настоящее время антипсихотические препараты воздействуют на дофаминовые D2-рецепторы, которые сосредоточены в стриатуме[248,249]. Широкий спектр данных подтверждает гипотезу о существовании двух функциональных подтипов шизофрении с учетом ответа на лечение: гипердофаминергического и нормодофаминергического[250-252].

Кросс-секционные[250] и проспективные[253] ПЭТ-исследования показывают, что повышенная способность к синтезу дофамина в стриатуме характерна для лиц, отвечающих на антипсихотическую терапию, в то время как случаи шизофрении, резистентные к терапии, имеют нормальное функционирование дофаминергической системы в стриатуме на исходном уровне. Стоит отметить, что способность к синтезу дофамина в стриатуме, по данным ПЭТ, в недавнем прошлом была связана с различными моделями кортико-стриальной функциональной коннективности, измеренной с помощью фМРТ в состоянии покоя[254,255]. Однако ПЭТ-картина стриатума не может быть легко воспроизводимым биомаркером, поскольку этот метод является дорогостоящим, инвазивным и связан с воздействием ионизирующего излучения. Функциональная коннективность в состоянии покоя – перспективный метод нейровизуализации для оценки реакции на антипсихотические препараты. Поскольку фМРТ в состоянии покоя не требует выполнения активного задания, она особенно практична для тех групп пациентов, для которых традиционные фМРТ-задания могут оказаться сложными[256]. Несколько исследователей использовали функциональную коннективность стриатума в состоянии покоя – области, богатой D2-рецепторами и являющейся основной областью воздействия антипсихотиков, – для оценки ее потенциала для прогнозирования ответа на лечение.

Данные нескольких исследований свидетельствуют о том, что нейронные сети стриатума могут играть ключевую роль в опосредовании клинического ответа у пациентов с психозом. Было обнаружено, что исходная коннективность стриатума при фМРТ в состоянии покоя предсказывает клинический ответ на антипсихотическое лечение в когорте пациентов с первым эпизодом психоза, которые не получали лечение ранее или получали лишь минимальное[257]. Этот «индекс коннективности стриатума» продемонстрировал 80% чувствительности и 75% специфичности для прогнозирования быстрого ответа на антипсихотическую терапию в независимой когорте пациентов с несколькими эпизодами заболевания. Уверенность в этих результатах была подкреплена независимыми данными небольшой когорты пациентов с ранней стадией шизофрении, у которых лечение антипсихотиками привело к аналогичной нормализации фронтостриальной коннективности[258]. Аналогичным образом, роль исходной коннективности стриатума в прогнозировании терапевтического ответа при шизофрении была подтверждена в другом исследовании[259], в котором большая исходная коннективность гиппокампа с последующим увеличением со временем коннективности с хвостатым ядром была связана с лучшим ответом. Два недавних проспективных исследования также продемонстрировали сопоставимые результаты[126, 260].

Перекрестная проверка закономерностей функциональной коннективности в состоянии покоя, прогнозирующих ответ на лечение у пациентов с различными клиническими характеристиками и условиями жизни, безусловно, важна для проверки стабильности предиктора. В связи с этим функциональная коннективность стриатума в состоянии покоя была исследована в двух когортах пациентов, прошедших сканирование на разных МРТ-платформах: в когорте пациентов с первым эпизодом, не получавших ранее терапии, и в когорте пациентов с шизофренией на фоне отсутствия медикаментозной терапии[261]. В обеих когортах функциональная коннективность стриатума в состоянии покоя предсказывала последующий ответ на лечение антипсихотическими препаратами. В совокупности эти независимые и сходящиеся результаты свидетельствуют о том, что коннективность стриатума может быть важнейшим медиатором, и, вероятно, предиктором влияния антипсихотических препаратов на мозг.

Другие функциональные сети также были изучены на предмет их способности предсказывать ответ на антипсихотическое лечение. Функциональная коннективность DMN[262] была исследована в двух вышеупомянутых когортах[261]. В обеих функциональная коннективность гиппокампа, одной из основных областей DMN, в состоянии покоя предсказывала последующий ответ на лечение.

В недавнем систематическом обзоре и метаанализе, оценивающем эффективность фМРТ в состоянии покоя перед началом терапии для прогнозирования ответа на антипсихотическое лечение, было рассмотрено 22 базы данных, включающих 1280 человек, и сделан вывод, что функциональная коннективность стриатума и DMN в состоянии покоя являются убедительными предикторами ответа на антипсихотическую терапию[263]. Метаанализ на основе 12 баз данных показал общую чувствительность 81% и специфичность 76% для прогнозирования категориально определенного ответа на лечение.

Небольшое количество исследований было посвящено оценке функциональной коннективности в состоянии покоя у пациентов, отвечающих критериям резистентности к лечению, однако различия в методологии не позволили сделать значимые выводы[31]. Более интересными представляются исследования, направленные на характеристику закономерностей функциональной коннективности в состоянии покоя у пациентов, не давших ответа на антипсихотические препараты первой линии, но ответивших на терапию клозапином, поскольку клозапин, в отличие от антипсихотиков первой линии, обладает низким сродством к дофаминовым D_2-рецепторам, но достаточным сродством к широкому спектру разнообразных рецепторов (других дофаминергических, мускариновых, адренергических, гистаминовых и серотонинергических подтипов рецепторов[264-266]). Таким образом, следует ожидать характерных закономерностей функциональной коннективности состояния покоя, связанных с эффективностью клозапина. У резистентных к терапии участников, включенных в исследование клозапина, ответ на лечение этим препаратом был ассоциирован с увеличением кортико-стриальной функциональной коннективностью в состоянии покоя между хвостатым ядром и фронтопариетальной сетью, что также предсказывало терапевтический ответ перед началом лечения. Хотя эти результаты должны быть воспроизведены в более крупных когортах пациентов, резистентных к лечению, они могут указывать на то, что изменения в кортико-стриальной коннективности могут являться механизмом действия, общим для всех антипсихотических препаратов.

В другом проспективном нейровизуализационном исследовании оценивались изменения клинических симптомов и паттернов функциональной коннективности в состоянии покоя у пациентов с шизофренией, которые начали лечение клозапином[268]. Первый шаг обработки данных клинических шкал на уровне элементов выявил четыре различных паттерна ответа на лечение клозапином. Интересно, что эти клинические паттерны совпали с различными нейровизуализационными характеристиками функциональной коннективности в состоянии покоя. Эти характеристики имеют отношение к изменению симптоматики вследствие приема клозапима и, таким образом, могут служить нейроповеденческими мишенями, связанными с эффективностью клозапина.

Психотерапия и психосоциальные вмешательства

Несмотря на небольшое количество данных, фМРТ-исследования также показали, что психотерапия способна вызывать функциональные изменения в головном мозге у людей с шизофренией. Например, когнитивно-поведенческая терапия была ассоциирована с увеличением функциональной коннективности между ДЛПФК, дорсомедиальной префронтальной корой и хвостатым ядром[269], а также между ДЛПФК и миндалиной / зрительной корой[270], причем изменения префронтальной коннективности предсказывают долгосрочное восстановление[271].

Когнитивная коррекция и соответствующие психосоциальные вмешательства также были связаны с увеличением функциональной коннективности в лобной коре[272] и повышением активации лобной области во время выполнения задач[273-275]. Также наблюдалась активация в других областях, помимо лобной коры, включая переднюю поясную и теменную кору[275,276]. Недавние обзоры исследований когнитивной коррекции у лиц с шизофренией выявили положительные ассоциации между когнитивными улучшениями и функциональными и структурными изменениями в лобных областях мозга[277,278]. Интересно, что в исследовании, посвященном изменениям функциональной коннективности после когнитивной коррекции, было обнаружено, что у пациентов, получавших лечение, наблюдалась «нормализованная» структура мозговых сетей, сопоставимая с той, что наблюдалась у здоровых контрольных испытуемых[279]. Также было показано, что социально-когнитивный тренинг влияет на нейронные функции в областях, связанных с социальной когницией, таких как постцентральная извилина и миндалина, улучшая при этом процессы обработки эмоций[280,281].

Исследования в этой области обычно включали небольшие выборки пациентов, поэтому требуются дополнительные исследования, чтобы всесторонне изучить нейронные механизмы, участвующие в эффектах психотерапии и психосоциальных вмешательств, исследовать способы их оптимизации для улучшения функциональных исходов и продемонстрировать, являются ли такие изменения преходящими или сохраняются с течением времени.

Нейростимуляция

Для лечения шизофрении используются различные методы нейростимуляции, включая электросудорожную терапию (ЭСТ), ритмическую транскраниальную магнитную стимуляцию (рТМС), транскраниальную стимуляцию постоянным током (transcranial direct current stimulation, tDCS) и глубокую стимуляцию мозга (deep brain stimulation, DBS).

ЭСТ используется для лечения резистентной шизофрении или в качестве аугментации у пациентов, резистентных к клозапину[283,284]. Данные фМРТ, проведенной перед началом курса ЭСТ, продемонстрировали, что паттерны диссинхронной динамической коннективности с участием префронтально-височных областей могут являться прогностическим маркером ответа на ЭСТ[285]. После ЭСТ отмечается снижение связи между правой миндалиной и левым гиппокампом и увеличение функциональной коннективности между гиппокампом и рядом областей коры головного мозга[286, 287].

В последнее время рТМС и tDCS становятся все более важными инструментами для коррекции симптомов шизофрении, которые не купируются обычными методами лечения[288], таких как когнитивные нарушения[289,290], негативные симптомы[291,292] и рефрактерные галлюцинации[293-295]. Первоначально мишени для рТМС определялись локальными изменениями активности мозга[296,297]. Однако исследования фМРТ показали, что рТМС оказывает более глубокое и широкое воздействие, распространяясь по нейронным сетям, связанным с зоной воздействия[298-303].

Для лечения рефрактерных слуховых галлюцинаций использовалась рТМС под контролем фМРТ. В нескольких исследованиях воздействовали по «ингибирующему» протоколу[293-295] на височно-теменной узел, поскольку он является основной областью гиперактивности в нейронных сетях, связываемых с галлюцинациями[304]. Исследования изменений после лечения выявили увеличение сетевой коннективности в областях слуховых/сенсомоторных, центральных исполнительных сетей и сетей пассивного режима работы мозга[305], а также нормализацию коннективности между сетями пассивного режима работы мозга и языковыми сетями, а также внутри слуховых и центральных исполнительных сетей[306]. В другом протоколе с использованием «возбуждающей» рТМС с функционально идентифицированной мишенью в языковой области верхней височной борозды наблюдалось уменьшение галлюцинаций[307].

Другие исследования показали снижение активации височной доли после рТМС и соответствующее уменьшение галлюцинаций[308]. Более того, уникальное исследование на основе фМРТ показало, что тета-всплескная стимуляция (theta-burst stimulation, TBS) может быть эффективна для купирования галлюцинаций при шизофрении с очень поздним началом[309]. Однако в недавнем метаанализе не было получено убедительных доказательств уменьшения количества галлюцинаций после рТМС или tDCS[293].

Нейростимуляция с целью уменьшения негативных симптомов была направлена на ДЛПФК[292], в основном опираясь на ранние работы по нейровизуализации, указывающие на связь префронтальной коры с шизофренией и негативными симптомами[310,311], а также на антидепрессивный эффект рТМС ДЛПФК[312]. Хотя в меньшем количестве исследований использовалась нейровизуализация для оценки механистических эффектов рТМС при негативных симптомах, было отмечено повышение активности в ДЛПФК при выполнении задач[313], а стимуляция левой ДЛПФК была ассоциирована с уменьшением негативных симптомов и соответствующими изменениями в динамической коннективно-

сти кортико-таламо-мозжечковой цепи[314]. Подобное уменьшение негативных симптомов и масштабная модуляция функциональных взаимодействий были отмечены при прерывистой TBS левой ДЛПФК[315]. Соответствующие исследования, посвященные нарушению социальных когниций, подтверждают модуляцию нейронных сетей с помощью рТМС ДЛПФК во время оценки социально-эмоциональной сферы[316].

Два потенциально эффективных способа, с помощью которых развивающиеся фМРТ подходы могут улучшить рТМС, – это выявление новых нейросетевых мишеней и персонализация терапии. В качестве примера первого можно привести анализ данных, который выявил, что коннективность между ДЛПФК и мозжечком является наиболее значимым предиктором выраженности негативных симптомов в выборке людей с шизофренией. Это было подтверждено на независимой выборке, продемонстрировав тем самым зависимость увеличения коннективости между ДЛПФК и мозжечком и уменьшения негативных симптомов после рТМС червя мозжечка. Это согласуется с данными о том, что индивидуальная вариабельность функциональной коннективности может влиять на ответ на стимуляцию мозга. Действительно, уменьшение депрессивной симпотматики после стимуляции ДЛПФК было связано с антикорреляцией (т.е. отрицательной корреляцией) участков рТМС с субгенуальной поясной корой[317]. Было установлено, что близость мишени рТМС к индивидуально рассчитанной оптимальной мишени, основанной на антикорреляции с субгенуальной поясной корой, также прогнозирует терапевтический ответ при депрессии[318,319], что позволяет предположить, что индивидуализация рТМС может улучшить результаты лечения[33]. Сочетание персонализированного отображения функциональной коннективности для выявления целевых участков и моделирования электрического поля для максимальной стимуляции критических областей может индивидуально оптимизировать нейростимуляционную терапию[320], а также применяться к новым мишеням терапии при шизофрении, таким как социальная когниция[32].

Результаты терапии шизофрении с помощью tDCS, более мобильного метода нейростимуляции, также были изучены при помощи фМРТ, однако полученные данные пока носят предварительный характер. В качестве потенциального прогностического маркера реакции на tDCS была предложена функциональная коннективность верхней височной извилины[321]. В отдельных исследованиях, посвященных когнитивным функциям, сообщалось о положительном эффекте tDCS при шизофрении и связанных с ней изменениях в нейронных сетях[322]. Также было показано, что применение tDCS может снижать интенсивность негативных симптомов шизофрении и нормализовывать функционирование ассоциированных префронтальных нейронных сетей[323,324].

DBS – это инвазивное хирургическое лечение, основанное на имплантации небольшого электрода, способного модулировать локализованные аберрантные нейронные сети[325,326]. Самое крупное на сегодняшний день исследование эффективности данного метода у людей с шизофренией включало всего семь участников, четверо из которых показали значительное снижение симптомов при использовании электродов, установленных в субгенуальной передней поясной коре или прилежащем ядре[327], что отчасти базировалось на предыдущем успехе стимулирования этих областей при депрессии[328] и обсессивно-компульсивном расстройстве[329]. В единичном клиническом случае DBS черной субстанции привело к клиническим улучшениям, включавшим купирование галлюцинаций[330].

Применение DBS при шизофрении оказалось сопряжено с рядом проблем, включая значительные трудности с набором участников[331], этические соображения, связанные с уязвимостью данных пациентов[332], а также опасения по поводу повышенного хирургического риска у людей с этим расстройством[333,334]. Поэтому крайне важно, чтобы будущие исследования DBS основывались на более глубоком понимании нейронных систем, лежащих в основе конкретных симптомов или поведенческих проявлений, на которые направлено воздействие, или систем, которые могут иметь более широкое влияние на расстройство. В идеале, такие цели должны быть установлены на индивидуальном уровне, чтобы оптимизировать результаты лечения.

Функциональная визуализация также может выявить более обширные механизмы развития психоза, чтобы определить мишени для новых терапевтических подходов. Как упоминалось ранее, существует множество данных, подтверждающих нарушение таламо-кортикальных и таламостриарных связей при шизофрении, которые рассматриваются как важнейшая система, способствующая возникновению широкого спектра основных когнитивных нарушений и клинических симптомов[335,336]. Таламус включает в себя множество ядер, которые взаимодействуют с подкорковыми и корковыми областями[337-339], модулируя кортикальные связи и поддерживая или координируя соответствующие задачам кортикальные репрезентации[340]. Интересно, что поражение ассоциативных ядер таламуса может приводить к возникновению психотической симптоматики[341]. Направленное воздействие на ядра таламуса может обеспечить возможность воздействия на широкий круг симптомов. Новые методы лечения, такие как сфокусированный ультразвук, позволяющий проводить глубокую нейромодуляцию определенных областей мозга[342], могут обеспечить новый механизм регулирования связей и функций таламуса для лечения шизофрении.

ФМРТ И ПОДХОДЫ К ИЗУЧЕНЮ ГЕТЕРОГЕННОСТИ, ОСНОВАННЫЕ НА ДАННЫХ

Высокий уровень гетерогенности структурных и функциональных параметров головного мозга является нормой даже в неклинических популяциях[19,37]. Все больше данных свидетельствует о том, что шизофрения характеризуется еще большей вариабельностью активации при выполнении задач фМРТ[17,18,343] и функциональной коннективности в состоянии покоя[344-346], чем в общей популяции. Недавние работы показали, что отклонения в работе мозга у людей с одинаковым диагнозом практически не совпадают, что указывает на то, что различия на групповом уровне могут скрывать биологическую гетерогенность и индивидуальные различия лиц с шизофренией[26]. Следовательно, опора исключительно на исследования по принципу «случай – контроль» недостаточна для реализации усилий по внедрению результатов нейронаук в клиническую практику.

Инициатива Research Domain Criteria (RDoC) отходит от традиционной модели исследований «случай – контроль», призывая к интеграции многоуровневых данных (например, глубокое фенотипирование по показателям генов, сетей, физиологии, когниции и поведения) для характеристики всего спектра трансдиагностических дименсий мозга / поведения внутри и между доменами[47,347]. Европейские инициативы – например, проект Psychiatric Ratings using Intermediate Stratified Markers (PRISM) – также призывают к переходу к трансдиагностическим исследованиям[348]. Конечной целью является выявление подгрупп людей с более гомогенными биологическими профилями, которые соответствуют конкретным клиническим признакам, что может послужить основой для стратификации выборок клинических исследований и развитию биологически направленных трансдиагностических подходов. С этой концепцией согласуются как дименсиональные подходы к исследованию мозга и поведения, так и методы биотипирования.

Нейронные сети конкретных симптомов, поведения или когнитивных доменов может быть отображена с помощью ассоциаций между мозгом и поведением, часто оцениваемых с помощью линейных моделей. Такие подходы используются для картирования нейробиологии, лежащей в основе профилей симптомов (например, негативных симптомов[166,167], галлюцинаций[304]), определения мишеней для стимуляции мозга[166], прогнозирования клинических исходов и терапевтического ответа[349,350]. Использование линейного анализа позволяет выявить вариабельность, существующую в данной популяции, в отличие от ассоциаций, обусловленных конкретным расстройством. Например, исследования методом «случай – контроль» показали, что нарушения социальной когниции при шизофрении[173,187] связа-

ны с различиями в активации нейронных сетей социальных когнитивных функций[223]. Однако при изучении взаимосвязи между социальной когницией и связанными с ней нейронными сетями у больных шизофренией и контрольной группой было обнаружено, что сети социальной когниции ассоциированы сугубо с социальными когнитивными нарушениями, но не с диагнозом как таковым[24].

Биотипирование – это еще один подход к решению проблемы гетерогенности[28,29,348], при котором методы, основанные на данных, такие как кластеризация, используются для выявления подгрупп с общими нейробиологическими характеристиками. Подгруппы со схожими особенностями взаимодействия между мозгом и поведением могут быть более гомогенными с точки зрения терапевтического ответа и этиологии[351,352]. Действительно, в результате трансдиагностических исследований были выявлены подгруппы с общими паттернами активации мозга[21], функциональной коннективности[230], структуры серого и белого вещества[353,354] и другими многомерными биомаркерами[355], что может иметь значение для прогноза и разработки таргетной терапии. Однако подходы к кластеризации могут иногда разделять участников на отдельные группы, даже если они существуют в рамках одного континуума[19,356].

Мультимодальные методы слияния, такие как слияние сходных сетей («similarity network fusion»)[357], которые могут интегрировать различные типы данных и выявлять людей со схожими профилями клинических/поведенческих, структурных и функциональных нейровизуализационных и других показателей (например, генетики, периферических биомаркеров), могут оказаться мощным инструментом для уменьшения гетерогенности и получения надежных биотипов. Например, слияние структурной визуализации и поведенческих показателей у людей с шизофренией, аутизмом и биполярным расстройством позволило выявить новые, надежные и разделимые биотипы с различными нейронными схемами и когнитивными профилями, при этом размеры эффектов для межгрупповых различий были выше при выделении подгрупп на основе данных, чем при использовании обычных диагностических групп[354].

Современные аналитические подходы, такие как многомерная статистика, могут позволить выявить уникальные и общие нейронные схемы, лежащие в основе клинических/поведенческих показателей[41,43]. Многомерные подходы также могут дать представление о том, какие поведенческие домены представляют собой общие конструкты лежащих в основе факторов риска с единой нейробиологией[358], различия между случаем и контролем в процессе когнитивной обработки[233,359,360] или различия между генотипами. Таким образом, нейробиология может помочь и в понимании клинических доменов[27]. Аналогичным образом, многомерные подходы могут выявить общие и частные нейробиологические маркеры и поведенческие паттерны в смежных группах психических расстройств[362].

Как было описано ранее, недавние изменения исследовательских подходов также привели к использованию прогностических многомерных методов машинного обучения, переходя от пояснительного к прогнозирующему анализу[7,363]. Методы машинного обучения идеально подходят для составления прогнозов на основе данных нейровизуализации, поскольку они предназначены для многофакторного анализа многомерных данных[364]. Модели машинного обучения на основе данных фМРТ использовались для бинарной классификации[365,366], а подходы к прогнозированию на основе регрессии становятся все более популярными для прогнозирования поведения, клинических симптомов и функционирования[367] на индивидуальном уровне или для изучения отклонений от нормативного распределения[368]. Обобщаемость данных, полученных с помощью машинного обучения, созданных на основе конкретной выборки, можно оценить с помощью таких методов симуляции «виртуальной» выборки выборки, как бутстрэппинг и кросс-валидация, но в идеале модель должна применяться на новой внешней проверочной выборке[30,369].

Машинное обучение также использовалось для более индивидуализированной парцелляции областей мозга по общему шаблону, улучшая прогностическую мощность функциональной коннективности[370]. Индивидуальные отклонения от общих групповых парцелляций с помощью опорного вектора регрессии были связаны как с позитивными, так и с негативными симптомами, в отличие от коннективности на основе «Атласа» («atlas-based»)[371]. В идеале, будущее применение машинного обучения для прогнозирования поведения или когнитивных функций на индивидуальном уровне может использоваться для обоснования клинических решений[373].

Использование данных функциональной коннективности совместно с другими методами (нейровизуализационными, генетическими, электрофизиологическими) для повышения эффективности прогнозирования также имеет большие перспективы. Однако для его реализации необходимо построить модели, использующие тщательно отобранные предикторы, и проверить их точность, обобщаемость и клиническую полезность в рутинной практике[373].

Прогнозирование лечебного ответа на уровне отдельного пациента также будет иметь большое значение. Например, с помощью алгоритмов машинного обучения и функциональной коннективности коры верхней височной области в состоянии покоя удалось с точностью 78,6% идентифицировать первый психотический эпизод до начала лечения, и с точностью 82,5% предсказать терапевтический ответ на индивидуальном уровне[374].

ПРОГРЕСС И ПЕРСПЕКТИВЫ МЕТОДОЛОГИИ

В области нейровизуализации часто говорят о необходимости проведения более крупных и репрезентативных исследований. Недостаточная статистическая мощность исследования снижает процент истинно положительных значимых результатов в обычной схеме нулевой гипотезы, что делает воспроизводимость любых результатов важнейшей проблемой. В нейровизуализации, как это уже сделано в клинических исследованиях, необходимо создание консорциумов исследователей для удовлетворения потребности в больших, более репрезентативных наборах данных.

Консорциумный подход позволяет собрать большие выборки, как, например, в рамках Function Biomedical Informatics Research Network (FBIRN), B-SNIP Network on Intermediate Phenotypes (B-SNIP), Social Processes Initiative in Neurobiology of the Schizophrenia(s) (SPINS), исследований NAPLS и ProNET, а также действующей программы Accelerating Medicines Partnership (AMP) – Schizophrenia (SCZ)[375-379]. В рамках этих проектов основное внимание уделяется максимальному сходству параметров исследования, таким образом, выборки являются гомогенными, клинические оценки одинаковыми, а методы визуализации назначаются до сбора данных, чтобы уменьшить различия между участками. Это позволяет увеличить мощность за счет снижения гетерогенности. Другие консорциумы работают с уже собранными данными[13]: например, метод проспективного метаанализа, используемый ENIGMA Schizophrenia Working Group[12], предусматривает обработку изображений сразу из десятков баз данных, исключая обработку и анализ данных как источник гетерогенности. Такой подход может привести к созданию баз *post-hoc* данных, состоящих из тысяч или десятков тысяч образцов.

Сила больших выборок является ключевым фактором, вместе с международным представительством и расширенной инклюзивностью, но также она позволяет применять инновационные подходы для выявления и преодоления гетерогенности. Насколько вариабельность опубликованных результатов связана с различиями в статистическом подходе или с различиями в характеристиках выборок? Например, в метаанализе подкорковых образований, проведенном ENIGMA Schizophrenia Working Group[12], анализ модерации показал, что снижение объема гиппокампа было более выраженным в выборках с большей долей пациентов без медикаментозного лечения, что расширило наше понимание источников гетерогенности. В то же время стремление объединять наборы данных напрямую, а не проводить метаанализ привело к применению в фМРТ-исследованиях методов согласования или гармонизации, известных как ComBat (от англ. «combating batch effects when combining batc-

hes» – «борьба с групповыми эффектами при комбинировании групп»), заимствованных из генетики и принесших заметные успехи[381]. Стандартизированные схемы, позволяющие снизить уровень шума и при этом учитывающие индивидуальные различия, становятся нормой, что повышает шансы на получение воспроизводимых результатов[39].

Как уже отмечалось ранее, последние достижения в подходах МРТ-исследований открыли новые возможности для решения проблемы индивидуальной гетерогенности, получившие общее название высокоточной фМРТ. Во-первых, были усовершенствованы протоколы визуализации на томографах МРТ. Гипердиапазонная фМРТ (hyperband MRI улучшить качество изображения благодаря более высокому пространственному и временному разрешению[34]. Кроме того, фМРТ□изображения с несколькими эхо-сигналами (multi-echo fMRI) могут быть менее чувствительны к воздействию движения человека[35]. Во-вторых, новые «персонализированные» подходы к обработке данных МРТ могут лучше учитывать индивидуальную вариабельность морфологии головного мозга. Использование методов обработки данных фМРТ на основе кортикальных поверхностей для учета различий в структуре складок у разных людей увеличит возможности обнаружения клинически значимых эффектов.

Кроме того, данные фМРТ могут отображать индивидуальную функциональную топографию[44,370,382], что может дать дополнительные преимущества для поиска ассоциаций с симптомами[371] или когнитивными функциями[383]. Картирование индивидуальной функциональной топографии требует более длительного и частого сканирования конкретного человека, поэтому в основном проводится в исследованиях, где доступно несколько сеансов МРТ, но при этом оно позволяет создать более надежный, стабильный и индивидуально специфичный «функциональный коннектом»[37,50,384].

При планировании следующего поколения фМРТ-исследований необходимо учитывать и то, что участники исследования должны будут делать внутри томографа. Участников можно попросить выполнить любое количество когнитивных заданий (фМРТ при выполнении задач), они могут смотреть фильмы (так называемый «естественный просмотр», «naturalistic viewing»[385]) или лежать неподвижно (т.е. фМРТ в состоянии покоя). Преимуществами фМРТ в состоянии покоя являются отсутствие необходимости в дополнительном оборудовании и более простые инструкции по выполнению заданий, которым можно следовать при наличии у участников более тяжелых симптомов или когнитивных нарушений. Однако «состояние покоя» также менее интересно для участников, и поэтому они чаще двигаются[386] и засыпают[387], чем при наличии задачи или фильма. Хотя большая часть оригинальных фМРТ при решении задач, включала подгонку модели задачи к данным фМРТ (т.е. анализ по регионам), важно учитывать, что аналитические инструменты, которые были разработаны в первую очередь для фМРТ в состоянии покоя, т.е. вычисление функциональной коннективности и моделирование на основе сетей, в равной, если не в большей степени полезны и для обработки данных, полученных при выполнении задач или натуралистичном просмотре.

Функциональная коннективность при выполнении задач и в состоянии покоя может привести к определению различных биомаркеров из-за различных «состояний мозга». Изучение коннективности во время выполнения задач дает дополнительную информацию о взаимосвязи между коннективностью и когнитивными функциями[20,388]. В связи с этим вновь возник интерес к функциональной коннективности при различных состояниях мозга, а также начали разрабатываться новые методики для изучения параноидной симптоматики[389]. Учет функциональной коннективности как в состоянии покоя, так и в процессе выполнения задач необходим для повышения интерпретируемости и чувствительности к взаимосвязям между мозгом и поведением[24,237].

ОГРАНИЧЕНИЯ

Хотя фМРТ оказала большое влияние на исследования в области психиатрии за последние три десятилетия, ее использовали с рядом ограничений, которые до сих пор препятствовали ее применению в клинической практике. Для того чтобы фМРТ стала полезным диагностическим/прогностическим инструментом в лечении пациентов с шизофренией – например, для прогнозирования развития психоза на фоне состояний повышенного риска, прогнозирования реакции на определенные антипсихотические препараты или для прецизионного лечения, – эти ограничения необходимо преодолеть.

Мы разделяем эти ограничения на три категории: технические, экспериментальные и концептуальные. Технические ограничения – это те, которые касаются сбора и анализа данных. Экспериментальные ограничения – это те, которые возникают при проведении клинических фМРТ-исследований, например, ограничения по размеру и параметрам выборки, а также смещение выборки. Концептуальные ограничения касаются вопросов интерпретации результатов фМРТ в клинических исследованиях шизофрении. Приведенный ниже обзор ограничений помогает реалистично оценить нынешнее состояние данной области.

Хотя фМРТ позволила получить ценные сведения о патофизиологии шизофрении, важно помнить о том, что именно она измеряет. фМРТ – это непрямая измерительная оценка активности мозга. Она не способна выявить различия в активности нейромедиаторных систем, что помогло бы определить предполагаемые фармакологические мишени. Пространственное разрешение фМРТ тесно связано с отношением «сигнал – шум» и зависит от напряженности поля, площади охвата мозга, техники сбора и временного разрешения[390]. Временное разрешение фМРТ ограничено временем гемодинамического ответа, а BOLD-ответ достигает пика примерно через 5–6 секунд после начала стимула, что гораздо медленнее, чем нервный отклик. Однако в ранних работах было показано, что предъявление стимулов с варьирующей частотой и использование связанного с событием дизайна могут помочь преодолеть эти препятствия[391,392]. В настоящее время появляется все больше оснований полагать, что ранние фазы BOLD-ответа способны предоставить информацию о нейронной активности с более высоким временным разрешением[393].

Последние достижения в области получения эхо-планарной томографии позволили увеличить пространственное разрешение изображений и получить больше изображений в единицу времени. Последовательность с одновременным получением нескольких срезов мозга (т.н. multi-band или hyper-band), ставшая известной и доступной благодаря Human Connectome Project, позволяет получать несколько срезов мозга одновременно, увеличивая скорость охвата всего мозга и пространственное разрешение[395-397]. Магнитные поля сверхвысокой напряженности улучшают соотношение «сигнал – шум» и усиливают BOLD-контраст, позволяя добиться большего пространственного разрешения, и все чаще используются в исследованиях шизофрении[398], однако высокопольная фМРТ имеет свои технические и методологические проблемы и не является широкодоступной[399].

фМРТ чувствительна к различным источникам шума, включая артефакты сканера, движение участников, сердечную и дыхательную активность. Технологические усовершенствования помогли смягчить артефакты движения: ускоренная визуализация уменьшает возможность движения участников, но увеличение разрешения также повышает чувствительность к движению участников[400]. Улучшение аппаратного обеспечения томографов привело к уменьшению искажений, размытости и выпадения сигнала[394,391].

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что МРТ с несколькими эхо-сигналами может стать многообещающим способом устранения артефактов от движения[35,402]. При МРТ с несколькими эхо-сигналами считываются данные фМРТ в нескольких временных точках для каждого среза, что позволяет удалить не-BOLD-сигналы (такие как артефакты сканера и движения). Также было показано, что МРТ с несколькими эхо-сигналами обеспечивает большую надежность при меньшей длительности сканирования[403], что может быть критично для применения функциональной визуализации в клинических выборках. Однако, несмотря на существование программных средств для анализа МРТ с

несколькими эхо-сигналами[404], эти методики доступны не на всех МРТ и требуют более высоких технических знаний для реализации и анализа. Влияние движения на показатели фМРТ остается важной проблемой в исследованиях функциональной коннективности, особенно учитывая, что участники из клинических популяций, таких как люди с шизофренией, чаще двигаются внутри томографа[406-408].

Несмотря на совершенствование аппаратных устройств, остаточные источники шума и артефакты неизбежны при любой технологии получения изображений, и их необходимо устранять в процессе реконструкции изображений и анализа данных. Для смягчения этих эффектов широко используются процессы моделирования и удаления физиологических шумов и движения участников[409-412]. Например, метод глобальной регрессии сигнала (global signal regression, GSR) – потенциально мощная стратегия шумоподавления[413], которая эффективна для минимизации связей между движением и коннективностью в данных фМРТ в состоянии покоя[411,412]. Однако эта технология может удалять сигналы, представляющие интерес[414], вносить ложные антикорреляции[415] и искажать групповые различия[416,417]. Кроме того, есть некоторые основания полагать, что глобальный сигнал отличается у людей с шизофренией по сравнению со здоровыми людьми[418,419]. Таким образом, хотя GSR и может смягчить многочисленные источники шума, этот метод способен устранить важные характеристики сигнала, и во многих публикациях представлены двойные наборы результатов (с GSR и без него), при этом не утверждается, какой из них представляет собой «истину в последней инстанции»[420].

В более широком смысле, само разнообразие аналитических возможностей, требуемых при проведении фМРТ-исследований – от необработанного сигнала до обработанных изображений, а затем до статистических взаимосвязей между мозгом и поведением и групповых сравнений – значительно увеличивает количество «степеней свободы исследователя»[421], тем самым повышая вероятность ложноположительных и невоспроизводимых результатов. Кроме того, три наиболее широко используемых пакета программного обеспечения для анализа данных фМРТ имеют тонкие различия в реализации основных этапов предварительной обработки и анализа[422], что потенциально может приводить к различным результатам даже при одинаковых исходных данных. Причем эти различия в программном обеспечении могут оказывать разное влияние на результаты при разных условиях выполнения задачи[423], версиях программного обеспечения[424] и даже при разных конфигурациях оборудования и операционных систем[425].

Недавнее знаковое исследование[40] проиллюстрировало масштабы проблемы получения воспроизводимых результатов в фМРТ-исследованиях. Один набор данных фМРТ был разослан 70 независимым исследовательским группам вместе с заранее оговоренным набором гипотез для проверки, в результате чего были получены три ключевых результата: а) не было хотя бы двух групп, использовавших один и тот же технологический процесс; б) степень согласия между группами была приблизительно посередине между чистой случайностью и полным согласием; и в) исследователи были в целом неточны в своих прогнозах относительно результатов, с «оптимистическим» уклоном в ожидании значимых результатов.

В связи с растущей осведомленностью об этих проблемах для будущих исследований были предложены по крайней мере три группы решений: а) использование стабильных, единообразных и открыто проаннотированных систем и платформ[426-430]; б) бенчмаркинговые подходы к количественной оценке и отчетности об остаточной мере артефактов и изменчивости, присутствующих в конкретном наборе полученных данных[431-434]; в) проведение «мультиверсионного» анализа, который подразумевает представление результатов множества аналитических подходов в рамках одной работы[435,436].

Экспериментальные ограничения, включающие малый размер и смещение выборок, также способствовали проблемам воспроизводимости и обобщаемости в фМРТ-исследованиях, как и вариативность выборок в разных исследованиях. Как было описано ранее, гетерогенность участников, использование небольших выборок и упор на сравнение «случай – контроль» привели к противоречивым результатам в данной области и затруднили выявление биомаркеров. Вместе с тем, переход к более крупным, разнообразным выборкам, глубокому фенотипированию и дименсиональному, а не категориальному подходу открывает большие перспективы.

Несмотря на то что фМРТ является неинвазивным методом, ее участники должны лежать неподвижно, часто в течение длительного периода времени, в шумном и замкнутом пространстве, что по своей сути ограничивает потенциальную выборку. Недавнее исследование выявило более низкие показатели тревожности у здоровых участников фМРТ-исследований в разных центрах, что свидетельствует о смещениях включения и самостоятельного отбора в выборки[437]. Это может привести к невозможности экстраполяции результатов исследования на всю популяцию.

Как было замечено, в клинических популяциях отмечается большее движение головы во время сканирования[406-408]. Движение головы во время фМРТ ассоциировано с когнитивными показателями[438] и IQ[439]. Соответственно, есть данные о том, что участники с более серьезными когнитивными и функциональными нарушениями чаще исключаются из исследования вследствие процедур контроля качества[440], что препятствует анализу данных тех, кто, возможно, больше всего нуждается в новых подходах.

В клинических исследованиях нестабильное состояние и сопутствующие заболевания часто являются критериями исключения. Исследовать стационарных пациентов сложно, а еще сложнее включить в исследование тех, кто настолько болен, что их состояние требует принятия альтернативных клинических решений. Многие пациенты употребляют психоактивные вещества, и их часто исключают из исследований, поскольку эти вещества могут действовать на те же системы, что и само заболевание[441,442]. Влияние антипсихотических препаратов на мозг также еще не до конца изучено[443,444], поэтому в исследованиях, включающих пациентов с медикаментозным лечением, они могут искажать картину[445]. Это ограничивает возможность обобщения результатов большинства фМРТ-исследований. Более того, достоверность отдельных когнитивных и клинических оценок, проводимых как в томографе, так и вне его, является еще одним критическим моментом, который может повлиять на надежность выявленных ассоциаций между мозгом и поведением[446]. фМРТ также является дорогостоящим методом и часто бывает недоступен в районах с низким уровнем доходов и в сельской местности, поэтому его потенциальная клиническая польза зависит от этих факторов и должна быть взвешенна.

Помимо перечисленных технических и экспериментальных проблем, данная область также все чаще сталкивается с проблемами концептуальных рамок, лежащих в основе большинства традиционных нейровизуализационных исследований. Как уже отмечалось ранее, в большинстве фМРТ-исследований изучаются различия в функциональной коннективности между больными и контрольной группой, однако функциональная коннективность мозга – это многостороннее явление, которое в определенной степени может быть «движущейся мишенью». В то время как некоторые из ее аспектов неизменны для отдельного человека во времени и в разных условиях, другие компоненты не отличаются высокой надежностью в процессе тестирования[447]. В частности, отдельные связи демонстрируют «плохую» надежность (средний коэффициент внутриклассовой корреляции = 0,29), в то время как крупные внутрисетевые значения функциональной коннективности более стабильны[448]. Более того, функциональная коннективность динамически меняется в течение сеанса сканирования[449], и эта динамическая изменчивость сама по себе является наследственным феноменом, который может влиять на когнитивные и психиатрические особенности[450].

Вдобавок, хотя функциональная коннективность традиционно измерялась с использованием канонических границ для узловых областей (с разной степенью пространственного разрешения), недавно появилась тенденция к индивидуа-

лизированному определению границ функциональной коннективности сети[20,37,44,451-453]. Было продемонстрировано, что эти индивидуальные различия являются наследственными[454], увеличивают статистическую силу взаимосвязей между мозгом и поведением[48,383,455] и важны для понимания психопатологических состояний, в том числе шизофрении[36,456].

Аналогичным образом, в фМРТ-исследованиях активации при выполнении задач обычно используется косвенное предположение о существовании одного региона или набора регионов, лежащих в основе какого-либо функционального процесса (например, памяти или ингибирования ответа). Однако уже давно признано, что человеческий мозг может выполнять определенный набор задач, используя различные стратегии[457,458]. Поэтому недавно было высказано предположение, что «комплексный» подход к взаимоотношениям мозга и поведения, позволяющий сопоставлять состояния мозга с поведением по схеме «многие к одному», будет более продуктивным, чем сравнение групп по активации отдельных областей[459]. Такой подход согласуется с недавним поиском подгрупп пациентов, имеющих схожий «биотип» – т.е. модель общей организации мозга может выявить подгруппы пациентов с различной патофизиологией[355,460-463]. Важно также отметить, что неканонические паттерны функциональных сетей могут быть отмечены соответствующими демографическими и клиническими различиями, которые не следует игнорировать[464]. Эти недавние изменения в концептуальных рамках фМРТ-исследований при шизофрении более подробно обсуждаются в следующем разделе.

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ

В каждом разделе данной статьи рассматривается эволюция подходов, методов и стратегий фМРТ-исследований при шизофрении (краткое изложение см. в табл. 1). Например, первоначальные исследования начинались с небольших выборок, в которых пациенты с хроническим течением заболевания сравнивались со здоровыми людьми. В отличие от этого, современные исследования чаще всего включают людей на ранних стадиях заболевания (в том числе людей с КВР) и могут использовать консорциумные подходы, для увеличения размера выборки. Разделы данной статьи имеют историческую последовательность, начиная с диагностических подходов «случай – контроль» для выявления групповых различий и заканчивая недавними попытками использовать фМРТ для персонализированного лечения в парадигме прецизионной медицины, например, индивидуально-направленной нейростимуляции. В заключительном разделе собраны воедино аспекты каждого из предыдущих разделов с перспективой на будущее.

В области диагностики первоначальный энтузиазм вызвали исследования с небольшим объемом выборки, показавшие явные различия между пациентами и непсихиатрическими контрольными группами с помощью фМРТ. Например, несколько исследований продемонстрировали сниженную префронтальную активацию у людей с шизофренией при выполнении задачи «N-назад» для исследования рабочей памяти[465]. Однако концептуальные проблемы, связанные с гетерогенностью, были очевидны даже в этих ранних исследованиях, некоторые из которых демонстрировали повышенную префронтальную активацию, объясняемую «кортикальной неэффективностью», когда пациенты могли использовать больше префронтальных ресурсов, несмотря на более низкую точность[466]. Следует отметить, что еще в 1998 году[197] на очень небольшой выборке были изучены карты активации на индивидуальном уровне, и авторы данного исследования пришли к следующему выводу: «У пяти из шести пациентов, включая двух, не принимавших нейролептики, не была выявлена активация ДЛПФК. Кроме того, наблюдалась тенденция к избыточной активации теменной коры. Хотя авторы приписали большую часть этой вариативности движению (что отчасти может быть верно), они были достаточно проницательны, поскольку ни один пациент не использует абсолютно одинаковый набор вокселей (областей/сетей мозга) для выполнения задачи во время сканирования[459]. Эти результаты не актуализировались в течение почти 20 лет, поскольку шаблоном подавляющего большинства исследований было сравнение «случай – контроль», за которым в некоторых случаях следовало проведение сопоставления мозга с поведением и выполнением задачи для областей, демонстрирующих межгрупповые различия. Работы, появившиеся за последние пять лет, существенно изменили наше представление о гетерогенности активации мозга и сетевых связях у разных людей, обеспечив потенциальный план дальнейших действий.

С увеличением объемов выборок и применением статистических подходов, основанных на данных, становится все более очевидным, что существуют относительно разные паттерны активации среди подгрупп пациентов. В то же время эти паттерны могут не отличаться, если взять пациентов с шизофренией и сравнить их с непсихиатрическими контрольными группами или с другими диагностическими группами, например, с биполярным расстройством. Например, в задачах, связанных с социальным познанием, анализ данных, направленный на выявление гетерогенности, показал, что подгруппы пациентов используют разные области мозга (и, возможно, нейронные стратегии) для выполнения одной и той же задачи по имитации мимики во время сканирования[21]. Однако непсихиатрические контрольные группы также использовали тот же диапазон сетей/стратегий, и не было никакой разницы в частоте пациентов или непсихиатрических контрольных групп в каждой группе, определяемой стратегией. Тем не менее, была обнаружена связь между использованием стратегий/сетей и социальными когнитивными функциями: участники из «деактивирующей» группы продемонстрировали более высокие показатели по сравнению с людьми из «гиперактивирующей» и «промежуточной» групп. Дополнительные исследования на более крупных выборках (например, в рамках проекта Human Connectome Project) показывают, что связь между выявляемым с помощью фМРТ использованием сети в зависимости от задачи и поведенческими показателями в различных когнитивных задачах может быть разделена на несколько дименсий[19]. Тем не менее, дименсиональная позиция каждого отдельного участника может меняться в зависимости от задачи.

Означает ли это, что межгрупповые сравнения (т.е. шизофрения против непсихиатрического контроля) неинформативны? Последние данные свидетельствуют о том, что при достаточно большом объеме выборки, полученной из нескольких центров, некоторые результаты с небольшими размерами эффектов все же достигают уровня статистической достоверности. Например, при использовании фМРТ покоя похоже, что различия в кортико-стриато-таламо-кортикальных сетях действительно имеются при сравнении пациентов с шизофренией с контрольной группой[128]. В то же время в каждой группе существует индивидуальная вариабельность, и учет индивидуальной топографии сетей отдельных испытуемых может усилить результаты[44]. Также вероятно, что надежность этих результатов может быть повышена за счет использования более высокоуровневых фМРТ-исследований (например, последовательности мульти-эхо) с большей продолжительностью. Действительно, повторные сеансы могут иметь наибольшую ценность для получения более точного функционального картирования на индивидуальном уровне. В частности, 10-минутные данные, полученные с использованием последовательности мульти-эхо в лонгитюдном исследовании с повторными измерениями, обеспечили более высокую ретестовую надежность, чем 30-минутные данные, полученные с использованием последовательности сингл-эхо из независимых баз данных[403].

Набор очень больших выборок (тысячи человек) для проведения кросс-секционных анализов групп или корреляций между мозгом и поведением очень дорог и может дать лишь результаты с крайне скромным размером эффекта[49]. Кроме того, результаты таких исследований неприменимы на уровне отдельных пациентов. Таким образом, вместо исследования 1000 пациентов, прошедших однократное сканирование, более плодотворным может оказаться исследование 100 пациентов, прошедших сканирование по 10 раз. Лонгитюдные исследования могут дать результаты со

Таблица 1. Сводка исследований функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) при шизофрении

	Достижения	Сложности
Диагностические маркеры	Анализ функциональной нейровизуализации развивался от региональных подходов к глобальной коннективности, включая расширенные анализы для более полной характеристики ключевых патофизиологических маркеров шизофрении и клинического высокого риска.Методы машинного обучения предоставляют многообещающие возможности для анализа гетерогенности и прогнозирования перехода от клинического высокого риска к психозу.	Несмотря на множество фМРТ, основанных на исследованиях «случай – контроль», результаты противоречивы, и поиск клинически значимых маркеров функциональной визуализации шизофрении продолжается.Гетерогенность среди людей с шизофренией и здоровых контрольных групп может препятствовать открытию диагностических биомаркеров, а небольшие выборки, собранные в едином месте, ограничивают возможность обобщаемости результатов.
Маркеры негативных симптомов	В ходе фМРТ-исследований ранней и хронической шизофрении были выявлены потенциальные нейромаркеры негативных симптомов, которые могут различаться в зависимости от структуры симптомов, что подчеркивает важность разграничения симптомов при изучении их нейронной основы.	Негативные симптомы являются одним из основных факторов, определяющих низкие функциональные исходы при шизофрении, который не поддается эффективному лечению, однако лишь немногие исследования функциональной нейровизуализации были посвящены этой проблеме, а различные интерпретации негативных симптомов могут искажать результаты.
Маркеры когнитивного дефицита	Конкретные нейронные сети были связаны с несоциальными и социальными когнитивными нарушениями при шизофрении, а недавний дименсиональный анализ показал, что паттерны нейронной активации во время когнитивной обработки могут быть связаны с когнитивными показателями, а не с диагнозом среди больных шизофренией и здоровых людей.	Противоречия в функциональных нейронных коррелятах показателей когнитивной деятельности, вероятно, частично объясняются вариативностью когнитивных способностей, а также их концептуализацией и измерением.
фМРТ в отношении лечения: ответ/резистентность, механизмы и терапевтическая направленность	фМРТ позволила выяснить потенциальные маркеры и механизмы реакции на лечение благодаря анализу до и после приема антипсихотиков, психотерапии и психосоциальных вмешательств, а также нейростимуляции. Например, функциональная коннективность стриатума в состоянии покоя стала потенциальным маркером реакции на антипсихотическое лечение.Использование функциональной визуализации для управления процедурами нейростимуляции – такими как DBS, pTMC и tDCS – позволяет точно воздействовать на зоны, связанные с симптомами, а последние достижения в области индивидуализированного воздействия могут оптимизировать выбор мишеней и ответ на лечение.	Механизмы действия многих терапевтических агентов при шизофрении плохо изучены. Выявлению терапевтических мишеней препятствует гетерогенность симптомов, которая, вероятно, связана с несколькими основными патологическими механизмами и обусловливает различия в показателях ответа.
фМРТ и подходы к изучению гетерогенности на основе данных	Гетерогенность при шизофрении может быть лучше охарактеризована с помощью дименсиональныхили более индивидуализированных, а не категориальных подходов, включая линейные модели для картирования взаимосвязей между мозгом и поведением, биотипирование на основании кластеризации данных и усовершенствованные многомерные методы для выявления отличительных и общих нейронных свойств с другими психическими расстройствами.	Неясно, как лучше всего количественно оценить или классифицировать гетерогенность (например, биотипы в сравнении с дименсиональными подходами), и как применить полученные гетерогенные результаты в клинической практике.
Методологические соображения и достижения	Совместные исследования и консорциумы способствовали объединению крупных и разнообразных наборов данных нейровизуализации и совместному использованию аналитических механизмов, обеспечивая международное представительство, повышение статистической мощности и стандартизацию, а также повышение надежности и обобщенности.Усовершенствованные последовательности получения изображений, персонализированные подходы к обработке данных и картирование индивидуальной функциональной топографии с помощью глубокого фенотипирования открывают возможности для решения проблемы индивидуальной гетерогенности с помощью прецизионной фМРТ.	Для того чтобы учесть индивидуальную вариабельность организации головного мозга и профилей коннективности, а также изменения, связанные с состоянием мозга, необходимы более совершенные методики измерений.

DBS – глубокая стимуляция мозга, pTMC – ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция; tDCS – транскраниальная стимуляция постоянного тока.

значительно большим размером эффекта, чем кросс-секционные. Так, недавний метаанализ показал, что в лонгитюдных исследованиях размер эффекта может быть на 290% больше[467]. На индивидуальном уровне данные, направленные на выявление персонализированных особенностей работы мозга, показывают, что даже шести сканирований может быть достаточно для надежной идентификации каждого человека[468].

Такие продольные подходы также могут дать возможность заняться решением важных клинических вопросов в лечении шизофрении, что согласуется с принципом прецизионной медицины, который успешно применяется в других специальностях, помимо психиатрии. Одним из важнейших клинических вопросов в лечении шизофрении является прогноз – результаты лечения пациентов очень вариабельны, и до 40 % пациентов в конечном итоге классифицируются как резистентные к лечению. В связи с этим особый интерес представляет возможность определения с помощью фМРТ вероятности того, что данный пациент ответит на стандартные методы лечения или будет нуждаться в клозапине. В краткосрочных клинических испытаниях или в обсервационных исследованиях, изучающих долгосрочную клиническую, когнитивную или функциональную динамику, визиты исследования могут быть совмещены с проведением МРТ. Важно отметить, что это не будет требоваться бесконечно. Вполне вероятно, что конечное число траекторий функциональных карт мозга соответствует определенным клиническим траекториям или профилям ответа на терапию. Если в ходе крупномасштабного проспективного исследования удастся выявить эти профили, то в последующих клинических исследованиях для определения профиля пациента может потребоваться всего одно

или два сканирования для принятия клинических решений. Например, на ранних стадиях психоза состояние некоторых пациентов быстро улучшается, и они могут вернуться к работе или учебе, в то время как другие испытывают значительные трудности, могут быть повторно госпитализированы или нуждаются в более интенсивном комплексном лечении. Наличие такой информации в течение первых нескольких недель оказания помощи в рамках программы лечения раннего психоза позволило бы более эффективно использовать ограниченные ресурсы для тех пациентов, которые нуждаются в этом больше всего.

Оставаясь на индивидуальном уровне, знание конкретного набора сетей, которые пациент использовал во время выполнения задачи, или его/ее индивидуализированный профиль функциональной коннективности может служить важной информацией для таргетирования нейростимуляции. Например, более персонализированные мишени ассоциированы с большим улучшением показателей памяти[299,469] и депрессивных симптомов[319]. Таким образом, нацеливание на среднее групповое значение пиковой коннективности может привести к максимальной эффективности лечения для определенной подгруппы людей, но не для всех остальных. В настоящее время финансируемые клинические испытания направлены на определение того, может ли фМРТ быть клинически полезной для улучшения прицельности нейростимуляции, направленной на когнитивную деятельность, негативные симптомы и/или депрессивные симптомы у людей с шизофренией. Если окажется, что это полезно, то персонализированная интервенционная психиатрия, опирающаяся на визуализацию, может стать реальностью, объединив прецизионную и персонализированную медицину в одно целое[32].

Вместе с тем, если данная область все больше и больше будет двигаться в сторону индивидуализированных подходов, для нас обязательно быть добросовестными и справедливыми в отношении того, кого мы исследуем. В настоящее время семь групп пациентов с шизофренией недостаточно представлены в фМРТ-исследованиях. Наиболее тяжелобольные пациенты, некоторые из которых не могут дать информированное согласие, значительно недопредставлены в исследованиях. Комитеты по этике, правозащитники пациентов, клиницисты и исследователи должны сотрудничать, чтобы изменить ситуацию. В других областях медицины в клинических испытаниях часто участвуют те, кто больше всего нуждается. Кроме того, женщины недостаточно представлены в исследованиях шизофрении[470], что частично объясняется половыми различиями в распространенности тяжести заболевания. Однако исследования в области женского здоровья, в целом, финансируются недостаточно[471], поэтому необходимо приложить больше усилий для привлечения женщин с шизофренией к исследованиям фМРТ, и в частности к клиническим испытаниям с использованием фМРТ. Кроме того, в исследованиях недостаточно представлены люди, принадлежащие к этническим и расовым меньшинствам[472]. Обнадеживает тот факт, что финансирующие организации прилагают усилия для обеспечения и продвижения возможностей для проведения более инклюзивных исследований и требуют обоснования набора образцов, связанных как с этно-расовым, так и с половым/гендерным разнообразием. Наконец, в наших выборках необходимо учитывать возрастное разнообразие: например, подростки, подверженные риску развития шизофрении, могут иметь функциональные признаки, которые меняются в течение жизни.

Конечный вопрос заключается в том, может ли фМРТ быть клинически полезной в лечении пациентов с шизофренией. В ранних клинических руководствах предлагалось, что нейровизуализация должна быть частью рутинной практики при первом эпизоде психоза, чтобы выявить возможные «органические» причины. Однако любые преимущества фМРТ в значительной степени не связаны с редкими, потенциально идентифицируемыми причинами психоза. Вместо этого исследования фМРТ должны быть направлены на принятие потенциально действенных клинических решений, которые являются рутинными в лечении шизофрении – например, какие лекарства следует назначить, если фМРТ-сканирование показывает признаки резистентности к традиционным антипсихотикам, или есть ли вероятность того, что у данного пациента будут стойкие функциональные нарушения – на основании ранних данных нейровизуализации, что потребует использования значительных психосоциальных ресурсов. В таких случаях экономические затраты на фМРТ, а в некоторых случаях и трудности, связанные с поездкой в центр для пациента, проживающего в более отдаленном районе, могут оказаться оправданными. Будущие оценки полезности фМРТ в прогностических исследованиях и исследованиях ответа на лечение могут включать анализ экономики здравоохранения для достижения ощутимого влияния на клиническую практику.

БЛАГОДАРНОСТИ

A. N. Voineskos финансируется из средств US National Institute of Mental Health (NIMH), Canadian Institutes of Health Research (CIHR), Canada Foundation for Innovation, National Sciences and Engineering Research Council of Canada, Centre for Addiction and Mental Health (CAMH) Foundation, и University of Toronto; C. Hawco – NIMH, CIHR и CAMH Foundation; N.H. Neufeld при поддержке Brain and Behavior Research Foundation (BBRF), CIHR, Physicians' Services Incorporated Foundation, Labatt Family Network for Research on the Biology of Depression, University of Toronto, и Alternative Funding Plan for the Academic Health Sciences Centres of Ontario; S. H. Ameis при поддержке NIMH, CIHR, University of Toronto, Autism Speaks Canada и CAMH Foundation; A. Anticevic при поддержке the US National Institutes of Health и Simons Foundation Autism Research Initiative; E.W. Дики при поддержке BBRF, NIMH, CIHR и CAMH Foundation; J. Gallucci при поддержке University of Toronto; K. Cadenhead, J.A. Turner, A. Lahti, A.K. Malhotra, D. Öngür, T. Lencz и D.K. Sarpal при поддержке NIMH; L.D. Oliver при поддержке BBRF.

Перевод: Темирсултанова Деши Абдулазисовна, г. Санкт-Петербург
Редактура: Потанин Сергей Сергеевич, г. Москва

Библиография

1. Green MF, Harvey PD. Cognition in schizophrenia: past, present, and future. Schizophr Res Cogn 2014;1:e1-9.
2. Buchsbaum MS, Ingvar DH, Kessler R et al. Cerebral glucography with positron tomography. Use in normal subjects and in patients with schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1982;39:251-9.
3. Weinberger DR, Berman KF, Zec RF. Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. I. Regional cerebral blood flow evidence. Arch Gen Psychiatry 1986;43:114-24.
4. Perlstein WM, Carter CS, Noll DC et al. Relation of prefrontal cortex dysfunction to working memory and symptoms in schizophrenia. Am J Psychiatry 2001;158:1105-13.
5. Barch DM, Sheline YI, Csernansky JG et al. Working memory and prefrontal cortex dysfunction: specificity to schizophrenia compared with major depression. Biol Psychiatry 2003;53:376-84.
6. Yu Q, Allen EA, Sui J et al. Brain connectivity networks in schizophrenia underlying resting state functional magnetic resonance imaging. Curr Top Med Chem 2012;12:2415-25.
7. Woo CW, Chang LJ, Lindquist MA et al. Building better biomarkers: brain models in translational neuroimaging. Nat Neurosci 2017;20:365-77.
8. Parkes L, Satterthwaite TD, Bassett DS. Towards precise resting-state fMRI biomarkers in psychiatry: synthesizing developments in transdiagnostic research, dimensional models of psychopathology, and normative neurodevelopment. Curr Opin Neurobiol 2020;65:120-8.
9. Mwansisya TE, Hu A, Li Y et al. Task and resting-state fMRI studies in first-episode schizophrenia: a systematic review. Schizophr Res 2017;189:9-18.
10. Fusar-Poli P. Voxel-wise meta-analysis of fMRI studies in patients at clinical high risk for psychosis. J Psychiatry Neurosci 2012;37:106-12.
11. Turner JA. The rise of large-scale imaging studies in psychiatry. Gigascience 2014;3:29.
12. van Erp TGM, Hibar DP, Rasmussen JM et al. Subcortical brain volume abnormalities in 2028 individuals with schizophrenia and 2540 healthy controls via the ENIGMA consortium. Mol Psychiatry 2016;21:547-53.

13. Thompson PM, Andreassen OA, Arias-Vasquez A et al. ENIGMA and the individual: predicting factors that affect the brain in 35 countries worldwide. Neuroimage 2017;145(Pt. B):389-408.
14. Green MF, Horan WP, Lee J. Nonsocial and social cognition in schizophrenia: current evidence and future directions. World Psychiatry 2019;18:146-61.
15. Galderisi S, Merlotti E, Mucci A. Neurobiological background of negative symptoms. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2015;265:543-58.
16. Shaffer JJ, Peterson MJ, McMahon MA et al. Neural correlates of schizophrenia negative symptoms: distinct subtypes impact dissociable brain circuits. Mol Neuropsychiatry 2015;1:191-200.
17. Gallucci J, Pomarol-Clotet E, Voineskos AN et al. Longer illness duration is associated with greater individual variability in functional brain activity in schizophrenia, but not bipolar disorder. Neuroimage Clin 2022;36:103269.
18. Gallucci J, Tan T, Schifani C et al. Greater individual variability in functional brain activity during working memory performance in schizophrenia spectrum disorders (SSD). Schizophr Res 2022;248:21-31.
19. Hawco C, Dickie EW, Jacobs G et al. Moving beyond the mean: subgroups and dimensions of brain activity and cognitive performance across domains. Neuroimage 2021;231:117823.
20. Gratton C, Laumann TO, Nielsen AN et al. Functional brain networks are dominated by stable group and individual factors, not cognitive or daily variation. Neuron 2018;98:439-52.e5.
21. Hawco C, Buchanan RW, Calarco N et al. Separable and replicable neural strategies during social brain function in people with and without severe mental illness. Am J Psychiatry 2019;176:521-30.
22. Guimond S, Lepage M. Cognitive training of self-i nitiation of semantic encoding strategies in schizophrenia: a pilot study. Neuropsychol Rehabil 2016;26:464-79.
23. Hawco C, Armony JL, Lepage M. Neural activity related to self-i nitiating elaborative semantic encoding in associative memory. Neuroimage 2013;67:27382.
24. Oliver LD, Hawco C, Homan P et al. Social cognitive networks and social cognitive performance across individuals with schizophrenia spectrum disorders and healthy control participants. Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging 2021;6:1202-14.
25. Kotov R, Krueger RF, Watson D et al. The Hierarchical Taxonomy of Psychopathology (HiTOP): a dimensional alternative to traditional nosologies. J Abnorm Psychol 2017;126:454-77.
26. Wolfers T, Doan NT, Kaufmann T et al. Mapping the heterogeneous phenotype of schizophrenia and bipolar disorder using normative models. JAMA Psychiatry 2018;75:1146-55.
27. Kaczkurkin AN, Moore TM, Sotiras A et al. Approaches to defining common and dissociable neurobiological deficits associated with psychopathology in youth. Biol Psychiatry 2020;88:51-62.
28. Insel T, Cuthbert B, Garvey M et al. Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. Am J Psychiatry 2010;167:748-51.
29. Tamminga CA, Clementz BA, Pearlson G et al. Biotyping in psychosis: using multiple computational approaches with one data set. Neuropsychopharmacology 2021;46:143-55.
30. Koutsouleris N, Kahn RS, Chekroud AM et al. Multisite prediction of 4-week and 52-week treatment outcomes in patients with first-episode psychosis: a machine learning approach. Lancet Psychiatry 2016;3:935-46.
31. Chan NK, Kim J, Shah P et al. Resting-state functional connectivity in treatment response and resistance in schizophrenia: a systematic review. Schizophr Res 2019;211:10-20.
32. Oliver LD, Hawco C, Viviano JD et al. From the group to the individual in schizophrenia spectrum disorders: biomarkers of social cognitive impairments and therapeutic translation. Biol Psychiatry 2022;91:699-708.
33. Cash RFH, Weigand A, Zalesky A et al. Using brain imaging to improve spatial targeting of transcranial magnetic stimulation for depression. Biol Psychiatry 2021;90:689-700.
34. Uğurbil K, Xu J, Auerbach EJ et al. Pushing spatial and temporal resolution for functional and diffusion MRI in the Human Connectome Project. Neuroimage 2013;80:80-104.
35. Kundu P, Voon V, Balchandani P et al. Multi-echo fMRI: a review of applications in fMRI denoising and analysis of BOLD signals. Neuroimage 2017; 154:59-80.
36. Gratton C, Kraus BT, Greene DJ et al. Defining individual-specific functional neuroanatomy for precision psychiatry. Biol Psychiatry 2020;88:28-39.
37. Gordon EM, Laumann TO, Gilmore AW et al. Precision functional mapping of individual human brains. Neuron 2017;95:791-807.e7.
38. Esteban O, Markiewicz CJ, Blair RW et al. fMRIPrep: a robust preprocessing pipeline for functional MRI. Nat Methods 2019;16:111-6.
39. Waller L, Erk S, Pozzi E et al. ENIGMA HALFpipe: interactive, reproducible, and efficient analysis for resting-state and task-based fMRI data. Hum Brain Mapp 2022;43:2727-42.
40. Botvinik-Nezer R, Holzmeister F, Camerer CF et al. Variability in the analysis of a single neuroimaging dataset by many teams. Nature 2020;582:84-8.
41. McIntosh AR. Comparison of canonical correlation and partial least squares analyses of simulated and empirical data. arXiv 2022;2107.06867.
42. Kovacevic N, Abdi H, Beaton D et al. Revisiting PLS resampling: comparing significance versus reliability across range of simulations. In: Abdi H, Chin W, Esposito Vinzi V et al (eds). New perspectives in partial least squares and related methods. New York: Springer, 2013:159-70.
43. Anzellotti S, Coutanche MN. Beyond functional connectivity: investigating networks of multivariate representations. Trends Cogn Sci 2018;22:258-69.
44. Dickie EW, Ameis SH, Shahab S et al. Personalized intrinsic network topography mapping and functional connectivity deficits in autism spectrum disorder. Biol Psychiatry 2018;84:278-86.
45. Dickie EW, Anticevic A, Smith DE et al. Ciftify: a framework for surface-based analysis of legacy MR acquisitions. Neuroimage 2019;197:818-26.
46. Botvinik-Nezer R, Wager TD. Reproducibility in neuroimaging analysis: challenges and solutions. Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging 2023;8: 780-8.
47. Cuthbert BN, Insel TR. Toward the future of psychiatric diagnosis: the seven pillars of RDoC. BMC Med 2013;11:126.
48. Kraus B, Zinbarg R, Braga R et al. Insights from personalized models of brain and behavior for identifying biomarkers in psychiatry. Neurosci Biobehav Rev 2023;152:105259.
49. Marek S, Tervo-Clemmens B, Calabro FJ et al. Reproducible brain-wide asso ciation studies require thousands of individuals. Nature 2022;603:654-60.
50. Gratton C, Nelson SM, Gordon EM. Brain-behavior correlations: two paths to ward reliability. Neuron 2022;110:1446-9.
51. Michon KJ, Khammash D, Simmonite M et al. Person-specific and precision neu roimaging: current methods and future directions. Neuroimage 2022;263: 119589.
52. Ingvar DH, Franzén G. Abnormalities of cerebral blood flow distribution in patients with chronic schizophrenia. Acta Psychiatr Scand 1974;50:425-62.
53. Buchsbaum MS, DeLisi LE, Holcomb HH et al. Anteroposterior gradients in cerebral glucose use in schizophrenia and affective disorders. Arch Gen Psychiatry 1984;41:1159-66.
54. Carter CS, Mintun M, Nichols T et al. Anterior cingulate gyrus dysfunction and selective attention deficits in schizophrenia: [15O]H2O PET study during single-trial Stroop task performance. Am J Psychiatry 1997;154:1670-5.
55. Liddle PF, Friston KJ, Frith CD et al. Patterns of cerebral blood flow in schizophrenia. Br J Psychiatry 1992;160:179-86.
56. Cleghorn JM, Garnett ES, Nahmias C et al. Regional brain metabolism during auditory hallucinations in chronic schizophrenia. Br J Psychiatry 1990;157:56270.
57. Gottschalk LA, Fronczek J, Abel L et al. The relationship between social alienation and disorganized thinking in normal subjects and localized cerebral glucose metabolic rates assessed by positron emission tomography. Compr Psychiatry 1992;33:332-41.
58. Silbersweig DA, Stern E, Frith C et al. A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia. Nature 1995;378:176-9.
59. Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ et al. Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. Hum Brain Mapp 1994;2:189-210.
60. Carter CS, MacDonald AW 3rd, Ross LL et al. Anterior cingulate cortex activity and impaired self-m onitoring of performance in patients with schizophrenia: an event-related fMRI study. Am J Psychiatry 2001;158:1423-8.
61. Wible CG, Kubicki M, Yoo SS et al. A functional magnetic resonance imaging study of auditory mismatch in schizophrenia. Am J Psychiatry 2001;158:93843.

62. Woodruff PW, Wright IC, Bullmore ET et al. Auditory hallucinations and the temporal cortical response to speech in schizophrenia: a functional magnetic resonance imaging study. Am J Psychiatry 1997;154:1676-82.
63. Gur RE, McGrath C, Chan RM et al. An fMRI study of facial emotion processing in patients with schizophrenia. Am J Psychiatry 2002;159:1992-9.
64. Keedy SK, Ebens CL, Keshavan MS et al. 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 2006;146:199-211.
65. Minzenberg MJ, Laird AR, Thelen S et al. Meta-a nalysis of 41 functional neuroimaging studies of executive function in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 2009;66:811-22.
66. Glahn DC, Ragland JD, Abramoff A et al. Beyond hypofrontality: a quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies of working memory in schizophrenia. Hum Brain Mapp 2005;25:60-9.
67. Heckers S, Rauch SL, Goff D et al. Impaired recruitment of the hippocampus during conscious recollection in schizophrenia. Nat Neurosci 1998;1:318-23.
68. Ragland JD, Gur RC, Valdez J et al. Event-related fMRI of frontotemporal activity during word encoding and recognition in schizophrenia. Am J Psychiatry 2004;161:1004-15.
69. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ et al. A default mode of brain function. Proc Natl Acad Sci USA 2001;98:676-82.
70. Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM et al. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. Magn Reson Med 1995;34:537-41.
71. Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL et al. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. Proc Natl Acad Sci USA 2003;100:253-8.
72. Meyer-Lindenberg AS, Olsen RK, Kohn PD et al. Regionally specific disturbance of dorsolateral prefrontal-hippocampal functional connectivity in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 2005;62:379-86.
73. Schneider M, Walter H, Moessnang C et al. Altered DLPFC-hippocampus connectivity during working memory: independent replication and disorder specificity of a putative genetic risk phenotype for schizophrenia. Schizophr Bull 2017;43:1114-22.
74. Lawrie SM, Buechel C, Whalley HC et al. Reduced frontotemporal functional connectivity in schizophrenia associated with auditory hallucinations. Biol Psychiatry 2002;51:1008-11.
75. Woodward ND, Karbasforoushan H, Heckers S. Thalamocortical dysconnectivity in schizophrenia. Am J Psychiatry 2012;169:1092-9.
76. Anticevic A, Cole MW, Repovs G et al. Characterizing thalamo-cortical disturbances in schizophrenia and bipolar illness. Cereb Cortex 2014;24:311630.
77. Garrity AG, Pearlson GD, McKiernan K et al. Aberrant "default mode" functional connectivity in schizophrenia. Am J Psychiatry 2007;164:450-7.
78. Friston KJ, Frith CD. Schizophrenia: a disconnection syndrome? Clin Neurosci 1995;3:89-97.
79. 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;33:1004-12.
80. Pankow A, Deserno L, Walter M et al. Reduced default mode network connectivity in schizophrenia patients. Schizophr Res 2015;165:90-3.
81. Whitfield-Gabrieli S, Thermenos HW, Milanovic S et al. Hyperactivity and hyperconnectivity of the default network in schizophrenia and in first-degree relatives of persons with schizophrenia. Proc Natl Acad Sci USA 2009;106: 1279-84.
82. Zhou Y, Liang M, Tian L et al. Functional disintegration in paranoid schizophrenia using resting-state fMRI. Schizophr Res 2007;97:194-205.
83. Hu ML, Zong XF, Mann JJ et al. A review of the functional and anatomical default mode network in schizophrenia. Neurosci Bull 2017;33:73-84.
84. Pettersson-Yeo W, Allen P, Benetti S et al. Dysconnectivity in schizophrenia: where are we now? Neurosci Biobehav Rev 2011;35:1110-24.
85. Dong D, Wang Y, Chang X et al. Dysfunction of large-scale brain networks in schizophrenia: a meta-analysis of resting-state functional connectivity. Schizophr Bull 2018;44:168-81.
86. Stephan KE, Friston KJ. Analyzing effective connectivity with functional magnetic resonance imaging. Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci 2010;1:446-59.
87. Friston KJ, Harrison L, Penny W. Dynamic causal modelling. Neuroimage 2003;19:1273-302.
88. Bastos-Leite AJ, Ridgway GR, Silveira C et al. Dysconnectivity within the default mode in first-episode schizophrenia: a stochastic dynamic causal modeling study with functional magnetic resonance imaging. Schizophr Bull 2015; 41:144-53.
89. Deserno L, Sterzer P, Wüstenberg T et al. Reduced prefrontal-parietal effective connectivity and working memory deficits in schizophrenia. J Neurosci 2012;32:12-20.
90. Zhou Y, Zeidman P, Wu S et al. Altered intrinsic and extrinsic connectivity in schizophrenia. Neuroimage Clin 2018;17:704-16.
91. Uscătescu LC, Kronbichler L, Stelzig-Schöler R et al. Effective connectivity of the hippocampus can differentiate patients with schizophrenia from healthy controls: a spectral DCM approach. Brain Topogr 2021;34:762-78.
92. Sabaroedin K, Razi A, Chopra S et al. Frontostriatothalamic effective connectivity and dopaminergic function in the psychosis continuum. Brain 2023;146:372-86.
93. Xiao B, Wang S, Liu J et al. Abnormalities of localized connectivity in schizophrenia patients and their unaffected relatives: a meta-analysis of resting-state functional magnetic resonance imaging studies. Neuropsychiatr Dis Treat 2017;13:467-75.
94. Qiu X, Xu W, Zhang R et al. Regional homogeneity brain alterations in schizophrenia: an activation likelihood estimation meta-analysis. Psychiatry Investig 2021;18:709-17.
95. Cai M, Wang R, Liu M et al. Disrupted local functional connectivity in schizophrenia: an updated and extended meta-analysis. Schizophrenia 2022;8:93.
96. McKeown MJ, Makeig S, Brown GG et al. Analysis of fMRI data by blind separation into independent spatial components. Hum Brain Mapp 1998;6:16088.
97. Calhoun VD, Adali T, Pearlson GD et al. A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis. Hum Brain Mapp 2001;14:140-51.
98. Camchong J, MacDonald AW 3rd, Bell C et al. Altered functional and anatomical connectivity in schizophrenia. Schizophr Bull 2011;37:640-50.
99. Littow H, Huossa V, Karjalainen S et al. Aberrant functional connectivity in the default mode and central executive networks in subjects with schizophrenia – A whole-brain-resting-state ICA study. Front Psychiatry 2015;6:26.
100. Chang X, Shen H, Wang L et al. Altered default mode and fronto-parietal network subsystems in patients with schizophrenia and their unaffected siblings. Brain Res 2014;1562:87-99.
101. Orliac 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.
102. Li S, Hu N, Zhang W et al. Dysconnectivity of multiple brain networks in schizophrenia: a meta-analysis of resting-state functional connectivity. Front Psychiatry 2019;10:482.
103. Bullmore ET, Bassett DS. Brain graphs: graphical models of the human brain connectome. Annu Rev Clin Psychol 2011;7:113-40.
104. Bullmore E, Sporns O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. Nat Rev Neurosci 2009;10:186-98.
105. van den Heuvel MP, Fornito A. Brain networks in schizophrenia. Neuropsychol Rev 2014;24:32-48.
106. Lynall ME, Bassett DS, Kerwin R et al. Functional connectivity and brain networks in schizophrenia. J Neurosci 2010;30:9477-87.
107. Tomasi D, Volkow ND. Mapping small-world properties through development in the human brain: disruption in schizophrenia. PLoS One 2014;9: e96176.
108. Fornito A, Zalesky A, Pantelis C et al. Schizophrenia, neuroimaging and connectomics. Neuroimage 2012;62:2296-314.
109. Kambeitz J, Kambeitz-Ilankovic L, Cabral C et al. Aberrant functional whole-brain network architecture in patients with schizophrenia: a meta-analysis. Schizophr Bull 2016;42(Suppl. 1):S13-21.
110. Damaraju E, Allen EA, Belger A et al. Dynamic functional connectivity analysis reveals transient states of dysconnectivity in schizophrenia. Neuroimage Clin 2014;5:298-308.
111. Miller RL, Yaesoubi M, Turner JA et al. Higher dimensional meta-state analysis reveals reduced resting fMRI connectivity dynamism in schizophrenia patients. PLoS One 2016;11:e0149849.

112.Rabany L, Brocke S, Calhoun VD et al. Dynamic functional connectivity in schizophrenia and autism spectrum disorder: convergence, divergence and classification. Neuroimage Clin 2019;24:101966.
113.Du Y, Pearlson GD, Yu Q et al. Interaction among subsystems within default mode network diminished in schizophrenia patients: a dynamic connectivity approach. Schizophr Res 2016;170:55-65.
114.Weber S, Johnsen E, Kroken RA et al. Dynamic functional connectivity patterns in schizophrenia and the relationship with hallucinations. Front Psychiatry 2020;11:227.
115.Brandl F, Avram M, Weise B et al. Specific substantial dysconnectivity in schizo phrenia: a transdiagnostic multimodal meta-analysis of resting-state functional and structural magnetic resonance imaging studies. Biol Psychiatry 2019; 85:573-83.
116.Calhoun VD, Maciejewski PK, Pearlson GD et al. Temporal lobe and "default" hemodynamic brain modes discriminate between schizophrenia and bipolar disorder. Hum Brain Mapp 2008;29:1265-75.
117.Jiang JB, Cao Y, An NY et al. Magnetic resonance imaging-based connectomics in first-episode schizophrenia: from preclinical study to clinical translation. Front Psychiatry 2020;11:565056.
118.Steardo L Jr, Carbone EA, de Filippis R et al. Application of support vector machine on fMRI data as biomarkers in schizophrenia diagnosis: a systematic review. Front Psychiatry 2020;11:588.
119.Yan W, Plis S, Calhoun VD et al. Discriminating schizophrenia from normal controls using resting state functional network connectivity: a deep neural network and layer-wise relevance propagation method. Presented at the Institute of Electrical and Electronics Engineers (IEEE) 27th International Workshop on Machine Learning for Signal Processing, Tokyo, September 2017.
120.Pinaya WHL, Gadelha A, Doyle OM et al. Using deep belief network modelling to characterize differences in brain morphometry in schizophrenia. Sci Rep 2016;6:38897.
121.Arbabshirani MR, Plis S, Sui J et al. Single subject prediction of brain disorders in neuroimaging: promises and pitfalls. Neuroimage 2017;145(Pt. B): 137-65.
122.Orban P, Dansereau C, Desbois L et al. Multisite generalizability of schizophrenia diagnosis classification based on functional brain connectivity. Schizophr Res 2018;192:167-71.
123.Meng X, Iraji A, Fu Z et al. Multi-model order spatially constrained ICA reveals highly replicable group differences and consistent predictive results from resting data: a large N fMRI schizophrenia study. Neuroimage Clin 2023;38:103434.
124.Li Z, Li W, Wei Y et al. Deep learning based automatic diagnosis of first-episode psychosis, bipolar disorder and healthy controls. Comput Med Imaging Graph 2021;89:101882.
125.Yan W, Zhao M, Fu Z et al. Mapping relationships among schizophrenia, bipolar and schizoaffective disorders: a deep classification and clustering framework using fMRI time series. Schizophr Res 2022;245:141-50.
126.Li A, Zalesky A, Yue W et al. A neuroimaging biomarker for striatal dysfunction in schizophrenia. Nat Med 2020;26:558-65.
127.Ma X, Yang WFZ, Zheng W et al. Neuronal dysfunction in individuals at early stage of schizophrenia, a resting-state fMRI study. Psychiatry Res 2023; 322:115123.
128.Collin G, Seidman LJ, Keshavan MS et al. Functional connectome organization predicts conversion to psychosis in clinical high-risk youth from the SHARP program. Mol Psychiatry 2020;25:2431-40.
129.Vieira S, Gong QY, Pinaya WHL et al. Using machine learning and structural neuroimaging to detect first episode psychosis: reconsidering the evidence. Schizophr Bull 2020;46:17-26.
130.Yassin W, Nakatani H, Zhu Y et al. Machine-learning classification using neuroimaging data in schizophrenia, autism, ultra-high risk and first-episode psychosis. Transl Psychiatry 2020;10:278.
131.Zhu Y, Nakatani H, Yassin W et al. Application of a machine learning algorithm for structural brain images in chronic schizophrenia to earlier clinical stages of psychosis and autism spectrum disorder: a multiprotocol imaging dataset study. Schizophr Bull 2022;48:563-74.
132.Shim G, Oh JS, Jung WH et al. Altered resting-state connectivity in subjects at ultra-high risk for psychosis: an fMRI study. Behav Brain Funct 2010;6:58.
133.Fryer SL, Woods SW, Kiehl KA et al. Deficient suppression of default mode regions during working memory in individuals with early psychosis and at clinical high-risk for psychosis. Front Psychiatry 2013;4:92.
134.Clark SV, Mittal VA, Bernard JA et al. Stronger default mode network connectivity is associated with poorer clinical insight in youth at ultra high-risk for psychotic disorders. Schizophr Res 2018;193:244-50.
135.Anticevic A, Haut K, Murray JD et al. Association of thalamic dysconnectivity and conversion to psychosis in youth and young adults at elevated clinical risk. JAMA Psychiatry 2015;72:882-91.
136.Cao H, Chén OY, Chung Y et al. Cerebello-thalamo-cortical hyperconnectivity as a state-independent functional neural signature for psychosis prediction and characterization. Nat Commun 2018;9:3836.
137.Dandash O, Fornito A, Lee J et al. Altered striatal functional connectivity in subjects with an at-risk mental state for psychosis. Schizophr Bull 2014;40:904-13.
138.Colibazzi T, Horga G, Wang Z et al. Neural dysfunction in cognitive control circuits in persons at clinical high-risk for psychosis. Neuropsychopharmacology 2016;41:1241-50.
139.Li W, Mai X, Liu C. The default mode network and social understanding of others: what do brain connectivity studies tell us. Front Hum Neurosci 2014;8:74.
140.Wotruba D, Michels L, Buechler R et al. Aberrant coupling within and across the default mode, task-positive, and salience network in subjects at risk for psychosis. Schizophr Bull 2014;40:1095-104.
141.Zhu F, Liu Y, Liu F et al. Functional asymmetry of thalamocortical networks in subjects at ultra-high risk for psychosis and first-episode schizophrenia.
Eur Neuropsychopharmacol 2019;29:519-28.
142.Jung WH, Jang JH, Shin NY et al. Regional brain atrophy and functional disconnection in Broca's area in individuals at ultra-high risk for psychosis and schizophrenia. PLoS One 2012;7:e51975.
143.Bernard JA, Orr JM, Mittal VA. Cerebello-thalamo-cortical networks predict positive symptom progression in individuals at ultra-high risk for psychosis. Neuroimage Clin 2017;14:622-8.
144.Addington J, Cadenhead KS, Cornblatt BA et al. North American Prodrome Longitudinal Study (NAPLS 2): overview and recruitment. Schizophr Res 2012;142:77-82.
145.Wang C, Ji F, Hong Z et al. Disrupted salience network functional connectivity and white-matter microstructure in persons at risk for psychosis: findings from the LYRIKS study. Psychol Med 2016;46:2771-83.
146.Cannon TD, Yu C, Addington J et al. An individualized risk calculator for re search in prodromal psychosis. Am J Psychiatry 2016;173:980-8.
147.Collin G, Nieto-Castanon A, Shenton ME et al. Brain functional connectivity data enhance prediction of clinical outcome in youth at risk for psychosis. Neuroimage Clin 2020;26:102108.
148.Wang C, Lee J, Ho NF et al. Large-scale network topology reveals heterogeneity in individuals with at risk mental state for psychosis: findings from the Longitudinal Youth-At-Risk Study. Cereb Cortex 2018;28:4234-43.
149.Cao H, Chung Y, McEwen SC et al. Progressive reconfiguration of resting-state brain networks as psychosis develops: preliminary results from the North American Prodrome Longitudinal Study (NAPLS) consortium. Schizophr Res 2020;226:30-7.
150.Chén OY, Cao H, Phan H et al. Identifying neural signatures mediating behavioral symptoms and psychosis onset: high-dimensional whole brain functional mediation analysis. Neuroimage 2021;226:117508.
151.Green MF. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? Am J Psychiatry 1996;153:321-30.
152.Green MF, Kern RS, Heaton RK. Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. Schizophr Res 2004;72:41-51.
153.Greenwood KE, Landau S, Wykes T. Negative symptoms and specific cognitive impairments as combined targets for improved functional outcome within cognitive remediation therapy. Schizophr Bull 2005;31:910-21.
154.Kurtz MM, Moberg PJ, Ragland JD et al. Symptoms versus neurocognitive test performance as predictors of psychosocial status in schizophrenia: a 1and 4-year prospective study. Schizophr Bull 2005;31:167-74.
155.Milev P, Ho BC, Arndt S et al. Predictive values of neurocognition and negative symptoms on functional outcome in schizophrenia: a longitudinal first-episode study with 7-year follow-up. Am J Psychiatry 2005;162:495-506.
156.Bowie CR, Reichenberg A, Patterson TL et al. Determinants of real-world functional performance in schizophrenia subjects: correlations

with cognition, functional capacity, and symptoms. Am J Psychiatry 2006;163:418-25.
157.Buchanan RW. Persistent negative symptoms in schizophrenia: an overview. Schizophr Bull 2007;33:1013-22.
158.Keefe RSE, Bilder RM, Davis SM et al. Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial. Arch Gen Psychiatry 2007;64:633-47.
159.Marder SR, Fenton W. Measurement and treatment research to improve cognition in schizophrenia: NIMH MATRICS initiative to support the development of agents for improving cognition in schizophrenia. Schizophr Res 2004;72:5-9.
160.Crow TJ. The two-syndrome concept: origins and current status. Schizophr Bull 1985;11:471-86.
161.Andreasen NC, Olsen S. Negative v positive schizophrenia. Definition and validation. Arch Gen Psychiatry 1982;39:789-94.
162.McGlashan TH, Fenton WS. The positive-negative distinction in schizophrenia. Review of natural history validators. Arch Gen Psychiatry 1992;49:63-72.
163.Gao J, Tang X, Wang C et al. Aberrant cerebellar neural activity and cerebro-cerebellar functional connectivity involving executive dysfunction in schizophrenia with primary negative symptoms. Brain Imaging Behav 2020;14:86980.
164.Kirkpatrick B, Buchanan RW, McKenney PD et al. The Schedule for the Deficit Syndrome: an instrument for research in schizophrenia. Psychiatry Res 1989;30:119-23.
165.Hare SM, Ford JM, Mathalon DH et al. Salience-default mode functional network connectivity linked to positive and negative symptoms of schizophrenia. Schizophr Bull 2019;45:892-901.
166.Brady RO Jr, Gonsalvez I, Lee I et al. Cerebellar-prefrontal network connectiv ity and negative symptoms in schizophrenia. Am J Psychiatry 2019;176:51220.
167.Shukla DK, Chiappelli JJ, Sampath H et al. Aberrant frontostriatal connectivity in negative symptoms of schizophrenia. Schizophr Bull 2019;45:1051-9.
168.Abram SV, Wisner KM, Fox JM et al. Fronto-temporal connectivity predicts cognitive empathy deficits and experiential negative symptoms in schizophrenia. Hum Brain Mapp 2017;38:1111-24.
169.Choi SY, Ha M, Choi S et al. Altered intrinsic cerebellar-cerebral functional connectivity is related to negative symptoms in patients with first-episode psychosis. Schizophr Res 2023;252:56-63.
170.Vanes LD, Mouchlianitis E, Patel K et al. Neural correlates of positive and negative symptoms through the illness course: an fMRI study in early psychosis and chronic schizophrenia. Sci Rep 2019;9:14444.
171.Moura BM, van Rooijen G, Schirmbeck F et al. A network of psychopathological, cognitive, and motor symptoms in schizophrenia spectrum disorders. Schizophr Bull 2021;47:915-26.
172.Chang WC, Wong CSM, Or PCF et al. Inter-relationships among psychopathology, premorbid adjustment, cognition and psychosocial functioning in first-episode psychosis: a network analysis approach. Psychol Med 2020;50: 2019-27.
173.Oliver LD, Haltigan JD, Gold JM et al. Lower-and higher-level social cognitive factors across individuals with schizophrenia spectrum disorders and healthy controls: relationship with neurocognition and functional outcome. Schizophr Bull 2019;45:629-38.
174.Halverson TF, Orleans-Pobee M, Merritt C et al. Pathways to functional outcomes in schizophrenia spectrum disorders: meta-analysis of social cognitive and neurocognitive predictors. Neurosci Biobehav Rev 2019;105:212-9.
175.Keefe RSE, Fox KH, Harvey PD et al. Characteristics of the MATRICS Consensus Cognitive Battery in a 29-site antipsychotic schizophrenia clinical trial. Schizophr Res 2011;125:161-8.
176.Palmer BW, Heaton RK, Paulsen JS et al. Is it possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal? Neuropsychology 1997;11:437-46.
177.Saykin AJ, Gur RC, Gur RE et al. Neuropsychological function in schizophrenia. Selective impairment in memory and learning. Arch Gen Psychiatry 1991;48:618-24.
178.Elvevag B, Goldberg TE. Cognitive impairment in schizophrenia is the core of the disorder. Crit Rev Neurobiol 2000;14:1-21.
179.Dickinson D, Ramsey ME, Gold JM. Overlooking the obvious: a meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 2007;64:532-42.
180.Meier MH, Caspi A, Reichenberg A et al. Neuropsychological decline in schizophrenia from the premorbid to the postonset period: evidence from a population-representative longitudinal study. Am J Psychiatry 2014;171:91101.
181.Catalan A, Salazar de Pablo G, Aymerich C et al. Neurocognitive functioning in individuals at clinical high risk for psychosis: a systematic review and meta-analysis. JAMA Psychiatry 2021;78:859-67.
182.Nuechterlein KH, Subotnik KL, Green MF et al. Neurocognitive predictors of work outcome in recent-onset schizophrenia. Schizophr Bull 2011;37(Suppl. 2):S33-40.
183.Hedges EP, Dickson H, Tognin S et al. Verbal memory performance predicts remission and functional outcome in people at clinical high-risk for psychosis. Schizophr Res Cogn 2022;28:100222.
184.Bozikas VP, Andreou C. Longitudinal studies of cognition in first episode psychosis: a systematic review of the literature. Aust N Z J Psychiatry 2011;45:93108.
185.Watson AJ, Harrison L, Preti A et al. Cognitive trajectories following onset of psychosis: a meta-analysis. Br J Psychiatry 2022;221:714-21.
186.Green MF, Horan WP, Lee J. Social cognition in schizophrenia. Nat Rev Neurosci 2015;16:620-31.
187.Savla GN, Vella L, Armstrong CC et al. Deficits in domains of social cognition in schizophrenia: a meta-analysis of the empirical evidence. Schizophr Bull 2013;39:979-92.
188.Kohler CG, Walker JB, Martin EA et al. Facial emotion perception in schizophrenia: a meta-analytic review. Schizophr Bull 2010;36:1009-19.
189.Bora E, Yucel M, Pantelis C. Theory of mind impairment in schizophrenia: meta-analysis. Schizophr Res 2009;109:1-9.
190.Mancuso F, Horan WP, Kern RS et al. Social cognition in psychosis: multidimensional structure, clinical correlates, and relationship with functional outcome. Schizophr Res 2011;125:143-51.
191.Mehta UM, Thirthalli J, Bhagyavathi HD et al. Similar and contrasting dimensions of social cognition in schizophrenia and healthy subjects. Schizophr Res 2014;157:70-7.
192.Riedel P, Horan WP, Lee J et al. The factor structure of social cognition in schizophrenia: a focus on replication with confirmatory factor analysis and machine learning. Clin Psychol Sci 2021;9:38-52.
193.Mehta UM, Thirthalli J, Subbakrishna DK et al. Social and neuro-cognition as distinct cognitive factors in schizophrenia: a systematic review. Schizophr Res 2013;148:3-11.
194.Fett AKJ, Viechtbauer W, Dominguez MdG et al. The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: a meta-analysis. Neurosci Biobehav Rev 2011;35:573-88.
195.Lee TY, Hong SB, Shin NY et al. Social cognitive functioning in prodromal psychosis: a meta-analysis. Schizophr Res 2015;164:28-34.
196.van Donkersgoed RJM, Wunderink L, Nieboer R et al. Social cognition in individuals at ultra-high risk for psychosis: a meta-analysis. PLoS One 2015; 10:e0141075.
197.Callicott JH, Ramsey NF, Tallent K et al. Functional magnetic resonance imaging brain mapping in psychiatry: methodological issues illustrated in a study of working memory in schizophrenia. Neuropsychopharmacology 1998;18:186-96.
198.Barch DM, Carter CS, Braver TS et al. Selective deficits in prefrontal cortex function in medication-naive patients with schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 2001;58:280-8.
199.Van Snellenberg JX, Torres IJ, Thornton AE. Functional neuroimaging of working memory in schizophrenia: task performance as a moderating variable. Neuropsychology 2006;20:497-510.
200.Kraguljac NV, Srivastava A, Lahti AC. Memory deficits in schizophrenia: a selective review of functional magnetic resonance imaging (fMRI) studies. Behav Sci 2013;3:330-47.
201.Wu D, Jiang T. Schizophrenia-related abnormalities in the triple network: a meta-analysis of working memory studies. Brain Imaging Behav 2020;14:97180.
202.Achim AM, Lepage M. Episodic memory-related activation in schizophrenia: meta-analysis. Br J Psychiatry 2005;187:500-9.
203.Kelly S, Guimond S, Lyall A et al. Neural correlates of cognitive deficits across developmental phases of schizophrenia. Neurobiol Dis 2019;131:104353.
204.Dutt A, Tseng HH, Fonville L et al. Exploring neural dysfunction in "clinical high risk" for psychosis: a quantitative review of fMRI studies. J Psychiatr Res 2015;61:122-34.

205.Lesh TA, Niendam TA, Minzenberg MJ et al. Cognitive control deficits in schiz-ophrenia: mechanisms and meaning. Neuropsychopharmacology 2011;3 6: 316-38.
206.Barch DM, Ceaser A. Cognition in schizophrenia: core psychological and neural mechanisms. Trends Cogn Sci 2012;16:27-34.
207.Heinrichs RW. The primacy of cognition in schizophrenia. Am Psychol 2005; 60: 229-42.
208.Sheffield JM, Barch DM. Cognition and resting-state functional connectivity in schizophrenia. Neurosci Biobehav Rev 2016;61:108-20.
209.Khalil M, Hollander P, Raucher-Chéné D et al. Structural brain correlates of cognitive function in schizophrenia: a meta-analysis. Neurosci Biobehav Rev 2022;132:37-49.
210.Ochsner KN. The social-emotional processing stream: five core constructs and their translational potential for schizophrenia and beyond. Biol Psychiatry 2008;64:48-61.
211.Shamay-Tsoory SG. The neural bases for empathy. Neuroscientist 2011;17:18-24.
212.Alcalá-L ópez D, Vogeley K, Binkofski F et al. Building blocks of social cognition: mirror, mentalize, share? Cortex 2019;118:4-18.
213.Oliver LD, Vieira JB, Neufeld RWJ et al. Greater involvement of action simulation mechanisms in emotional vs cognitive empathy. Soc Cogn Affect Neurosci 2018;13:367-80.
214.Iacoboni M. Imitation, empathy, and mirror neurons. Annu Rev Psychol 2009; 60:653-70.
215.Molenberghs P, Cunnington R, Mattingley JB. Brain regions with mirror properties: a meta-analysis of 125 human fMRI studies. Neurosci Biobehav Rev 2012;36:341-9.
216.Bzdok D, Schilbach L, Vogeley K et al. Parsing the neural correlates of moral cognition: ALE meta-analysis on morality, theory of mind, and empathy. Brain Struct Funct 2012;217:783-96.
217.Carr L, Iacoboni M, Dubeau MC et al. Neural mechanisms of empathy in humans: a relay from neural systems for imitation to limbic areas. Proc Natl Acad Sci USA 2003;100:5497-502.
218.Carrington SJ, Bailey AJ. Are there theory of mind regions in the brain? A review of the neuroimaging literature. Hum Brain Mapp 2009;30:2313-35.
219.Schurz M, Radua J, Aichhorn M et al. Fractionating theory of mind: a meta-analysis of functional brain imaging studies. Neurosci Biobehav Rev 2014;42: 9-34.
220.Schurz M, Maliske L, Kanske P. Cross-network interactions in social cognition: a review of findings on task related brain activation and connectivity. Cortex 2020;130:142-57.
221.Kronbichler L, Tschernegg M, Martin AI et al. Abnormal brain activation during theory of mind tasks in schizophrenia: a meta-analysis. Schizophr Bull 2017; 43:1240-50.
222.Taylor SF, Kang J, Brege IS et al. Meta-analysis of functional neuroimaging studies of emotion perception and experience in schizophrenia. Biol Psychiatry 2012;71:136-45.
223.Jáni M, Kašpárek T. Emotion recognition and theory of mind in schizophrenia: a meta-analysis of neuroimaging studies. World J Biol Psychiatry 2018;19(Suppl. 3):S86-96.
224.Weng Y, Lin J, Ahorsu DK et al. Neuropathways of theory of mind in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. Neurosci Biobehav Rev 2022; 137:104625.
225.Vucurovic K, Caillies S, Kaladjian A. Neural correlates of theory of mind and empathy in schizophrenia: an activation likelihood estimation meta-a nalysis. J Psychiatr Res 2020;120:163-74.
226.Vucurovic K, Caillies S, Kaladjian A. Neural correlates of mentalizing in individuals with clinical high risk for schizophrenia: ALE meta-analysis. Front Psychiatry 2021;12:634015.
227.Fiorito AM, Aleman A, Blasi G et al. Are brain responses to emotion a reliable endophenotype of schizophrenia? An image-based functional magnetic resonance imaging meta-analysis. Biol Psychiatry 2023;93:167-77.
228.Erdeniz B, Serin E, İbadi Y et al. Decreased functional connectivity in schizophrenia: the relationship between social functioning, social cognition and graph theoretical network measures. Psychiatry Res Neuroimaging 2017; 270: 22-31.
229.Mothersill O, Tangney N, Morris DW et al. Further evidence of alerted default network connectivity and association with theory of mind ability in schizophrenia. Schizophr Res 2017;184:52-8.
230.Choe E, Lee TY, Kim M et al. Aberrant within-and between-network connectivity of the mirror neuron system network and the mentalizing network in first episode psychosis. Schizophr Res 2018;199:243-9.
231.Schilbach L, Derntl B, Aleman A et al. Differential patterns of dysconnectivity in mirror neuron and mentalizing networks in schizophrenia. Schizophr Bull 2016;42:1135-48.
232.Das P, Calhoun V, Malhi GS. Mentalizing in male schizophrenia patients is compromised by virtue of dysfunctional connectivity between task-positive and task-negative networks. Schizophr Res 2012;140:51-8.
233.Martin AK, Dzafic I, Robinson GA et al. Mentalizing in schizophrenia: a multivariate functional MRI study. Neuropsychologia 2016;93(Pt. A):158-66.
234.Mier D, Eisenacher S, Rausch F et al. Aberrant activity and connectivity of the posterior superior temporal sulcus during social cognition in schizophrenia. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2017;267:597-610.
235.Mukherjee P, Whalley HC, McKirdy JW et al. Altered amygdala connectivity within the social brain in schizophrenia. Schizophr Bull 2014;40:152-60.
236.Happé F, Cook JL, Bird G. The structure of social cognition: in(ter)dependence of sociocognitive processes. Annu Rev Psychol 2017;68:243-67.
237.Viviano JD, Buchanan RW, Calarco N et al. Resting-state connectivity biomarkers of cognitive performance and social function in individuals with schizophrenia spectrum disorder and healthy control subjects. Biol Psychiatry 2018;84:665-74.
238.Nair A, Jolliffe M, Lograsso YSS et al. A review of default mode network connectivity and its association with social cognition in adolescents with autism spectrum disorder and early-onset psychosis. Front Psychiatry 2020;11:614.
239.Gur RE, Calkins ME, Gur RC et al. The Consortium on the Genetics of Schizophrenia: neurocognitive endophenotypes. Schizophr Bull 2007;33:49-68.
240.Boggio PS, Asthana MK, Costa TL et al. Promoting social plasticity in developmental disorders with non-invasive brain stimulation techniques. Front Neurosci 2015;9:294.
241.Joyce EM, Roiser JP. Cognitive heterogeneity in schizophrenia. Curr Opin Psychiatry 2007;20:268-72.
242.Liang SG, Greenwood TA. The impact of clinical heterogeneity in schizophrenia on genomic analyses. Schizophr Res 2015;161:490-5.
243.Demjaha A, Lappin JM, Stahl D et al. Antipsychotic treatment resistance in first-episode psychosis: prevalence, subtypes and predictors. Psychol Med 2017;47:1981-9.
244.Siskind D, Orr S, Sinha S et al. Rates of treatment-resistant schizophrenia from first-episode cohorts: systematic review and meta-analysis. Br J Psy chiatry 2022;220:115-20.
245.Stokes I, Griffiths SL, Jones R et al. Prevalence of treatment resistance and clozapine use in early intervention services. BJPsych Open 2020;6:e107.
246.Haddad PM, Correll CU. The acute efficacy of antipsychotics in schizophrenia: a review of recent meta-analyses. Ther Adv Psychopharmacol 2018;8 :30318.
247.Kennedy JL, Altar CA, Taylor DL et al. The social and economic burden of treatment-resistant schizophrenia: a systematic literature review. Int Clin Psychopharmacol 2014;29:63-76.
248.Kaar SJ, Natesan S, McCutcheon R et al. Antipsychotics: mechanisms underlying clinical response and side-effects and novel treatment approaches based on pathophysiology. Neuropharmacology 2020;172:107704.
249.Kapur S, Mamo D. Half a century of antipsychotics and still a central role for dopamine D2 receptors. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2003;27:1081-90.
250.Howes OD, Kapur S. A neurobiological hypothesis for the classification of schizophrenia: type A (hyperdopaminergic) and type B (normodopaminergic). Br J Psychiatry 2014;205:1-3.
251.McCutcheon RA, Abi-Dargham A, Howes OD. Schizophrenia, dopamine and the striatum: from biology to symptoms. Trends Neurosci 2019;42:205-20.
252.Potkin SG, Kane JM, Correll CU et al. The neurobiology of treatment-resistant schizophrenia: paths to antipsychotic resistance and a roadmap for future research. NPJ Schizophr 2020;6:1.
253.Jauhar S, Veronese M, Nour MM et al. Determinants of treatment response in first-episode psychosis: an 18F-DOPA PET study. Mol Psychiatry 2019;24: 1502-12.
254.McCutcheon RA, Jauhar S, Pepper F et al. The topography of striatal dopamine and symptoms in psychosis: an integrative positron emission tomography and magnetic resonance imaging study. Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging 2020;5:1040-51.

255.Kim S, Jung WH, Howes OD et al. Frontostriatal functional connectivity and striatal dopamine synthesis capacity in schizophrenia in terms of antipsychotic responsiveness: an [18F]DOPA PET and fMRI study. Psychol Med 2019;49:2533-42.
256.Fox MD, Raichle ME. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. Nat Rev Neurosci 2007;8:70011.
257.Sarpal DK, Argyelan M, Robinson DG et al. Baseline striatal functional connectivity as a predictor of response to antipsychotic drug treatment. Am J Psychiatry 2016;173:69-77.
258.Anticevic A, Hu X, Xiao Y et al. Early-course unmedicated schizophrenia patients exhibit elevated prefrontal connectivity associated with longitudinal change. J Neurosci 2015;35:267-86.
259.Kraguljac NV, White DM, Hadley N et al. Aberrant hippocampal connectivity in unmedicated patients with schizophrenia and effects of antipsychotic medication: a longitudinal resting state functional MRI study. Schizophr Bull 2016;42:1046-55.
260.Han S, Becker B, Duan X et al. Distinct striatum pathways connected to salience network predict symptoms improvement and resilient functioning in schizophrenia following risperidone monotherapy. Schizophr Res 2020;215:89-96.
261.Nelson EA, Kraguljac NV, Maximo JO et al. Dorsal striatial hypoconnectivity predicts antipsychotic medication treatment response in first-episode psychosis and unmedicated patients with schizophrenia. Brain Behav 2022; 12:e2625.
262.Nelson EA, Kraguljac NV, Maximo JO et al. Hippocampal hyperconnectivity to the visual cortex predicts treatment response. Schizophr Bull 2023;49:60513.
263.Mehta UM, Ibrahim FA, Sharma MS et al. Resting-state functional connectivity predictors of treatment response in schizophrenia – A systematic review and meta-analysis. Schizophr Res 2021;237:153-65.
264.Brunello N, Masotto C, Steardo L et al. New insights into the biology of schizophrenia through the mechanism of action of clozapine. Neuropsychopharmacology 1995;13:177-213.
265.Nordström AL, Farde L, Nyberg S et al. D_1, D_2, and 5-HT_2 receptor occupancy in relation to clozapine serum concentration: a PET study of schizophrenic patients. Am J Psychiatry 1995;152:1444-9.
266.Tauscher J, Hussain T, Agid O et al. Equivalent occupancy of dopamine D_1 and D_2 receptors with clozapine: differentiation from other atypical antipsychotics. Am J Psychiatry 2004;161:1620-5.
267.Blazer A, Chengappa KNR, Foran W et al. Changes in corticostriatal connectivity and striatal tissue iron associated with efficacy of clozapine for treatment-resistant schizophrenia. Psychopharmacology 2022;239:2503-14.
268.Ji JL, Lencz T, Gallego J et al. Informing individualized multi-scale neural signatures of clozapine response in patients with treatment-refractory schizo phrenia. medRxiv 2023; 2023.03.10.23286854.
269.Kumari V, Peters ER, Fannon D et al. Dorsolateral prefrontal cortex activity predicts responsiveness to cognitive-behavioral therapy in schizophrenia. Biol Psychiatry 2009;66:594-602.
270.Mason L, Peters ER, Dima D et al. Cognitive behavioral therapy normalizes functional connectivity for social threat in psychosis. Schizophr Bull 2016;42: 684-92.
271.Mason L, Peters E, Williams SC et al. Brain connectivity changes occurring following cognitive behavioural therapy for psychosis predict long-term recovery. Transl Psychiatry 2017;7:e1001.
272.Guimond S, Ling G, Drodge J et al. Functional connectivity associated with improvement in emotion management after cognitive enhancement therapy in early-course schizophrenia. Psychol Med 2022;52:2245-54.
273.Wykes T, Brammer M, Mellers J et al. Effects on the brain of a psychological treatment: cognitive remediation therapy: functional magnetic resonance imaging in schizophrenia. Br J Psychiatry 2002;181:144-52.
274.Haut KM, Lim KO, MacDonald A 3rd. Prefrontal cortical changes following cognitive training in patients with chronic schizophrenia: effects of practice, generalization, and specificity. Neuropsychopharmacology 2010;35:1850-9.
275.Bor J, Brunelin J, d'Amato T et al. How can cognitive remediation therapy modulate brain activations in schizophrenia? An fMRI study. Psychiatry Res 2011;192:160-6.
276.Furtner J, Schöpf V, Erfurth A et al. An fMRI study of cognitive remediation in drug-naïve subjects diagnosed with first episode schizophrenia. Wien Klin Wochenschr 2022;134:249-54.
277.Matsuda Y, Makinodan M, Morimoto T et al. Neural changes following cognitive remediation therapy for schizophrenia. Psychiatry Clin Neurosci 2019; 73:676-84.
278.Penadés R, González-Rodríguez A, Catalán R et al. Neuroimaging studies of cognitive remediation in schizophrenia: a systematic and critical review. World J Psychiatry 2017;7:34-43.
279.Penadés R, Pujol N, Catalán R et al. Brain effects of cognitive remediation therapy in schizophrenia: a structural and functional neuroimaging study. Biol Psychiatry 2013;73:1015-23.
280.Hooker CI, Bruce L, Fisher M et al. Neural activity during emotion recognition after combined cognitive plus social cognitive training in schizophrenia. Schizophr Res 2012;139:53-9.
281.Hooker CI, Bruce L, Fisher M et al. The influence of combined cognitive plus social-cognitive training on amygdala response during face emotion recognition in schizophrenia. Psychiatry Res 2013;213:99-107.
282.Chopra S, Francey SM, O'Donoghue B et al. Functional connectivity in anti-psychotic-treated and antipsychotic-naive patients with first-episode psychosis and low risk of self-harm or aggression: a secondary analysis of a randomized clinical trial. JAMA Psychiatry 2021;78:994-1004.
283.Petrides G, Malur C, Braga RJ et al. Electroconvulsive therapy augmentation in clozapine-resistant schizophrenia: a prospective, randomized study. Am J Psychiatry 2015;172:52-8.
284.Chan CYW, Abdin E, Seow E et al. Clinical effectiveness and speed of response of electroconvulsive therapy in treatment-resistant schizophrenia. Psychiatry Clin Neurosci 2019;73:416-22.
285.Gong J, Cui LB, Zhao YS et al. The correlation between dynamic functional architecture and response to electroconvulsive therapy combined with antipsychotics in schizophrenia. Eur J Neurosci 2022;55:2024-36.
286.Yang X, Xu Z, Xi Y et al. Predicting responses to electroconvulsive therapy in schizophrenia patients undergoing antipsychotic treatment: baseline functional connectivity among regions with strong electric field distributions. Psychiatry Res Neuroimaging 2020;299:111059.
287.Jiang Y, Xu L, Li X et al. Common increased hippocampal volume but specific changes in functional connectivity in schizophrenia patients in remission and non-remission following electroconvulsive therapy: a preliminary study. Neuroimage Clin 2019;24:102081.
288.Brunelin J, Adam O, Mondino M. Recent advances in noninvasive brain stim – ulation for schizophrenia. Curr Opin Psychiatry 2022;35:338-44.
289.Hasan A, Strube W, Palm U et al. Repetitive noninvasive brain stimulation to modulate cognitive functions in schizophrenia: a systematic review of primary and secondary outcomes. Schizophr Bull 2016;42(Suppl. 1):S95-109.
290.Voineskos AN, Blumberger DM, Schifani C et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on working memory performance and brain structure in people with schizophrenia spectrum disorders: a double-blind, randomized, sham-controlled trial. Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging 2021;6:449-58.
291.Aleman A, Enriquez-Geppert S, Knegtering H et al. Moderate effects of noninvasive brain stimulation of the frontal cortex for improving negative symptoms in schizophrenia: meta-analysis of controlled trials. Neurosci Biobehav Rev 2018;89:111-8.
292.Tseng PT, Zeng BS, Hung CM et al. Assessment of noninvasive brain stimulation interventions for negative symptoms of schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. JAMA Psychiatry 2022;79:770-9.
293.Guttesen LL, Albert N, Nordentoft M et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation for auditory hallucinations in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. J Psychiatr Res 2021;143:163-75.
294.Kennedy NI, Lee WH, Frangou S. Efficacy of non-invasive brain stimulation on the symptom dimensions of schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. Eur Psychiatry 2018;49:69-77.
295.Kubera KM, Barth A, Hirjak D et al. Noninvasive brain stimulation for the treatment of auditory verbal hallucinations in schizophrenia: methods, effects and challenges. Front Syst Neurosci 2015;9:131.
296.George MS, Wassermann EM, Williams WA et al. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. Neuroreport 1995;6:1853-6.
297.Hoffman RE, Boutros NN, Berman RM et al. Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex in three patients reporting hallucinated "voices". Biol Psychiatry 1999;46:130-2.

298.Tik M, Hoffmann A, Sladky R et al. Towards understanding rTMS mechanism of action: stimulation of the DLPFC causes network-specific increase in functional connectivity. Neuroimage 2017;162:289-96.
299.Wang JX, Rogers LM, Gross EZ et al. Targeted enhancement of cortical-hippocampal brain networks and associative memory. Science 2014;345:1054-7.
300.Hawco C, Voineskos AN, Steeves JKE et al. Spread of activity following TMS is related to intrinsic resting connectivity to the salience network: a concurrent TMS-fMRI study. Cortex 2018;108:160-72.
301.Siddiqi SH, Taylor SF, Cooke D et al. Distinct symptom-specific treatment targets for circuit-based neuromodulation. Am J Psychiatry 2020;177:435-46.
302.Elbau IG, Lynch CJ, Downar J et al. Functional connectivity mapping for rTMS target selection in depression. Am J Psychiatry 2023;180:230-40.
303.Chen AC, Oathes DJ, Chang C et al. Causal interactions between fronto-parietal central executive and default-mode networks in humans. Proc Natl Acad Sci USA 2013;110:19944-9.
304.Jardri R, Pooched A, Pins D et al. Cortical activations during auditory verbal hallucinations in schizophrenia: a coordinate-based meta-analysis. Am J Psychiatry 2011;168:73-81.
305.Bais L, Liemburg E, Vercammen A et al. Effects of low frequency rTMS treatment on brain networks for inner speech in patients with schizophrenia and auditory verbal hallucinations. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2017;78:105-13.
306.Xie Y, Guan M, Cai Y et al. Impact of low-f requency repetitive transcranial magnetic stimulation on functional network connectivity in schizophrenia patients with auditory verbal hallucinations. Psychiatry Res 2023;320:114974.
307.Briend F, Leroux E, Delcroix N et al. Impact of rTMS on functional connectivity within the language network in schizophrenia patients with auditory hallucinations. Schizophr Res 2017;189:142-5.
308.Li J, Cao X, Liu S et al. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation on auditory hallucinations in schizophrenia: a meta-analysis. Psychiatry Res 2020;290:113141.
309.Zöllner R, Hübener AF, Dannlowski U et al. Theta-burst stimulation for auditory-verbal hallucination in very-late-onset schizophrenia-like psycho sis – A functional magnetic resonance imaging case study. Front Psychiatry 2020;11:294.
310.Andreasen NC, O'Leary DS, Flaum M et al. Hypofrontality in schizophrenia: distributed dysfunctional circuits in neuroleptic-naïve patients. Lancet 1997;349:1730-4.
311.Wolkin A, Sanfilipo M, Wolf AP et al. Negative symptoms and hypofrontality in chronic schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1992;49:959-65.
312.Schutter DJLG. Antidepressant efficacy of high-f requency transcranial magnetic stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex in double-blind sham-controlled designs: a meta-analysis. Psychol Med 2009;39:65-75.
313.Dlabac de Lange JJ, Liemburg EJ, Bais L et al. Effect of rTMS on brain activation in schizophrenia with negative symptoms: a proof-of-principle study. Schizophr Res 2015;168:475-82.
314.Huang H, Zhang B, Mi L et al. Reconfiguration of functional dynamics in cortico-thalamo-cerebellar circuit in schizophrenia following high-f requency repeated transcranial magnetic stimulation. Front Hum Neurosci 2022;16:928315.
315.Bation R, Magnin C, Poulet E et al. Intermittent theta burst stimulation for negative symptoms of schizophrenia – A double-blind, sham-controlled pilot study. NPJ Schizophr 2021;7:10.
316.Liemburg EJ, Dlabac De Lange JJ, Bais L et al. Effects of bilateral prefrontal rTMS on brain activation during social-emotional evaluation in schizophrenia: a double-blind, randomized, exploratory study. Schizophr Res 2018;202:210-1.
317.Fox MD, Buckner RL, White MP et al. Efficacy of transcranial magnetic stimulation targets for depression is related to intrinsic functional connectivity with the subgenual cingulate. Biol Psychiatry 2012;72:595-603.
318.Cash RFH, Zalesky A, Thomson RH et al. Subgenual functional connectivity predicts antidepressant treatment response to transcranial magnetic stimulation: independent validation and evaluation of personalization. Biol Psychiatry 2019;86:e5-7.
319.Siddiqi SH, Weigand A, Pascual-Leone A et al. Identification of personalized transcranial magnetic stimulation targets based on subgenual cingulate connectivity: an independent replication. Biol Psychiatry 2021;90:e55-6.
320.Balderston NL, Roberts C, Beydler EM et al. A generalized workflow for conducting electric field-optimized, fMRI-guided, transcranial magnetic stimulation. Nat Protoc 2020;15:3595-614.
321.Paul AK, Bose A, Kalmady SV et al. Superior temporal gyrus functional connectivity predicts transcranial direct current stimulation response in schizophrenia: a machine learning study. Front Psychiatry 2022;13:923938.
322.Orlov ND, O'Daly O, Tracy DK et al. Stimulating thought: a functional MRI study of transcranial direct current stimulation in schizophrenia. Brain 2017; 140:2490-7.
323.Palm U, Keeser D, Hasan A et al. Prefrontal transcranial direct current stimulation for treatment of schizophrenia with predominant negative symptoms: a double-blind, sham-controlled proof-of-concept study. Schizophr Bull 2016;42:1253-61.
324.Palm U, Keeser D, Blautzik J et al. Prefrontal transcranial direct current stimulation (tDCS) changes negative symptoms and functional connectivity MRI (fcMRI) in a single case of treatment-resistant schizophrenia. Schizophr Res 2013;150:583-5.
325.Pycroft L, Stein J, Aziz T. Deep brain stimulation: an overview of history, methods, and future developments. Brain Neurosci Adv 2018;2:2398212818816017.
326.Ashkan K, Rogers P, Bergman H et al. Insights into the mechanisms of deep brain stimulation. Nat Rev Neurol 2017;13:548-54.
327.Corripio I, Roldán A, Sarró S et al. Deep brain stimulation in treatment resistant schizophrenia: a pilot randomized cross-over clinical trial. EBioMedicine 2020;51:102568.
328.Mayberg HS, Lozano AM, Voon V et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. Neuron 2005;45:651-60.
329.Kisely S, Hall K, Siskind D et al. Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: a systematic review and meta-analysis. Psychol Med 2014;44: 3533-42.
330.Cascella N, Butala AA, Mills K et al. Deep brain stimulation of the substantia nigra pars reticulata for treatment-resistant schizophrenia: a case report. Biol Psychiatry 2021;90:e57-9.
331.Gault JM, Davis R, Cascella NG et al. Approaches to neuromodulation for schizophrenia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2018;89:777-87.
332.Corsico P. Psychosis, vulnerability, and the moral significance of biomedical innovation in psychiatry. Why ethicists should join efforts. Med Health Care Philos 2020;23:269-79.
333.Dutta RR, Picton B, Brown NJ et al. Schizophrenia and neurosurgery: systematic review and theories. Neurosurg Focus 2023;54:E7.
334.Gault JM, Hosokawa P, Kramer D et al. Postsurgical morbidity and mortality favorably informs deep brain stimulation for new indications including schizophrenia and schizoaffective disorder. Front Surg 2023;10:958452.
335.Anticevic A, Halassa MM. The thalamus in psychosis spectrum disorder. Front Neurosci 2023;17:1163600.
336.Giraldo-Chica M, Woodward ND. Review of thalamocortical resting-state fMRI studies in schizophrenia. Schizophr Res 2017;180:58-63.
337.Tian Y, Margulies DS, Breakspear M et al. Topographic organization of the human subcortex unveiled with functional connectivity gradients. Nat Neurosci 2020;23:1421-32.
338.Rikhye RV, Wimmer RD, Halassa MM. Toward an integrative theory of thalamic function. Annu Rev Neurosci 2018;41:163-83.
339.Ji JL, Spronk M, Kulkarni K et al. Mapping the human brain's cortical-subcortical functional network organization. Neuroimage 2019;185:35-57.
340.Nakajima M, Halassa MM. Thalamic control of functional cortical connectivity. Curr Opin Neurobiol 2017;44:127-31.
341.Crail-Melendez D, Atriano-Mendieta C, Carrillo-Meza R et al. Schizophre nia-like psychosis associated with right lacunar thalamic infarct. Neurocase 2013; 19:22-6.
342.Arulpragasam AR, van't Wout-Frank M, Barredo J et al. Low intensity focused ultrasound for non-invasive and reversible deep brain neuromodulation – A paradigm shift in psychiatric research. Front Psychiatry 2022;13:825802.
343.Maïza O, Mazoyer B, Hervé PY et al. Impact of cognitive performance on the reproducibility of fMRI activation in schizophrenia. J Psychiatry Neurosci 2010;35:378-89.
344.Gopal S, Miller RL, Michael A et al. Spatial variance in resting fMRI networks of schizophrenia patients: an independent vector analysis. Schizophr Bull 2016;42:152-60.

345.Chen J, Rashid B, Yu Q et al. Variability in resting state network and functional network connectivity associated with schizophrenia genetic risk: a pilot study. Front Neurosci 2018;12:114.
346.Tepper Á, Vásquez Núñez J, Ramirez-Mahaluf JP et al. Intra and inter-individual variability in functional connectomes of patients with first episode of psychosis. Neuroimage Clin 2023;38:103391.
347.Pacheco J, Garvey MA, Sarampote CS et al. Annual Research Review: The contributions of the RDoC research framework on understanding the neurodevelopmental origins, progression and treatment of mental illnesses. J Child Psychol Psychiatry 2022;63:360-76.
348.Kas MJ, Penninx B, Sommer B et al. A quantitative approach to neuropsychiatry: the why and the how. Neurosci Biobehav Rev 2019;97:3-9.
349.Doucet GE, Moser DA, Luber MJ et al. Baseline brain structural and functional predictors of clinical outcome in the early course of schizophrenia. Mol Psychiatry 2020;25:863-72.
350.Sarpal DK, Robinson DG, Lencz T et al. Antipsychotic treatment and functional connectivity of the striatum in first-episode schizophrenia. JAMA Psychiatry 2015;72:5-13.
351.Voineskos AN, Jacobs GR, Ameis SH. Neuroimaging heterogeneity in psychosis: neurobiological underpinnings and opportunities for prognostic and therapeutic innovation. Biol Psychiatry 2020;88:95-102.
352.Kapur S, Phillips AG, Insel TR. Why has it taken so long for biological psychiatry to develop clinical tests and what to do about it? Mol Psychiatry 2012;17: 1174-9.
353.Jacobs GR, Voineskos AN, Hawco C et al. Integration of brain and behavior measures for identification of data-driven groups cutting across children with ASD, ADHD, or OCD. Neuropsychopharmacology 2021;46:643-53.
354.Stefanik L, Erdman L, Ameis SH et al. Brain-behavior participant similarity networks among youth and emerging adults with schizophrenia spectrum, autism spectrum, or bipolar disorder and matched controls. Neuropsychopharmacology 2018;43:1180-8.
355.Clementz BA, Sweeney JA, Hamm JP et al. Identification of distinct psychosis biotypes using brain-based biomarkers. Am J Psychiatry 2016;173:373-84.
356.Dwyer DB, Chand GB, Pigoni A et al. Psychosis brain subtypes validated in first-episode cohorts and related to illness remission: results from the PHENOM consortium. Mol Psychiatry 2023;28:2008-17.
357.Wang B, Mezlini AM, Demir F et al. Similarity network fusion for aggregating data types on a genomic scale. Nat Methods 2014;11:333-7.
358.Xia CH, Ma Z, Ciric R et al. Linked dimensions of psychopathology and connectivity in functional brain networks. Nat Commun 2018;9:3003.
359.Hashimoto RI, Itahashi T, Okada R et al. Linked functional network abnormalities during intrinsic and extrinsic activity in schizophrenia as revealed by a data-fusion approach. Neuroimage Clin 2018;17:69-79.
360.Drucaroff LJ, Fazzito ML, Castro MN et al. Insular functional alterations in emotional processing of schizophrenia patients revealed by multivariate pattern analysis fMRI. J Psychiatr Res 2020;130:128-36.
361.Tura E, Turner JA, Fallon JH et al. Multivariate analyses suggest genetic impacts on neurocircuitry in schizophrenia. Neuroreport 2008;19:603-7.
362.Rodrigue AL, McDowell JE, Tandon N et al. Multivariate relationships between cognition and brain anatomy across the psychosis spectrum. Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging 2018;3:992-1002.
363.Yarkoni T, Westfall J. Choosing prediction over explanation in psychology: lessons from machine learning. Perspect Psychol Sci 2017;12:1100-22.
364.Dwyer DB, Falkai P, Koutsouleris N. Machine learning approaches for clinical psychology and psychiatry. Annu Rev Clin Psychol 2018;14:91-118.
365.Skåtun KC, Kaufmann T, Doan NT et al. Consistent functional connectivity alterations in schizophrenia spectrum disorder: a multisite study. Schizophr Bull 2017;43:914-24.
366.Cui LB, Liu L, Wang HN et al. Disease definition for schizophrenia by functional connectivity using radiomics strategy. Schizophr Bull 2018;44:1053-9.
367.Sui J, Jiang R, Bustillo J et al. Neuroimaging-based individualized prediction of cognition and behavior for mental disorders and health: methods and promises. Biol Psychiatry 2020;88:818-28.
368.Marquand AF, Rezek I, Buitelaar J et al. Understanding heterogeneity in clinical cohorts using normative models: beyond case-control studies. Biol Psy chiatry 2016;80:552-61.
369.Stone M. Cross-validatory choice and assessment of statistical predictions. J R Stat Soc 1974;36:111-33.
370.Kong R, Li J, Orban C et al. Spatial topography of individual-specific cortical networks predicts human cognition, personality, and emotion. Cereb Cortex 2019;29:2533-51.
371.Wang D, Li M, Wang M et al. Individual-specific functional connectivity markers track dimensional and categorical features of psychotic illness. Mol Psychiatry 2018;25:2119-29.
372.Bzdok D, Varoquaux G, Steyerberg EW. Prediction, not association, paves the road to precision medicine. JAMA Psychiatry 2021;78:127-8.
373.Fusar-P oli P, Hijazi Z, Stahl D et al. The science of prognosis in psychiatry: a review. JAMA Psychiatry 2018;75:1289-97.
374.Cao B, Cho RY, Chen D et al. Treatment response prediction and individualized identification of first-episode drug-naive schizophrenia using brain functional connectivity. Mol Psychiatry 2020;25:906-13.
375.Glover GH, Mueller BA, Turner JA et al. Function biomedical informatics research network recommendations for prospective multicenter functional MRI studies. J Magn Reson Imaging 2012;36:39-54.
376.Ivleva EI, Bidesi AS, Keshavan MS et al. Gray matter volume as an intermediate phenotype for psychosis: Bipolar-Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes (B-SNIP). Am J Psychiatry 2013;170:1285-96.
377.Hawco C, Viviano JD, Chavez S et al. A longitudinal human phantom reliability study of multi-center T1-weighted, DTI, and resting state fMRI data. Psychiatry Res Neuroimaging 2018;282:134-42.
378.Addington J, Cadenhead KS, Cannon TD et al. North American Prodrome Longitudinal Study: a collaborative multisite approach to prodromal schizophrenia research. Schizophr Bull 2007;33:665-72.
379.Brady LS, Larrauri CA, AMP SCZ Steering Committee. Accelerating Medicines Partnership® Schizophrenia (AMP® SCZ): developing tools to enable early intervention in the psychosis high risk state. World Psychiatry 2023;22:42-3.
380.Satizabal CL, Adams HHH, Hibar DP et al. Genetic architecture of subcortical brain structures in 38,851 individuals. Nat Genet 2019;51:1624-36.
381.Radua J, Vieta E, Shinohara R et al. Increased power by harmonizing structural MRI site differences with the ComBat batch adjustment method in ENIGMA. Neuroimage 2020;218:116956.
382.Wang D, Buckner RL, Fox MD et al. Parcellating cortical functional networks in individuals. Nat Neurosci 2015;18:1853-60.
383.Kong R, Yang Q, Gordon E et al. Individual-specific areal-level parcellations improve functional connectivity prediction of behavior. Cereb Cortex 2021;31:4477-500.
384.Poldrack RA, Laumann TO, Koyejo O et al. Long-term neural and physiological phenotyping of a single human. Nat Commun 2015;6:8885.
385.Eickhoff SB, Milham M, Vanderwal T. Towards clinical applications of movie fMRI. Neuroimage 2020;217:116860.
386.Vanderwal T, Eilbott J, Castellanos FX. Movies in the magnet: naturalistic paradigms in developmental functional neuroimaging. Dev Cogn Neurosci 2019;36:100600.
387.Tagliazucchi E, Laufs H. Decoding wakefulness levels from typical fMRI resting-state data reveals reliable drifts between wakefulness and sleep. Neuron 2014;82:695-708.
388.Finn ES, Bandettini PA. Movie-watching outperforms rest for functional connectivity-based prediction of behavior. Neuroimage 2021;235:117963.
389.Finn ES, Corlett PR, Chen G et al. Trait paranoia shapes inter-subject synchrony in brain activity during an ambiguous social narrative. Nat Commun 2018;9:2043.
390.Faro SH, Mohamed FB. Functional MRI: basic principles and clinical applications. New York: Springer, 2006.
391.Ogawa S, Lee TM, Stepnoski R et al. An approach to probe some neural systems interaction by functional MRI at neural time scale down to milliseconds. Proc Natl Acad Sci USA 2000;97:11026-31.
392.Buckner RL, Bandettini PA, O'Craven KM et al. Detection of cortical activation during averaged single trials of a cognitive task using functional magnetic resonance imaging. Proc Natl Acad Sci USA 1996;93:14878-83.
393.Polimeni JR, Lewis LD. Imaging faster neural dynamics with fast fMRI: a need for updated models of the hemodynamic response. Prog Neurobiol 2021;207:102174.
394.Smith SM, Beckmann CF, Andersson J et al. Resting-state fMRI in the Human Connectome Project. Neuroimage 2013;80:144-68.

395.Moeller S, Yacoub E, Olman CA et al. Multiband multislice GE-E PI at 7 tesla, with 16-fold acceleration using partial parallel imaging with application to high spatial and temporal whole-brain fMRI. Magn Reson Med 2010;63:1144-53.
396.Xu J, Moeller S, Auerbach EJ et al. Evaluation of slice accelerations using multiband echo planar imaging at 3 T. Neuroimage 2013;83:991-1001.
397.Larkman DJ, Hajnal JV, Herlihy AH et al. Use of multicoil arrays for separation of signal from multiple slices simultaneously excited. J Magn Reson Imaging 2001;13:313-7.
398.Lavigne KM, Kanagasabai K, Palaniyappan L. Ultra-high field neuroimaging in psychosis: a narrative review. Front Psychiatry 2022;13:994372.
399.Qin L, Gao JH. New avenues for functional neuroimaging: ultra-high field MRI and OPM-MEG. Psychoradiology 2021;1:165-71.
400.Zaitsev M, Maclaren J, Herbst M. Motion artifacts in MRI: a complex problem with many partial solutions. J Magn Reson Imaging 2015;42:887-901.
401.Raimondo L, Oliveira ĹAF, Heij J et al. Advances in resting state fMRI acquisitions for functional connectomics. Neuroimage 2021;243:118503.
402.Power JD, Plitt M, Gotts SJ et al. Ridding fMRI data of motion-related influences: removal of signals with distinct spatial and physical bases in multiecho data. Proc Natl Acad Sci USA 2018;115:E2105-14.
403.Lynch CJ, Power JD, Scult MA et al. Rapid precision functional mapping of individuals using multi-echo fMRI. Cell Rep 2020;33:108540.
404.DuPre E, Salo T, Ahmed Z et al. TE-d ependent analysis of multi-echo fMRI with tedana. J Open Source Softw 2021;6:3669.
405.Satterthwaite TD, Ciric R, Roalf DR et al. Motion artifact in studies of functional connectivity: characteristics and mitigation strategies. Hum Brain Mapp 2019;40:2033-51.
406.Pardoe HR, Kucharsky Hiess R, Kuzniecky R. Motion and morphometry in clinical and nonclinical populations. Neuroimage 2016;135:177-85.
407.Makowski C, Lepage M, Evans AC. Head motion: the dirty little secret of neuroimaging in psychiatry. J Psychiatry Neurosci 2019;44:62-8.
408.Bullmore ET, Brammer MJ, Rabe-Hesketh S et al. Methods for diagnosis and treatment of stimulus-correlated motion in generic brain activation studies using fMRI. Hum Brain Mapp 1999;7:38-48.
409.Satterthwaite TD, Elliott MA, Gerraty RT et al. An improved framework for confound regression and filtering for control of motion artifact in the preprocessing of resting-state functional connectivity data. Neuroimage 2013;64:240-56.
410.Caballero-Gaudes C, Reynolds RC. Methods for cleaning the BOLD fMRI signal. Neuroimage 2017;154:128-49.
411.Parkes L, Fulcher B, Yücel M et al. An evaluation of the efficacy, reliability, and sensitivity of motion correction strategies for resting-state functional MRI. Neuroimage 2018;171:415-36.
412.Ciric R, Wolf DH, Power JD et al. Benchmarking of participant-level confound regression strategies for the control of motion artifact in studies of functional connectivity. Neuroimage 2017;154:174-87.
413.Aguirre GK, Zarahn E, D'Esposito M. The inferential impact of global signal covariates in functional neuroimaging analyses. Neuroimage 1998;8:302-6.
414.Schölvinck ML, Maier A, Ye FQ et al. Neural basis of global resting-state fMRI activity. Proc Natl Acad Sci USA 2010;107:10238-43.
415.Murphy K, Birn RM, Handwerker DA et al. The impact of global signal regression on resting state correlations: are anti-correlated networks introduced? Neuroimage 2009;44:893-905.
416.Gotts SJ, Saad ZS, Jo HJ et al. The perils of global signal regression for group comparisons: a case study of autism spectrum disorders. Front Hum Neurosci 2013;7:356.
417.Saad ZS, Gotts SJ, Murphy K et al. Trouble at rest: how correlation patterns and group differences become distorted after global signal regression. Brain Connect 2012;2:25-32.
418.Yang GJ, Murray JD, Repovs G et al. Altered global brain signal in schizophrenia. Proc Natl Acad Sci USA 2014;111:7438-43.
419.Hahamy A, Calhoun V, Pearlson G et al. Save the global: global signal connectivity as a tool for studying clinical populations with functional magnetic resonance imaging. Brain Connect 2014;4:395-403.
420.Li J, Bolt T, Bzdok D et al. Topography and behavioral relevance of the global signal in the human brain. Sci Rep 2019;9:14286.
421.Simmons JP, Nelson LD, Simonsohn U. False-positive psychology: undisclosed flexibility in data collection and analysis allows presenting anything as significant. Psychol Sci 2011;22:1359-66.
422.Bowring A, Maumet C, Nichols TE. Exploring the impact of analysis software on task fMRI results. Hum Brain Mapp 2019;40:3362-84.
423.Bowring A, Nichols TE, Maumet C. Isolating the sources of pipeline-variability in group-level task-fMRI results. Hum Brain Mapp 2022;43:1112-28.
424.Haddad E, Pizzagalli F, Zhu AH et al. Multisite test-retest reliability and compatibility of brain metrics derived from FreeSurfer versions 7.1, 6.0, and 5.3. Hum Brain Mapp 2023;44:1515-32.
425.Glatard T, Lewis LB, Ferreira da Silva R et al. Reproducibility of neuroimaging analyses across operating systems. Front Neuroinform 2015;9:12.
426.Wagner AS, Waite LK, Wierzba M et al. Fairy big: a framework for computationally reproducible processing of large-scale data. Sci Data 2022;9:80.
427.Hu Y, Li Q, Qiao K et al. PhiPipe: a multi-modal MRI data processing pipeline with test-retest reliability and predicative validity assessments. Hum Brain Mapp 2023;44:2062-84.
428.de la Vega A, Rocca R, Blair RW et al. Neuroscout, a unified platform for generalizable and reproducible fMRI research. Elife 2022;11:e79277.
429.Niso G, Botvinik-Nezer R, Appelhoff S et al. Open and reproducible neuroimaging: from study inception to publication. Neuroimage 2022;263:119623.
430.Notter MP, Herholz P, Da Costa S et al. fMRIflows: a consortium of fully automatic univariate and multivariate fMRI processing pipelines. Brain Topogr 2023;36:172-91.
431.Raval V, Nguyen KP, Pinho M et al. Pitfalls and recommended strategies and metrics for suppressing motion artifacts in functional MRI. Neuroinformatics 2022;20:879-96.
432.Xu T, Kiar G, Cho JW et al. ReX: an integrative tool for quantifying and optimizing measurement reliability for the study of individual differences. Nat Methods 2023;20:1025-8.
433.Kay BP, Montez DF, Marek S et al. Motion impact score for detecting spurious brain-behavior associations. bioRxiv 2022;2022.12.16.520797.
434.Xu T, Cho JW, Kiar G et al. A guide for quantifying and optimizing measurement reliability for the study of individual differences. bioRxiv 2022;2022. 01. 27.478100.
435.Steegen S, Tuerlinckx F, Gelman A et al. Increasing transparency through a multiverse analysis. Perspect Psychol Sci 2016;11:702-12.
436.Dafflon J, Da Costa PF, Váša F et al. A guided multiverse study of neuroimaging analyses. Nat Commun 2022;13:3758.
437.Charpentier CJ, Faulkner P, Pool ER et al. How representative are neuroimaging samples? Large-scale evidence for trait anxiety differences between fMRI and behaviour-only research participants. Soc Cogn Affect Neurosci 2021;16:1057-70.
438.Wylie GR, Genova H, DeLuca J et al. Functional magnetic resonance imaging movers and shakers: does subject-movement cause sampling bias? Hum Brain Mapp 2014;35:1-13.
439.Siegel JS, Mitra A, Laumann TO et al. Data quality influences observed links between functional connectivity and behavior. Cereb Cortex 2017;27:4492502.
440.Nakua H, Hawco C, Forde NJ et al. Systematic comparisons of different quality control approaches applied to three large pediatric neuroimaging datasets. Neuroimage 2023;274:120119.
441.Pfefferbaum A, Sullivan EV, Hedehus M et al. In vivo detection and functional correlates of white matter microstructural disruption in chronic alcoholism. Alcohol Clin Exp Res 2000;24:1214-21.
442.Cousijn J, Wiers RW, Ridderinkhof KR et al. Grey matter alterations associated with cannabis use: results of a VBM study in heavy cannabis users and healthy controls. Neuroimage 2012;59:3845-51.
443.Voineskos AN, Mulsant BH, Dickie EW et al. Effects of antipsychotic medication on brain structure in patients with major depressive disorder and psychotic features: neuroimaging findings in the context of a randomized placebo-controlled clinical trial. JAMA Psychiatry 2020;77:674-83.
444.Neufeld NH, Oliver LD, Mulsant BH et al. Effects of antipsychotic medication on functional connectivity in major depressive disorder with psychotic features. Mol Psychiatry 2023; doi:10.1038/s41380-023-02118-8.
445.Yang C, Tang J, Liu N et al. The effects of antipsychotic treatment on the brain of patients with first-episode schizophrenia: a selective review of longitudinal MRI studies. Front Psychiatry 2021;12:593703.

446.Gell M, Eickhoff SB, Omidvarnia A et al. The burden of reliability: how measurement noise limits brain-behaviour predictions. bioRxiv 2023; 2023. 02. 09. 527898.
447.Tozzi SL, Fleming SL, Taylor ZD et al. Test-retest reliability of the human functional connectome over consecutive days: identifying highly reliable portions and assessing the impact of methodological choices. Netw Neurosci 2020;4:925-45.
448.Noble S, Scheinost D, Constable RT. A decade of test-retest reliability of functional connectivity: a systematic review and meta-analysis. Neuroimage 2019;203:116157.
449.Iraji A, Faghiri A, Fu Z et al. Moving beyond the "CAP" of the iceberg: intrinsic connectivity networks in fMRI are continuously engaging and overlapping. Neuroimage 2022;251:119013.
450.Barber AD, Hegarty CE, Lindquist M et al. Heritability of functional connectivity in resting state: assessment of the dynamic mean, dynamic variance,
451.Braga RM, Buckner RL. Parallel interdigitated distributed networks within the individual estimated by intrinsic functional connectivity. Neuron 2017; 95:457-71.e5.
452.Dworetsky A, Seitzman BA, Adeyemo B et al. Probabilistic mapping of human functional brain networks identifies regions of high group consensus. Neuroimage 2021;237:118164.
453.Seitzman BA, Gratton C, Laumann TO et al. Trait-like variants in human functional brain networks. Proc Natl Acad Sci USA 2019;116:22851-61.
454.Anderson KM, Ge T, Kong R et al. Heritability of individualized cortical network topography. Proc Natl Acad Sci USA 2021;118:e2016271118.
455.Keller AS, Pines AR, Sydnor VJ et al. Personalized functional brain network topography predicts individual differences in youth cognition. bioRxiv 2022;2022.10.11.511823.
456.Santo-Angles A, Salvador R, Gomar JJ et al. Interindividual variability of functional connectome in schizophrenia. Schizophr Res 2021;235:65-73.
457.Seghier ML, Price CJ. Dissociating functional brain networks by decoding the between-subject variability. Neuroimage 2009;45:349-59.
458.Sanfratello L, Caprihan A, Stephen JM et al. Same task, different strategies: how brain networks can be influenced by memory strategy. Hum Brain Mapp 2014;35:5127-40.
459.Westlin C, Theriault JE, Katsumi Y et al. Improving the study of brain-b ehavior relationships by revisiting basic assumptions. Trends Cogn Sci 2023; 27:246-57.
460.Brucar LR, Feczko E, Fair DA et al. Current approaches in computational psychiatry for the data-driven identification of brain-based subtypes. Biol Psychiatry 2023;93:704-16.
461.Chen J, Patil KR, Weis S et al. Neurobiological divergence of the positive and negative schizophrenia subtypes identified on a new factor structure of psychopathology using non-negative factorization: an international machine learning study. Biol Psychiatry 2020;87:282-93.
462.Chand GB, Singhal P, Dwyer DB et al. Schizophrenia imaging signatures and their associations with cognition, psychopathology, and genetics in the general population. Am J Psychiatry 2022;179:650-60.
463.Liang S, Wang Q, Greenshaw AJ et al. Aberrant triple-network connectivity patterns discriminate biotypes of first-episode medication-naive schizophrenia in two large independent cohorts. Neuropsychopharmacology 2021;46:1502-9.
464.Greene AS, Shen X, Noble S et al. Brain-phenotype models fail for individuals who defy sample stereotypes. Nature 2022;609:109-18.
465.Weinberger DR, Mattay V, Callicott J et al. fMRI applications in schizophrenia research. Neuroimage 1996;4(Pt. 3):S118-26.
466.Callicott JH, Mattay VS, Verchinski BA et al. Complexity of prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia: more than up or down. Am J Psychiatry 2003; 160:2209-15.
467.Kang K, Seidlitz J, Bethlehem RAI et al. Study design features that improve effect sizes in cross-sectional and longitudinal brain-wide association studies. bioRxiv 2023;2023.05.29.542742.
468.Noble S, Spann MN, Tokoglu F et al. Influences on the test-retest reliability of functional connectivity MRI and its relationship with behavioral utility. Cereb Cortex 2017;27:5415-29.
469.Cash RFH, Hendrikse J, Fernando KB et al. Personalized brain stimulation of memory networks. Brain Stimul 2022;15:1300-4.
470.Longenecker J, Genderson J, Dickinson D et al. Where have all the women gone?: participant gender in epidemiological and non-epidemiological research of schizophrenia. Schizophr Res 2010;119:240-5.
471.Mirin AA. Gender disparity in the funding of diseases by the U.S. National Institutes of Health. J Womens Health 2021;30:956-63.
472.Burkhard C, Cicek S, Barzilay R et al. Need for ethnic and population diversity in psychosis research. Schizophr Bull 2021;47:889-95.

DOI:10.1002/wps.21159