Elektrofiziológiai vizsgálatok szkizofréniában – gamma aktivitás és mikro-állapotok vizsgálata nagy denzitású EEG rendszerrel

Doktori értekezés

Dr. Baradits Máté

Semmelweis Egyetem

Mentális egészségtudományok Doktori Iskola

Témavezető:	Dr. Czobor Pál, Ph.D., egyetemi docens
Hivatalos bírálók:	Dr. Hernádi István Ph.D., egyetemi docens
	Dr. Bódizs Róbert Ph.D., kutatási igazgatóhelyettes
Szigorlati bizottság elnöke:	Dr. Túry Ferenc Ph.D., egyetemi tanár
Szigorlati bizottság tagjai:	Dr. Purebl György, Ph.D., egyetemi docens
	Dr. Tárnok Zsanett, Ph.D., klinikai szakpszichológus

Budapest

2020

Tartalomjegyzék

Tartalom

1. Rövidítések 4

2. Ábrák és táblázatok jegyzéke 7

3. Bevezetés 8

4. Irodalmi áttekintés 12

4.1 Szkizofrénia 12

4.2 Neurotranszmitter rendszerek szkizofréniában 16

4.2.1 Dopamin elmélet 16

4.2.2 Glutamaterg rendszer 20

4.2.3 Egyéb neurotranszmitterek szerepe 22

4.3 Strukturális és funkcionális elváltozások 25

4.4 Genetikai vizsgálatok 28

4.5 Elektrofiziológiai vizsgálatok 31

4.5.1 Kiváltott válasz vizsgálatok 32

4.5.2 Frekvencia eltérések 34

4.5.3 Mikro-állapot eltérések 37

4.6 Gépi tanulás a pszichiátriában 41

5. **Célkitűzések** 43

5.1 I. Vizsgálat – Nyugalmi EEG frekvenciaspektrum gamma tartományába eső aktivitás skalp eloszlásának vizsgálata szkizofrén betegek és egészséges kontroll személyek között 43

5.2 II. Vizsgálat – Gépi tanulási módszer használata szkizofrén betegek és egészséges személyek elkülönítésére, EEG mikro-állapot szegmentáció során nyert jellemzők segítségével 45

6. **Módszerek** 48

6.1 Etikai engedély 48

6.2 Vizsgálati minta 48

6.3 EEG vizsgálatok 50

6.3.1 EEG adatok előfeldolgozása 50

6.3.2 Kvantitatív EEG elemzés 51

6.3.3 Mikro-állapot szegmentáció 51

6.4 Statisztikai elemzés 54

6.4.1 I. vizsgálat statisztikai elemzése 54

6.4.2 II. vizsgálat statisztikai elemzése 54

6.4.2.1 Jellemzők kiválasztása 54

6.4.2.2 Gépi tanulási modell 56

7. **Eredmények** 57

7.1 I. vizsgálat eredményei 57

7.1.1 Demográfia és leíró statisztika 57

7.1.2 Spektrális jellemzők eloszlása a skalpon 58

7.1.3 Spektrális jellemzők pszichopatológiai korrelátumai 59

7.2 II. vizsgálat eredményei 60

7.2.1 Demográfia és leíró statisztika 60

7.2.2 Mikro-állapot szegmentáció eredménye 61

7.2.3 Többváltozós mintaelemzés 64

7.2.4 Klasszifikáció eredménye 65

8. **Megbeszélés** 67

8.1 Az I. vizsgálat – Nyugalmi gamma aktivitás szkizofréniában 67

8.2 A II. vizsgálat – A nyugalmi EEG mikro-állapot eltérései szkizofréniában és felhasználásuk klasszifikációs algoritmussal 70

9. Következtetések 76

10. Összefoglalás 78

11. Summary 79

12. Irodalomjegyzék 80

13. Saját publikációk jegyzéke 107

13.1 A disszertációhoz kapcsolódó közlemények 107

13.2 A disszertációtól független közlemények 107

14. Köszönetnyilvánítás 108

1. Rövidítések

ACC: anterior cingular cortex

AUC: „area under curve” (görbe alatti terület)

BDNF: „brain-derived neurotrophic factor” (agyi eredetű növekedési faktor)

CPZ: „chlorpormazine” (klórpromazin)

DA: dopamin

DAT: dopamin transzporter

DLFL: „dorsolateral frontal lobe” (dorsolateralis elülső lebeny)

DLPFC: dorsolateralis prefrontalis cortex

DMN: „default-mode network”

DRN: „dorsal raphe nuclei” (dorzális raphe magok)

DSM 5: Diagnosis and Statistical Manual of Mental Disorders (fifth edition)

DTI: „diffusion tensor imaging”

ERP: „event-related potential” (esemény kiváltott válasz – EKP)

FEP: „first-episode psychosis” (első pszichózis)

FFT: „fast Fourrier transformation” (gyors Fourrier transzformáció)

fMRI: „functional” MRI (funkcionális MRI)

FPR: „false positive rate” (hamis pozitív arány)

FRS: „first rank symptoms” (első rangú tünetek)

GABA: gamma-amino-vajsav

GBO: „gamma band oscillation” (gamma oszcilláció)

GBR: „gamma band response” (gamma válasz)

GEV: „global explained variance” (globális megmagyarázott variancia)

GWAS: „Genome-wide association study” (teljesgenom asszociációs vizsgálat)

ICA: „independent component analysis” (független komponens elemzés)

ICD-10: „International Classification of Disease” (A betegségek nemzetközi osztályozása)

LOOCV: „leave one out cross validation”

LSD: lizergsav-dietilamid

MMN: „Mismatch-negativity” (eltérési-negativitás)

ML: „machine learning” (gépi tanulás)

MPA: „minor physical anomalies” (minor fizikális anomáliák)

MRS: „magnetic resonance spectroscopy” (mágneses rezonancia spektroszkópia)

NDMA: N-methyl-D-aspartate

NMDAR: N-methyl-D-aspartate Receptor

OC: „omega complexity” (omega komplexitás)

PANSS: „positive and negative symptom scale” (pozitív és negatív tünetbecslő skála)

PCA: „principal component analysis” (főkomponens elemzés)

PE: „prediction error” (predikciós hiba)

PET: „positron emission tomography” (pozitron emissziós tomográfia)

PCP: phencyclidine

RSN: „resting state networks” (nyugalmi hálózatok)

ROC: „receiver operational characteristic”

SN: substantia nigra

SNP: „single nukleotid polymorphism” (egynukleotidos polimorfizmus)

SNR: „signal-to-noise ratio” (jel-zaj arány)

SPECT: „single position emission computer tomography” (egy-foton emissziós számitógépes tomográfia)

SR: „serum recimase” (szérum recimáz)

SVM: „support vector machine” (tartovektor gép)

TPR: „true positive rate” (valódi pozitív arány)

TrkB: Tropomyosin receptor kináz B

VTA: ventrális tegmentális area

2. Ábrák és táblázatok jegyzéke

1. ábra. Szkizofrénia áttekintő ábra

2. ábra. Mikro-állapot szegmentáció

3. ábra Többváltozós mintaelemzés

4. ábra. Gamma aktivitás különbségek

5. ábra. Mikro-állapot potenciál térképek

6. ábra. Mikro-állapot szegmentáció eredménye

7. ábra. ROC ábra

1. táblázat. Gépi tanulási vizsgálatok

2. táblázat. Demográfia 1. vizsgálat

3. táblázat. Demográfia 2. vizsgálat

4. táblázat. Gamma válasz és a klinikai jellemzők összefüggései

5. táblázat. Faktor elemzés eredménye

6. táblázat. Gépi tanulás eredménye

3. Bevezetés

Szkizofrénia betegségben több strukturális és funkcionális ideghálózati károsodást is leírtak (1), amely jól jelzi a betegség természetét, miszerint az agy átfogó, több szegmensre kiterjedő, ideghálózati kapcsolatokat érintő deficitjével állunk szemben. A betegség epidemiológiája jelentős – a prevalencia világszerte 1% körül van (2) - diagnózisa jelenleg az ICD-10 („International Classification of Disease”) és a DSM 5 („Diagnosis and Statistical Manual of Mental Disorders”) kritériumrendszere alapján történik. A tünetek között megjelennek pozitív tünetek, - téveszmék, hallucinációk, a magatartás súlyos zavara vagy a beszéd szétesése - és negatív tünetek - pszichomotoros meglassultság, az aktivitás és kezdeményezőkészség csökkenése vagy az érzelmi közöny – (3).

A betegség kialakulásában több tényező is szerepet játszik, melynek magyarázatára genetikai, pszichoszociális és neurodevelopmentális elméletek terjedtek el (4, 5). A betegség neurobiológiai hátterében különböző neurokémiai, strukturális és genetikai eltéréseknek tulajdonítanak szerepet (4). A pathofiziológia elméletek és neurobiológiai eltérések csak részben képesek a tüneteket magyarázni, így a kórképet átfogóan, lefolyását és sokszínű tüneteit egyaránt magyarázó, széles körben elfogadott koncepció egyelőre nem született.

A jelenlegi kutatások meghatározó eleme, hogy olyan biomarkert azonosítsanak agyi képalkotó, genetikai vagy viselkedéses adatokból, amelyek hozzásegítenek a diagnózis pontos felállításához, a megfelelő terápia, a prognózis és a funkcionális életvitel kialakításához. Ezen vizsgálatok két részre oszthatók: 1. A vizsgálat célja, hogy adott pszichopatológiával jellemzett szkizofrén minta és egészséges kontroll csoport között adott modalitástól függő változóban szignifikáns csoport különbséget találjon, mely az adott pszichopatológiai mérőszámmal szignifikáns kapcsolatban van; 2. A gépi tanulási módszerekkel, különböző statisztikai megközelítéseket alkalmazva, olyan modellt állítanak fel, mely az ismert szignifikáns különbséget mutató változókat használva képes döntést hozni a diagnózist illetően vagy becslést adni a betegség kimenetelére, vagy a gyógyszer hatására vonatkozóan.

Az elmúlt években újra előtérbe került a már régen felvetett vélemény, miszerint a szkizofrén betegek összetett klinikai tünetei és kognitív eltérései jobban magyarázhatóak a

funkcionális hálózatok összehangolt működésének zavarával, mint különálló specifikus funkciót ellátó agyi területek eltéréseivel (6, 7). A szkizofrénia „dysconnetion” hipotézise a központi idegrendszer integritásának zavara kapcsán évtizedekkel korábban merült fel először, mely megkülönböztette az anatómiai és a funkcionális diszkonnekciót (psziché dezintegrációja). Neuronok szinkronizált aktivitása nélkülözhetetlen a funkcionális rendszerek összehangolt működéséhez, melynek neurális alapja a gamma oszcillációkon keresztül valósul meg (8). Ezen gamma oszcillációkért a parvalbumin tartalmú GABA interneuronok összehangolt működése felelős, mely erős szabályozást kap NMDA receptorokon keresztül (8). Mind az NMDA receptor, mind a GABA szintézisében résztvevő rendszerek sérülését leírták szkizofrén betegek posztmortem, in-vivo képalkotó és genetikai vizsgálataiban (4).

A gamma oszcilláció noninvazív vizsgálatára az EEG ad lehetőséget különböző feladatspecifikus vagy nyugalmi helyzetben. Korábbi vizsgálatok igazolták, hogy a szenzoros (vizuális és auditoros) ingerlést követő gamma válasz csökkent szkizofrén betegekben egészséges kontroll személyekhez képest (9-21). Továbbá a kognitív feladathelyzetekben mért gamma aktivitás is csökkent szkizofrén betegek esetén (9, 22-28). Nagy energiát fektettek az érzékszervi és kognitív paradigmák vizsgálatára; azonban a nyugalmi állapotban megjelenő gamma aktivitást kevesebben tanulmányozták (29-35). Egy nemrég megjelent publikáció arról számolt be, hogy a nyugalmi helyzetben mért BOLD válasz alapján lehetséges megjósolni a feladat specifikus hálózatok aktivitását az adott személyben, tehát a feladat specifikus és nyugalmi hálózatok között szoros összefüggés van (36). Hipotézisünk, hogy szkizofréniában a nyugalmi gamma aktivitás megváltozott két megállapításra alapoztuk, miszerint szkizofrén betegeknél a gamma oszcillációs tevékenység csökkent feladathelyzetben, és hogy a feladat- és nyugalmi helyzetben aktív hálózatok között összefüggés van.

Az elmúlt 10 évben több, új analitikus módszer került alkalmazásra a nagy elektróda sűrűségű EEG felvételek kiértékelésében (37). Lehmann és munkatársai írták le először nyugalmi EEG felvételben azokat a „kvázi-stabil” potenciál térképeket, amelyek 80-120 ezredmásodpercen keresztül azonos állapotban maradnak, majd egy másik potenciál térképpé alakulnak át (38). Ezeket a potenciál térképeket EEG mikro-állapotoknak (“EEG

microstates”) nevezték el (39), melyek átlagos megjelenési idővel, másodpercenkénti előfordulás számával és százalékos megjelenésével jellemezhetők. Továbbá, ezek a mikro-állapotok funkcionális MRI vizsgálatok alapján a nyugalmi hálózatokkal összefüggésben állnak (40-43). Egy nemrég közölt metaanalízis, közepes és erős hatáserősséggel talált különbséget szkizofrén betegek és egészséges kontroll személyek EEG mikro-állapot fent említett jellemzői között (44).

A dolgozat első részében összegzem a jelenlegi szkizofrénia elméleteket támogató neurbiológiai vizsgálatok eredményeit. A kutatásunk során megismert neurobiológiai eltérések elektrofiziológiai korrelátumait két vizsgálaton keresztül mutatom be, melyek során a korábban említett két elemzési módszert használtam.

Az első vizsgálatom célja a nyugalmi gamma aktivitásban megjelenő eltérések azonosítása szkizofrén betegek és egészséges kontroll személyek között. Nagy denzitású EEG rendszerrel (256 csatorna) végzett vizsgálat lehetőséget adott, hogy régió specifikusan vizsgáljuk, mely területen jelenik meg gamma aktivitás különbség, amelyek a nyugalmi hálózatok működését tükrözhetik. Az elemzést mind a 256 csatornára kiterjesztve pontosabb képet kapunk a regionális eltérésekről. Továbbá, pszichopatológiai és klinikai adatokat használtunk a gamma aktivitás eltérése és a klinikai állapot közötti összefüggések feltárására.

A második vizsgálatom célja az EEG mikro-állapotok jellemzőinek segítségével olyan gépi tanulási modell felépítése, melynek célja a szkizofrén betegek és egészséges kontroll személyek egyén szintű elkülönítése.

A két vizsgálat eltérő módon vizsgálja a nyugalmi állapotban zajló agyi aktivitást. A gamma teljesítmény spektrum az vizsgált időablakban zajló gamma oszcillációk összteljesítményét adja meg. Mivel a gamma sávban bekövetkező amplitúdó növekedés a kérgi hálózatok szinkronizációja során alakul ki és az amplitúdó növekedés a frekvencia teljesítmény spektrummal jellemezhető, így a gamma teljesítmény a kérgi hálózatok szinkron aktivitásának mérőszáma lehet. Az gamma aktivitás eltérése a hálózatok szinkron aktivitásában károsodást jelezhet és számos funkciót érinthet. Az EEG mikro-állapotokat számos agyi hálózattal összefüggésbe hozták. Valószínű, hogy a mikro-állapotok potenciál eloszlása az egy időben zajló, több hálózatot vagy hálózati egységet érintő szinkron aktivitás

eredménye. A mikro-állapotokat leíró jellemzők ezen hálózati struktúrák mérőszámai, és változásuk a rendszer károsodott működésére utal. Összefoglalva, mindkét elemzés az agyi hálózatok aktivitásában bekövetkező változások indirekt vizsgálatára szolgál.

4. Irodalmi áttekintés

4.1 Szkizofrénia

A szkizofrénia súlyos mentális betegség, mely az elmeműködés súlyos zavarával jár és életen át tartó lefolyású. A pszichés működés zavara kiterjed az észlelés, gondolkodás, motiváció, valóságérzékelés, érzelmi élet, valamint a magatartás számos részére, így a munkahelyi és szociális működések zavaraira is (3).

A betegség prevalenciája 1% körül van, az incidencia 0.22‰, amely világszerte hasonló (2). A betegség megjelenése fiatal korra tehető, az első pszichotikus tünetek 20-40%-ban 20 éves kor előtt kezdődnek. Nemi különbség, hogy férfiakban korábban 15-25 éves korban jelentkezik, míg nőknél 25-35 éves kor a jellemző (45, 46). A szkizofrén betegek halálozási okai között jelentős szerepet játszik a szuicidum. Az után követéses vizsgálatok alapján a betegek 10%-a öngyilkosság következtében hal meg (47). Az egyéb szomatikus betegségek miatt a várható élettartam csökkent (48). A betegség tünetei a pszichés működés szinte minden területét érintik: az észlelés zavarai közül a hallucinációk, a gondolkodás tartalmi (téveszmék) és alaki zavarai (fellazult asszociációk, inkoherencia) észlelhetők (3). Az érzelmi élet elszegényedése, megváltozása (ambivalencia, anhedonia), az akarati élet, motiváció megváltozása (abulia, apátia), a magatartás zavarai (dezorganizáció, katatónia), a valóságérzékelés, ítélőképesség megváltozása szintén jellegzetes megnyilvánulásai a kórképnek (3). Pozitív tünetek közé tartoznak a téveszmék, érzékcsalódások. Továbbá dezorganizált tünetek jelennek meg, úgymint a gondolkodás alaki zavara, dezorganizált beszéd, magatartás és figyelem. A negatív tünetek közé tartozik a tompult, beszűkült érzelmi élet, a gondolkodás és beszéd produktivitásának csökkenése, valamint anhedonia és indítékszegénység. A szkizofrénia bármely fázisában előfordulhat depresszív tünettan. Gyakran nehéz elkülöníteni a negatív tünetektől, számos tekintetben átfedéseket is mutat. Különösen a magas szuicid rizikó miatt fontos ennek felismerése.

A betegség hosszantartó, kimenetele változó. Az esetek 10-15%-ban nem jelentkezik további pszichotikus epizód, míg egy másik 10-15%-ban hosszan fennálló, krónikusan pszichotikus állapotban marad a páciens (49). Az esetek legnagyobb hányadában egész életen át tartó

többszöri exacerbációval és remisszióval kell számolni, melyet antipszichotikus kezeléssel és egyéb, a szociális készségeket, kognitív funkciókat fejlesztő terápiákkal lehet mérsékelni.

A szkizofrénia etiológiája jelenleg nem ismert, számos teória áll rendelkezésünkre (genetikai, pszichoszociális és neurodevelopmentális), melyek egyre specifikusabb megközelítéseket jelentenek (**1. ábra**). A populációgenetika egyértelmű bizonyítékot talált a betegség genetikai heritabilitására vonatkozóan. Az adoptációs vizsgálatok során felismerték, hogy a betegség kialakulására a családi és szociális környezet kisebb hatással van, mint a genetikai háttér (5). A molekuláris genetikai vizsgálatok 100 feletti génszakaszban azonosítottak eltérést (50). Jelenlegi genetikai elméletek alapján a kis hatású, de gyakori és a nagy hatású, azonban ritka genetikai variánsok együttes hatása járul hozzá a szkizofrénia kialakulásához (51). A ritka variánsok felderítésére az újgenerációs exom szekvenálási módszerek és az epigenetikai vizsgálatok adnak lehetőséget (5). Ezt egészítik ki az elmúlt évek gén-környezet interakcióval kapcsolatos megfigyelései, melyek a környezet (családi, szociális, ételek, toxinok) génkifejeződésre gyakorolt hatását azonosították szkizofréniában.

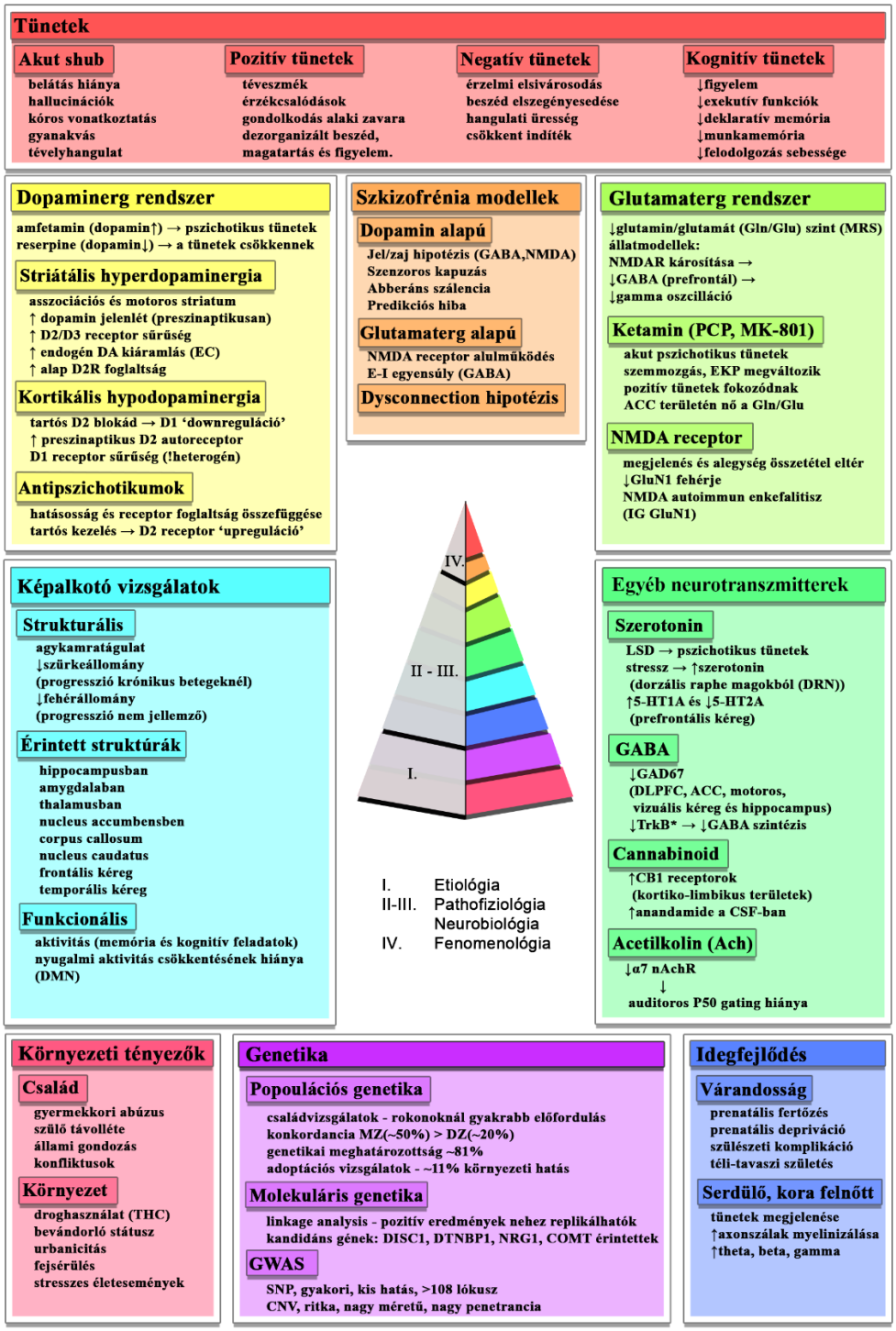
A pszichoszociális tényezők közül az alacsonyabb szociális helyzet, a városi környezet és a bevándorló státusz magasabb kockázattal jár (52-54). Több kockázati tényező is felmerül a szociális élettel összefüggésben, ami a családban megjelenő torzult szociális interakciós minták, negatív attitűdök és környezeti stresszek formájában jelenik meg (52). Gyakrabban alakul ki a megbetegedés egyedülálló szülő vagy az apa magasabb életkora esetén (55). Szkizofrénia kialakulásában a drogfogyasztás szerepét is felvetették, különösen a serdülőkorban kezdett, rendszeres cannabis fogyasztással találtak összefüggést (56).

A neurodevelopmentális elméletekhez kötődik, hogy az intrauterin életben, feltehetően az első két trimeszterben a megváltozott génexpresszió, vírusinfekció, hipoxiás vagy neurotoxikus hatás következtében nem alakul ki a normális citoarchitechtúra és szinaptikus kapcsolatrendszer. Számos vizsgálat (57-61), de nem mindegyik (62-64) talált összefüggést az obsztetrikus komplikációkkal, mint magzati hipoxiás agykárosodás, terhesség alatti vírusinfekció, első trimeszter alatti anyai éhezés, anyai preeklampszia, anémia, diabetes. A korán induló szkizofrénia gyakran társul születéskori komplikációkkal (65). Téli-kora tavaszi időszakban történt születés gyakrabban fordul elő szkizofréniában megbetegedettek körében (66). Tovább erősíti a neurodevelopmentális elméleteket, hogy a serdülőkor idején zajló

idegfejlődési folyamatok, mint például mielinizáció vagy “pruning” sérülést szenvedhetnek szkizofréniában és ez az időszak közel áll az első pszichotikus epizódok megjelenéséhez.

A szkizofrénia neurobiológiai háttere összetett. A klórpromazin felfedezését követően megszülető dopamin elmélet elterjedése után további neurotranszmitter rendszerek szerepére, valamint strukturális és genetikai eltérésekre is fény derült. Ezekre a megfigyelésre alapozva új elméletek alakultak ki, melyek a szkizofrénia neurobiológiai és pszichofiziológiai hátterét próbálják magyarázni.

Az egyes neurotranszmittereket érintő vizsgálatokat igyekszem egységes formában végig követni, azokkal a vizsgálatokkal kezdve mely a szerepük felvetéséhez vezetett. Ezt követően a posztmortem neurokémiai vizsgálatok képalkotó eljárások és állatmodellekből származó eredményeket foglalom össze. Végül az egyes neurotranszmitterekhez köthető szkizofrénia modelleket ismertetem, melyek a neurobiológiai eltérések és a tünetek közötti kapcsolatot igyekeznek magyarázni/értelmezni. A strukturális és genetikai eltéréseket külön fejezetben tárgyalom. Az elektrofiziológiai vizsgálatokat egy fejezetben, 3 csoportra szűkítve (kiváltott válasz, frekvencia spektrum és mikro-állapot szegmentáció) mutatom be.



1. Ábra – Az irodalmi áttekintés során összefoglalt vizsgálatok eredményeit 8 kategóriába sorolva, egy-egy színkóddal ellátott panelen soroltuk fel. Az ábra közepén elhelyezkedő piramis különböző szinteket, úgymint az etiológia, pathofiziológia, neurobiológia, fenomenológia és az ehhez kapcsolódó azonosított eltérések színkódját jelöli.

4.2 Neurotranszmitter rendszerek szkizofréniában

4.2.1 Dopamin elmélet

A szkizofrénia dopamin elmélete több változaton ment keresztül az elmúlt évtizedekben. Két, alapvetően meghatározó bizonyítékból indul ki. Amfetamin és egyes vegyületek, melyek a dopamin extracelluláris koncentrációjának emelkedését okozzák, pszichotikus tüneteket produkálnak egészséges kontroll személyeknél (irodalmi áttekintés (67)). Tovább erősíti ezt a tényt, hogy a rezerpin és alpha-methyl-para-tyrosine, ami csökkenti a dopamin szintet (68) csillapítja a pszichotikus tüneteket (69-72). A másik meghatározó tényező, hogy az antipszichotikus készítmények hatásossága, az adott szer dopamin receptor affinitásával áll pozitív összefüggésben (73-75). Az első időszakban a szkizofrénia dopamin elméletének alapja a dopamin receptorok sűrűségében megjelenő eltérés (76, 77).

A dopamin elmélet további fejlesztésére/bővítésére adott lehetőséget a posztmortem, metabolikus képalkotó vizsgálatok és állatmodellek révén kapott betekintés a kéreg és kéreg alatti területek kapcsolataira. A posztmortem vizsgálatok eredményei alapján a szkizofréniában megjelenő neuropatológiai elváltozások emelkedett striátális dopamin szintet és emelkedett D2 recepor sűrűséget jeleznek (78, 79), de nem érintik a dopamin transzporterek (DAT) mértékét (80).

Az emelkedett dopamin mind a nucleus accumbensben (81), mind a dorzális striátumban megjelent (82). Továbbá, a dopamin szintézisének sebességkorlátozó enzime a tyrozin hidroxiláz szignifikáns emelkedést mutatott a substantia nigra (SN) területén szkizofrén betegekben, ami emelkedett dopamint eredményez a középagyból származó dopamin neuronok striátális terminálisaiban (83). Míg a korai posztmortem vizsgálatok a nucleus accumbens területén is emelkedett tirozin hidroxiláz aktivitást és dopamin receptor sűrűséget írtak le (78, 83), későbbi vizsgálatok ezt cáfolták (84-86).

A dopamin receptorok in vitro modellekben dimerizált vagy heteromerizált formában jelennek meg. Szkizofrén betegekben 278%-ban emelkedett a D2 dimerizált formájának előfordulása, míg a monomer forma 69%-ra csökkent egészséges személyekhez képest (87). Továbbá, egy kis elemszámú vizsgálat D1-D2 heteromerek emelkedett mennyiségét írta le a globus pallidum területén szkizofrén betegekben (88). A D2 receptor elváltozásait

alátámasztja a DRD2 gén és a szkizofrénia közötti kapcsolat (89). Egy 176 posztmortem szkizofrén mintát felölelő vizsgálat alapján a preszinaptikus D2 autoreceptor emelkedett, míg az elsősorban postsynamptikusan elhelyezkedő változata csökkent a dorsolateralis prefrontális kéregben egészséges személyekhez képest (90).

A posztmortem vizsgálatok hasznos eredményekkel szolgáltak a szkizofrénia dopamin hipotézisének formálásában, azonban potenciális limitációjuk, hogy a gyógyszeres terápia ismeretlen mértékben járul hozzá a posztmortem látható pre- és posztszinaptikus elváltozásokhoz. Egy másik nehézséget jelent a dopamin eltérések, valamint a tünetek vagy a betegség kialakulása közötti kapcsolat magyarázata. Ezen kérdések megválaszolására az iv-vivo neurokémiai képalkotó vizsgálatok nyújthatnak segítséget.

Positron Emissziós Tomográfia (PET) és az Egy-Foton Emissziós Számítógépes Tomográfia (SPECT) képalkotó eljárások lehetővé teszik az in vivo dopaminerg aktivitás számos aspektusának mérését, úgymint a dopamin szintézis, az adott ingerre történő dopamin felszabadulás mértéke, a posztszinaptikus dopamin receptorok elérhetősége vagy a dopamin transzporterek kapacitása (91). Az első vizsgálatok a dopamin D2 receptorok és az antipszichotikus gyógyszerek közötti kapcsolatot vizsgálták (SPECT: (92-94) és PET: (95-97). Elsősorban bizonyítást nyert, hogy az antipszichotikus gyógyszerek átjutnak a vér-agy gáton. Másodsorban a klinikailag hatásos dózis szintnél a D2/3 receptorokat blokkolják, továbbá a D2 receptorok kihasználtsága és a klinikai válasz között összefüggés van. Azonban a D2 receptor kihasználtság, a klinikai válasz és mellékhatások közötti összefüggés nem lineáris (lásd irodalmi áttekintés (98)). Kapur és munkatársai megállapították, hogy a D2 receptor 65%-os kihasználtsága a választóvonal a gyógyszerre reagálók és nem reagálók között. Azok, akik a gyógyszerre jól reagáltak a D2 receptor kihasználtság 80%-ban a küszöbérték felett volt, míg a gyógyszerre nem reagálok 67%-nál a küszöbértéki alatti kihasználtsági szintet találtak (99).

A D2 receptor megjelenési sűrűségének mértéke szerepet játszhat szkizofréniában. Az első vizsgálatok emelkedett D2 receptor sűrűséget jeleztek a striátális területen, azonban későbbi vizsgálatoknak ezt nem sikerült teljes értékűen igazolniuk. A metaanalízisek alacsony hatáserősséggel ugyan, de enyhén emelkedett D2 receptor sűrűséget sejtetnek szkizofréniában (100, 101). Tovább árnyalja a képet, hogy a hosszú távú antipszichotikus

kezelésen átesett betegeknél megnövekedett D2 receptor elérhetőséget mértek (102), amely egybecseng az antipszichotikus kezeléshez társított D2 receptorok „upregulációjával”. Mivel a D2 receptorokhoz használt radioligand a D3 receptorokhoz is kapcsolódik, így hozzájárulhatnak a kapott eredmények heterogenitásához, bár a D3 receptor eltéréseit szkizofréniában nem sikerült igazolni. A striátális terület specifikus lehet a D2/D3 receptorok fokozott megjelenését illetően, mivel extrastriátális területeken nemhogy emelkedést nem azonosítottak, de csökkent D2/D3 receptor sűrűséget találtak a thalamus és az anterior cinguláris területeken (103-106), azonban utóbbi vizsgálatok metaanalízise statisztikailag nem szignifikáns eredményre jutott.

A D1 receptorok sűrűségéről szóló vizsgálatok heterogén eredményeket mutatnak. Három vizsgálat három különböző eredményre jutott. Okubo és munkatársai csökkent D1 receptor előfordulásról számoltak be (107), egy nem talált különbséget a kontroll csoporthoz képest (108), egy vizsgálat pedig, mely radioligand molekulát használt, emelkedett D1 receptor sűrűséget azonosított (103). További vizsgálatokhoz specifikusabb radioligandok használata válik szükségessé.

A PET vizsgálat lehetőséget nyújt a dopamin in vivo mennyiségi mérésére. Számos képalkotó vizsgálat bizonyította, hogy szkizofrén betegekben fokozott dopamin szintézis van jelen, ezáltal a preszinamptikus terminálisokban megnövekszik a dopamin mennyisége (100, 109-112) és inger hatására fokozott felszabadulással jár (113-115).

A korai PET és SPECT vizsgálatok csökkent téri felbontóképességük miatt nem voltak alkalmasak a striátális dopamin fokozott megjelenésének pontos, a striátum funkcionális felosztásának megfelelő régiókban való meghatározására. Azonban, az utóbbi időben elérhetővé vált nagyobb felbontóképességű PET lehetővé teszi ezt. Ezen vizsgálatok metaanalízise közepes és magas hatáserősséggel világított rá arra, hogy a striátumban megjelenő fokozott dopamin az asszociációs és a motoros striátumot érinti (Hedges’ $g = 0.73$, $g = 0.54$), míg a korábban felelősnek tartott limbikus striátum területén a dopamin fokozott jelenléte nem volt kimutatható (116-120).

Számos vizsgálat fokozott DA kiáramlást írt le amfetamin hatására szkizofrén betegekben egészséges kontroll személyekhez képest (109-111, 113). Végezetül a fokozott dopamin

szintézis következtében feltételezhetjük, hogy az endogén dopamin kiáramlás is fokozott pszichotikus állapotban (121). Egy SPECT vizsgálat a dopamin szintek kiürítésével arra a következtetésre jutott, hogy szkizofréniában emelkedett az alap D2 receptor foglaltság (122).

A pszichózisra klinikailag magas kockázatú személyek preszinaptikus dopamin szintje szintén magasabb egészséges kontroll személyekhez képest az asszociatív striátum területén. A pszichózis megjelenése a dopamin szintézis emelkedésével kapcsolatban áll a striátum hátsó (funkcionálisan leginkább a szenzori-motoriumhoz tartozó) területén, míg a limbikus striátumban nem találtak különbség (123).

A posztmortem vizsgálatok eredményeivel analóg módon a DAT mennyiségének képalkotó vizsgálataiból származó metaanalízis az adatok heterogenitását figyelembe véve hasonló megállapításra jutott, miszerint a DAT transzporterek nem járulnak hozzá a szkizofréniában megjelenő dopaminerg rendszer eltéréseihez (124, 125).

Az előbbiekben részletezett, szkizofréniában megjelenő károsodott dopamin jelátvitelt számos betegségmodell próbálta a tünetekhez kapcsolni, melyek közül négy kategóriát emelhetünk ki. Úgymint csökkent jel-zaj arány (Signal-to-Noise ratio, SNR), nem megfelelő szenzoros kapuzás (Sensory Gating), aberráns száliencia - kóros fontosság elmélet (Aberrant Salience) és károsodott jutalom predikciós hiba (Prediction Error, PE). A modellek részletes leírására jelen értekezés terjedelmi keretében nem lehetséges, így csak a főbb jellemzőket emelném ki.

A csökkent jel-zaj arány modell alapja, hogy a prefrontális kéregben megjelenő hypodopaminergia alacsony jel-zaj arányt okoz és ezen keresztül a kognitív funkciók csökkent működéséhez vezet (126-132). A nem megfelelő szenzoros kapuzás modell azt feltételezi, hogy az agy az információ munkamemóriába jutása során egy szűrőn keresztül szétválasztja a jelentőséggel bíró és jelentéktelen ingereket, melynek során előbbihez szimultán fázikus DA tüzelések jelennek meg, míg utóbbi során tonikus DA jelátvitel zajlik (133). Mivel szkizofréniában károsodott a DA jelátvitel, a jelentőséggel bíró és jelentéktelen ingerek szétválasztásának hiánya károsodott információfeldolgozáshoz és a figyelem fenntartásának károsodásához vezet.

Míg az előbbi modellek a prefrontálisan hypodopaminergiát, mint a dopamin rendszer zavarát vették alapul, addig az aberráns száliencia hipotézis a striátálisan megnövekedett dopamin felszabadulással magyarázza a betegség tüneteit. A dopamin szerepet játszik az ingerekhez társított jutalmi információ átvitelében és így a viselkedés irányításában (134). A DA jelátvitel károsodásának következtében, szkizofréniában az ártalmatlan ingereknek tulajdonított jelentőség megnő, így az aberráns száliencia szerepet játszhat a téveszmék és hallucinációk kialakulásában (135-138).

A Bayesian agy elmélete szerint az agy hipotéziseket gyárt a korábbi (emlékek, tapasztalatok) és a beérkező szenzoros információk folyamatos összevetése alapján (139). Az agy a felülről származó predikciók és az alacsonyabb szintekre beérkezett szenzoros információk reprezentációjának összehasonlítása során megjelenő eltérés esetén predikciós hibát jelez, mely a felszíni piramissejtek aktivitásához kapcsolható (140). Az eltérést jelző szignál ezt követően visszacsatolásra kerül a magasabb reprezentációk felülírása céljából, mely pedig a mélyebb piramissejtek aktivitásával függ össze. A rendszer szinaptikus szinten az NMDA receptorok, valamint D1 receptorok aktiválódásán keresztül valósul meg, melyek érintettsége szkizofréniában ismert. Ezek alapján a hibás összevetés rossz korrekciót eredményez így az észlelés, és arra épülő egyéb kognitív folyamatok károsodását okozza (141).

4.2.2 Glutamaterg rendszer

A glutamaterg rendszer NMDA receptorai, ligandkötött ioncsatornákon keresztül fontos részét képezik az excitátoros aktivitás, a neurotranszmisszio, a szinaptikus plaszticitás és az excitotoxicitás mértékének (142, 143). Fontos farmakológiai, genetikai és biokémiai bizonyítékok támogatják, hogy az NMDA receptor hipofunkciója hozzájárul a szkizofrénia kialakulásához.

Az NMDA receptorok diszfunkciójának potenciális szerepét vetette fel, hogy a nem-kompetitív NMDA receptor antagonisták, mint például fenciklidin (PCP), ketamin vagy dizocilpine (MK-801) akut pszichotikus tünetek megjelenéséhez vezetnek (144-146). Egészséges kontroll személyeknél, alacsony dózisú ketamin beadása szkizofréniában megjelenő fiziológiai elváltozásokat okozott, mint például eltérő kiváltott válasz potenciál

(EKP) (147), szemmozgásban megjelenő eltérések (148) vagy fokozott szubkortikális dopamin válasz (149). Továbbá ketamin adására klinikailag stabil szkizofrén páciensek érzékenyebben reagáltak, pozitív tünetek jelentek meg (150).

Posztmortem vizsgálatok az NMDAR-ok kifejeződésének eltéréseit írták le. Habár az adatok nem teljesen konzisztensek, megállapítható, hogy szkizofrén betegeknél a frontális kortikális, thalamikus és temporális régiók területén az NMDA receptorok megjelenése és alegység összetétele eltérő egészséges személyekhez képest (121). Az NMDA receptor két alegységből épül fel, melyek közül a NR1 a GluN1 fehérjéből áll, míg az NR2 a GluN2A-D fehérjékből. Egy nemrég megjelent metaanalízis alapján a GluN1 fehérje és átírásában résztvevő mRNS expressziója csökkent szkizofrén betegek prefrontális kérgében (151, 152). További néhány vizsgálat igazolta a GluN1 fehérje csökkent jelenlétét a gyrus dentatusban (153-155). Az NMDA receptort alkotó GluN1 érintettsége mellett szól, hogy NMDAR autoimmun enkefalitisz, ami szkizofréniához hasonlító tüneteket produkál, a GluN1 alegység elleni antitestekhez (IG GluN1) kapcsolt (156).

Az in vivo mágneses rezonancia spektroszkópia (MRS) egy olyan képalkotó eljárás, mellyel egyes molekulák előfordulását lehet követni. Szkizofrén betegek elülső cinguláris kérgében a glutamin/glutamát (Gln/Glu) szint összefüggésben állt a pozitív tünetekkel (157). Ketamin hatására egészséges kontroll személyekben az ACC területén emelkedő Gln/Glu szint összefüggésben állt a megjelenő pszichotikus tünetek mértékével ($r = 0.72$) (158). Továbbá, egészséges személyekkel ellentétben a Gln/Glu szint szkizofrén betegekben az életkorral nőtt (157). A Gln/Glu szint szkizofrén hozzátartozók, első pszichotikus betegek és pszichózisra magas klinikai kockázatú egyénekben is emelkedett volt, ami 4 hete tartó terápiát követően normalizálódott (159, 160).

Az NMDA receptor hipofunkcióját szkizofrénia állatmodellek kialakításához is felhasználták. Az első modell Olney és Farber nevéhez köthető, akik korai életkorban NMDAR antagonisták adásával, szkizofréniában látottakhoz hasonló, hosszú távú viselkedéses és neuroanatómiai károsodást idéztek elő (161), ezzel segítve a neurodevelopmentális károsodások vizsgálati lehetőségét. A szérum recimáz (SR) enzim hiánya csökkent D-szerinhez vezet, ami NMDA receptorok alul működésével jár (162). Genetikailag módosított egerekben (SR-/-) az excitátoros idegsejtek dendrit tüskéinek száma

csökken a kéreg és a hippocampus területén, a kortiko-hippocampalis térfogat csökken, az agykamrák kitágulnak és a GABA koncentráció a prefrontális kéreg területén megnövekszik (162-167). Továbbá, a GluN1 alegység hiánya a kortiko-limbikus területek gátló idegsejtjein, a parvalbumin tartalmú gátló idegsejteken vagy az elülső agyi piramis sejteken szkizofréniában megjelenő kognitív, szociális és elektrofiziológia (gamma oszcilláció) elváltozásokhoz vezetett (168-170).

Számos neuronális hálózat hipotézis létezik arra vonatkozóan, hogy a csökkent NMDAR aktivitás hogyan járul hozzá a szkizofrénia tüneteihez. Kérgi hálózatok közötti szinkronizáció alapvető komponense a gamma oszcilláció, melynek alapja a glutamaterg és GABAerg rendszer, különösen a gyors tüzelési aktivitással bíró parvalbumin tartalmú GABA neuronok, együttes működése. Az egyik elmélet szerint a kognitív funkciók károsodása a GABA interneuronok NMDA receptorai hipofunkciójának következménye, mivel a kérgi hálózatok közötti szinkron oszcillációk megbomlásához vezet (169, 171). Tovább erősíti ezt a hipotézist, hogy a parvalbumin tartalmú GABA interneuronok csökkenését azonosították szkizofrén betegek dorsolaterális prefrontális kérgi területén, aminek következtében károsodott gamma oszcillációs tevékenység alakul ki (169, 172), ami a munkamemória és figyelmi folyamatok összehangolásának károsodásához vezethet. A GABA neuronok gátló hatásának csökkenése („disinhibition”) a glutamaterg rendszer fokozott aktivitásához vezethet, így a ventrális tegmentális terület (VTA) GABA interneuronjainak túlaktiválását vonja maga után. Ezáltal a VTA-ban a GABAerg interneuronok hatására csökkent a mezokortikális dopamin válasz, hozzájárulva a kognitív és negatív tünetek megjelenéséhez (173).

4.2.3 Egyéb neurotranszmitterek szerepe

A dopaminerg és glutamaterg rendszeren túl számos egyéb neurotranszmitter szerepét felvetették a szkizofrénia patomechanizmusában. A GABAerg rendszer az interneuronokon keresztül a glutamát rendszerrel együtt fontos szerepet játszik az excitátoros-inhibitoros (E-I) egyensúly fenntartásában. Ez az egyensúly a kulcs eleme a neuronális hálózatokban megjelenő szinkronizációk és oszcillációk fenntartásának, melyek elengedhetetlenek az észleléshez, a tanuláshoz és egyéb kognitív funkciókhoz (174). A GABA jelátvitel

károsodása az idegsejtek szinkron működésében változást okozhat (175), ami abnormális gamma oszcillációhoz (176) és kognitív károsodásokhoz vezet (177).

Posztmortem vizsgálatok eredményei a GABA jelátvitel károsodását vetették fel szkizofréniában (174). A GABA-t szintetizáló enzim GAD67 csökkenését írták le számos, kognitív funkciót érintő agyi területen (dorsolateral prefrontális kéreg (DLPFC), anterior cinguláris kéreg (ACC), motoros és vizuális kéreg, hippocampus) (174).

A Tropomyosin receptor kináz B (TrkB) az agyból származó neurotrofikus faktor (BDNF) receptora, melynek csökkent működése szkizofrén betegek dorsolaterális prefrontális kérgének parvalbumin tartalmú GABA neuronjainak csökkent GABA szintéziséhez vezet. Ennek következtében a piramis sejtek periszomatikus gátlásának csökkenése a gamma frekvencia sávban szinkronizált neuronális tüzelések számát csökkenti, ami nélkülözhetetlen a munkamemória megfelelő működéséhez (177). Továbbá az NMDA receptor antagonisták csökkentették a GABA neuronok működését (178), feltehetően a piramis sejteket ért gátlás feloldásával növelik a piramis sejtek tüzelését és akadályozzák a gamma oszcillációk kialakulását (179).

A szerotonin szerepének felvetése az atípusos antipszichotikumok megjelenéséhez köthető. Az újgenerációs antipszichotikumok a dopamin D2 receptor mellett szerotonin receptor (5-HT_{1A} 5-HT_6 5-HT_7) affinitással is rendelkeznek, melyek az extrapiramidális tünetek csökkenésében szerepet játszanak. Ezenkívül az amiszulprid, amely magas affinitással bír a szerotonin 5-HT_7 receptorok iránt, ellensúlyozta a ketamin által kiváltott szociális visszahúzódást patkánymodellekben. Valamint, a 5-HT_7 receptorok antagonizmusa részben felelős az amiszulprid antidepresszáns és prokognitív aktivitásáért (180).

További bizonyíték a lysergic acid diethylamide (LSD) hatásmechanizmusának leírásához és annak szerotoninnal való kapcsolatához köthető (181). Az LSD pszichotikus hatásainak, valamint például a riszperidon és klozapin - amelyek dopamin-szerotonin receptor ligandumok - antipszichotikus hatásainak vizsgálata tovább ösztönözte ezen neurotranszmitterek közötti kapcsolatok vizsgálatát, mint potenciális terápiás szer szkizofréniában (182). A vizsgálatok azt sugallják, hogy stressz eredményeként a hátsó raphe magból (DRN) származó szerotonin túlterhelése zavarhatja a kortikális neuronok aktivitását

szkizofrénia esetén (183). Továbbá szkizofrénia esetén az agykéregben, különösen az elülső cinguláris kéregben (ACC) és a dorsolateralis elülső lebenyben (DLFL) tartós, kiterjedt stresszből származó szerotonerg túlterhelés lehet ennek a rendellenességnek egyik fő oka (184). A szerotonin (5-HT) receptor altípusai az 5-HT1A és 5-HT2A, fontos szerepet játszanak az emócióban és a kognicióban. Szkizofréniában, a prefrontális kéreg területén az előbbit illetően emelkedést, míg az utóbbi csökkenését tapasztalták (185). Ezek a receptorok főleg a prefrontális kéreg piramis sejtein találhatóak és az NMDA receptorok aktivitását szabályozzák (186).

Preklinikai és klinikai vizsgálatok alapján a kortikális és hippocampalis területen csökkent a nikotin α7 receptorok sűrűsége, ami összefüggésben áll az ismételt auditoros kiváltott válasz (egymást követően rövid időkülönbséggel bemutatott ingerpárok, melyek során az ismétlődő inger feldolgozásához kapcsolódó agyi folyamatok vizsgálhatók) P50 komponensének hiányzó csökkenésével (187). A nikotinos α7 receptor a kognicióban részt vevő struktúrákban, mint például a kéregben vagy a hippocampusban található (188). Így az α7 receptort érintő károsodások szerepet játszhatnak a szkizofréniában megjelenő kognitív deficitben és előre jelezhetik a pszichotikus tüneteket, valamint a mindennapi funkcionálásban bekövetkező változás kimenetelét (188).

Az endocannabinoid rendszer szerepét a szkizofrén betegekben mért emelkedett cannabinoid CB1 receptorok (kortiko-limbikus területeken) és az emelkedett anandamide (CB1 receptorokon ható vegyület) szintje a cerebrospinális folyadékban (CSF) vetette fel (189). Továbbá, egy epidemiológiai követéses vizsgálatban (Dunedin, ÚjZéland) a Catechol-O-methyltransferase (COMT), melynek fontos szerepe van a prefrontális dopamin anyagcserében, és a cannabis fogyasztás közötti összefüggést vizsgálták. A 158-as kodonban megjelenő valin (Val) - metionin (Met) csere (Val158Met), tehát a Val/Val genotípust hordozó és cannabist használó egyének 13%-ában fejlődött ki szkizofreniform zavar (190).

4.3 Strukturális és funkcionális elváltozások

Strukturális MRI vizsgálatok egybehangzó eredményei támasztják alá, hogy szkizofrén betegekben csökkent a kérgi és kéreg alatti szürkeállomány. A posztmortem vizsgálatok alapján ez a csökkenés nem a sejttesteket érinti, hanem a dendritek és a szinaptikus kapcsolódások számát (191). Egy nagy elemszámú vizsgálat, 2028 szkizofrén beteg és 2540 egészséges kontroll személy bevonásával számos területet érintő károsodást rangsorolt a hatáserősség alapján. Méretcsökkenést azonosítottak a hippocampusban, amygdalaban, thalamusban, a nucleus accumbensben és a corpus callosum területén, míg a pallidum és a laterális agykamrák területén méretnövekedést tapasztaltak (192). A putament és a pallidumot érintő elváltozások összefüggésben álltak a betegség időtartamával. A keresztmetszeti vizsgálatok azonban nem nyújtanak információt, hogy a betegséget megelőző időszak, illetve arról, hogy a betegség progressziója miként befolyásolja a látott anatómiai abnormalitásokat és milyen összefüggésben állnak a betegséggel.

Longitudinális vizsgálatok egy sora a betegséget megelőző, első pszichotikus epizódon átesett, a szkizofrénia korai állapotát vizsgálta, míg egy másik részük krónikus szkizofrén betegekben zajló változásokat követte. A pszichózis kialakulására kockázattal bíró személyek közül, azokban akik pszichózison estek át fokozott szürkeállomány csökkenés volt kimutatható azokhoz képest, akik nem estek át pszichózison (193). A superior temporális kérgi állomány és az inferior frontális kérgi állomány csökkenése előre jelezte a pszichózisba való átfordulás valószínűségét (193).

Az első pszichotikus epizódon átesett betegek (FEP) utánkövetéses strukturális változásairól nyert adatok nem egybehangzóak. A vizsgálatok egy része a szürkeállomány csökkenését írta le a prefrontális, inferior frontális, superior temporális és thalamikus régiókban (194, 195). Ez a csökkenés nem a kéreg vékonyodásából, hanem a felszín csökkenéséből származott (196). Vizsgálatok egy része a kognitív és klinikai változókkal is összefüggést talált (197-200). További vizsgálatok nem találtak progresszív elváltozást a vizsgálati idő alatt (201, 202).

Krónikus szkizofrén betegek longitudinális vizsgálatai a szürkeállomány progresszív csökkenést írtak le, melyek kiterjedt frontális és temporális kérgi területeken, a thalamus, a

nucleus caudatus, az insula, az agykamrák körülötti területeken, a putamenben és a cinguláris kéregben jelentek meg (203-206). A vizsgálatok egy részében az életkor, a tünetek súlyossága, funkcionálás szintje vagy a kognitív funkciók károsodása kapcsolatban állt a strukturális elváltozás mértékével. Továbbá, a rossz kimenetelű prognózis összefüggésben állt a putamenben bekövetkezett elváltozással (207). A vizsgálatok egy másik része azonban nem talált progresszív strukturális változást (208-210). Kiemelendő, hogy egy 10 éves utánkövetéses vizsgálat nem talált összefüggést a klinikai és kognitív tünetek, valamint a strukturális elváltozások között (206).

A szkizofrénia tüneteit magyarázó elméletek egyre inkább arra mutatnak, hogy nem egyes régiókhoz kapcsolt funkciók károsodása okozza a tüneteket, hanem az agyi hálózatok közötti koordináció sérülése. Az agyi hálózatok közötti kapcsolatok károsodására utalnak a fehérállományt érintő strukturális elváltozások. Egyre több vizsgálat a fehérállomány csökkenését és strukturális abnormalitását találta szkizofrén betegekben (193). A strukturális elváltozások neurodevelopmentális elméletekkel magyarázhatók, miszerint a serdülő és fiatal felnőtt korban zajló pruning (szinapszisok megszűnése), gátló agyi „áramkörök” és a piramis sejtek dendritfáinak további növekedése (fokozott gátló bemenet) sérül szkizofréniában és az első pszichotikus epizód megjelenése gyakran erre a korra tehető. A „Diffusion Tensor Imaging” (DTI) lehetőséget ad a fehérállomány strukturális vizsgálatára a vízmolekulák neuronon belüli eloszlási mintázata alapján. A „fractional anisotropy” fontos DTI mérőeszköz, ami az vízmolekulák eloszlási mintázatának alakját használva jellemzi az idegi integritást, azaz a mielinizáció mértékét és a fehérállományi kötegek rendezettségét.

Csökkent FA értéket találtak szkizofrén betegekben a távoli agyi területeket összekötő alsó és felső hosszanti idegkötegek (fasciculus longitudinalis inferior és superior), az egymás melletti kérgi területek összekötő kötegek (fasciculus uncinatus), a cinguláris köteg és a hippocampus területén (211). Első pszichotikus epizódon átesett, fiatal szkizofrén személyek vagy krónikus szkizofrén személyek longitudinális vizsgálatai sem írtak le progresszív fehérállomány csökkenést. Sokkal inkább valószínű, hogy a fehérállományban bekövetkezett változások már a betegség tüneteinek megjelenése előtt jelen voltak és sem a betegség, sem a gyógyszeres kezelés nem járul hozzá a károsodáshoz.

A munka- és hosszútávú memóriához köthető fehérállományi kötegek változása látható szkizofrén személyek DTI vizsgálata során (212), ahol az FA mértéke összefüggésben állt a munkamemória teljesítménnyel (212). Strukturális eltéréseken túl funkcionális eltérések is jelen vannak. Funkcionális MRI és PET vizsgálatok károsodott frontális aktivitást találtak a munka- vagy hosszútávú memóriát igénylő feladatokban. Ezek a károsodások nemcsak krónikus szkizofrén betegekben voltak kimutathatók, hanem a pszichózisra klinikailag veszélyeztett személyekben, a prodromális fázisban lévő betegekben és az első pszichotikus betegekben (213). A frontális kérgi területeken megjelenő aktivitás csökkenés összefüggésben lehet a strukturális elváltozásokkal.

A feladatspecifikus aktivitás vizsgálata mellett a nyugalmi állapotban aktív agyi hálózatok vizsgálatára tolódott a fókusz. A funkcionális konnektivitás nyugalmi helyzetben való vizsgálata zavaró tényezők, mint a figyelem vagy a feladat teljesítés nélkül segít megérteni az agyi régiók közötti kapcsolatokat. A leginkább ismert nyugalmi hálózat, a „Default Mode Network" (DMN) magába foglalja a ventromediális prefrontális kérget, a posterior cinguláris kérget, az anguláris gyrust és inferior parietális lebenyt (214). A DMN vagy másnéven „feladat negatív" hálózat aktivitása negatívan korrelál a feladat teljesítése során aktiválódó hálózatokkal (215). Egészséges személyek esetén kognitív feladat teljesítése során a DMN hálózat aktivitásának nagyobb mértékű csökkenése jobb teljesítményt eredményezett, és nagyobb aktivitással és funkcionális kapcsoltsággal járt (215). Szkizofrén betegek esetén azonban kevésbé csökkent a DMN aktivitása (216), ami magyarázhatja gyengébb teljesítményüket, a megváltozott aktivitást és funkcionális kapcsoltságot.

4.4 Genetikai vizsgálatok

A szkizofrénia genetikai hátterét a 20-ik század elején végzett családvizsgálatok alapozták meg, miszerint a szkizofrénia gyakrabban fordult elő szkizofrén beteg rokonai esetén, mint az átlag populációban (217). Az ikervizsgálatok alapján a konkordancia mértéke (az ikerpár mindkét tagja szkizofrénia megbetegedésben szenved) magasabb monozigóta ikrek (MZ) esetén, szemben dizigóta ikrekkel (DZ) (218, 219). Európai ikervizsgálatok (1963-1987) MZ esetén 48% konkordanciát jeleznek, míg DZ esetén 17% (5, 220). Egy Japánban végzett vizsgálat alapján a konkordancia 41-65% MZ esetén és 0-28% DZ esetén (221). Az ikervizsgálatokat adoptációs vizsgálatokkal egészítették ki, így a genetikai meghatározottság mellett a szociális környezet hatásainak vizsgálatára is lehetőség nyílt. Egy metaanalízis alapján a szkizofrénia genetikai meghatározottsága 81% (95% CI, 73-90%), továbbá a hasonló környezeti hatások mértékét 11%-ra (95% CI, 3-19%) becsülték (222). Adoptációs vizsgálatok alapján elmondható, hogy a környezet hatása kisebb, még rosszabb körülmények között élő vagy negatív szociális mintákkal rendelkező családokba kerülés esetén is, mint a genetikai prediszpozíció.

A szkizofrénia poligénes öröklését már 1973-ban is felvetették (223), azonban vizsgálatát csak a molekuláris genetika tette lehetővé. A Human Genome Project célkitűzése, az emberi DNS 3 milliárd bázispárjának felderítése és génekhez kapcsolása nagy reményekkel kecsegtetett (mint sok más betegség esetében) a szkizofrénia etiológiájának megismerésére.

Az első molekuláris genetikai vizsgálatok alapja a “linkage analysis”, miszerint bizonyos genetikai jelzők („genetic markers”), amik egy kromoszómán egymáshoz közel eső szakaszon kódolódnak együtt öröklődnek. Számos vizsgálat jelzett eltéréseket, azonban sokszor nehezen sikerült megismételni a pozitív eredményeket (224). Metaanalízisek alapján (225-227) elmondható, hogy több kromoszóma régióban szkizofréniára fogékony genetikai lókusz található és nem egy-egy lókusz hordoz rizikót önmagában, hanem a különböző lókuszokban megjelenő eltérések variánsai. Egyértelművé vált, hogy a “linkage analysis” statisztikai ereje csak elérhetetlenül magas elemszám mellett lenne megfelelő mértékű.

A molekuláris genetika második hulláma a kandidáns gének vizsgálata, ahol valamilyen korábbi ismeretre alapozva kiválasztunk adott gént vagy géneket és annak variabilitását

teszteljük. A kiválasztás lehet a pozíció szerint (például linkage vizsgálatok) vagy funkcióra alapozva (például a dopamin vagy szerotonin neurotranszmisszióban szerepet játszó fehérjéket kódoló gének). Napjainkra több mint 1000 kandidáns gén (bővebben: http://www.szgene.org) vizsgálata megtörtént, azonban az eredmények kiábrándítóak (228). A leggyakrabban említett kandidáns gének a DISC1, DTNBP1, NRG1 vagy COMT, de fehérje termékük potenciális pathofiziológia szerepe kérdéses.

A teljesgenom asszociációs vizsgálatok (genome-wide association study, GWAS) során nem a priori módon kiválasztott kandidáns géneket vizsgálnak, hanem az egész genomra kiterjedően akár több millió egypontos nukleotid-polimorfizmus (SNP) megjelenését hasonlítják össze. Az egy nukleotid cseréjét érintő genetikai variáció, akkor tekinthető SNP-nek, ha a populáció minimum 1%-ban jelen van. A „Psychiatric Genomics Consortium" által publikált GWAS vizsgálatban 36,989 szkizofrén beteget és 113,075 egészséges kontrol személyt elemeztek. Összesen 108 genetikai lókusz érintettségét írták le, a korábban azonosított kandidáns géneken túl további 83 új gén volt érintett (50). Ígéretes, hogy az azonosított génszakaszok a szkizofrénia etio-patogenetikájával összekapcsolható: NRG1 (neuroregulin 1), DTNBP1 (dysbindin), DRD1-4 (dopamin receptorok D1-D4), DISC1 (szkizofréniában sérült 1-es fehérjét kódoló gén), (COMT (katekol-O-metil-transzferáz), GRM3 (metabotróp glutamát receptor) és glutamaterg jelátvitelben szerepet játszó gének (GRIN2A, SRR, CLCN3, és GRIA1) (5, 50, 51, 229). A szkizofrénia hátterének megismerésére irányuló kutatások során számos gént, illetve a géneknek egy vagy több variánsát is összefüggésbe hozták már a betegséggel, és nem csak a kórkép etiológiájával, hanem a tüneti képpel is (230). A kandidáns génekkel kapcsolatos vizsgálatok kezdetben ígéretesnek tűntek, de az egyre sokasodó adatok, metaanalízisek eredményei ellentmondásosak (231).

Az SNP-k mellett más genetikai eltérések szerepét is felvetették. A kópiaszám-variáció vagy „copy number variation" (CNV), olyan genetikai variáció, amely a genom egy DNS szegmensének (pár kilobázispártól néhány megabázispárig tartó terjedelem) kiesését vagy duplikációját jelenti a referenciához viszonyítva (5). Ritka, nagyméretű (>100kb) CNV-k eltéréseit azonosították szkizofréniában. Számos CNV egészségesek személyekben is megjelent, de szkizofrén betegekben felülreprezentáltan volt jelen. Egyedüli CNV, ami csak

szkizofréniában jelent meg a 22q11.21 deléció, ami ismerten szkizofrénia rizikó faktor. Összességében a GWAS vizsgálatok rávilágítottak, hogy számos gyakori, kis rizikóval bíró SNP és néhány ritka, nagy rizikóval bíró SNP és CNV együttes hatása áll kapcsolatban a szkizofrénia kialakulásával.

A ritka variánsok további kutatására a molekuláris genetika új generációs exom szekvenálási módszere nyújt lehetőséget. Az exonok a DNS körülbelül 1%-kát alkotják, a gén által termelt fehérje részegységeit kódolják és variánsai feltételezhetően súlyosabb következménnyel járnak A szkizofréniában azonosított pozitív eredmények (51) ismétlése szükséges a statisztikai erő fokozása mellett. Egy másik kutatási terület az epigenetika, ahol olyan módosulásokat azonosítottak és hoztak összefüggésbe szkizofréniával amik a DNS nukleotid sorrendjét nem érintik, de a kovalens kötések, DNS metiláció és hiszton módosulásokon (acetiláció, metiláció) keresztül hatással vannak az adott génszakasz fehérjetermékeire (232). Hasonlóképpen, további vizsgálatok szükségesek az eredmények megerősítésére.

4.5 Elektrofiziológiai vizsgálatok

Számos elektrofiziológiai vizsgálat eltérő aktivációs mintázatot írt le szkizofrén betegekben egészséges kontroll személyekhez képest. Ezen vizsgálatok szenzoros feldolgozást és kognitív funkciókat vizsgáló paradigmákat, valamint nyugalmi helyzetben csukott szemmel rögzített EEG felvételeket használtak. A feladathelyzetben rögzített vizsgálatok előnye, hogy specifikus funkciót vizsgál, ami valamely kognitív deficittel vagy pszichopatológiai tünettel kapcsolatba hozható. Az ígéretes eredmények ellenére a vizsgálati paradigmák különbözősége nehezíti elterjedt, standardizált paradigmák elkészítését, melyek a klinikumban is használhatók lennének. Ezzel szemben a nyugalmi EEG vizsgálatok előnye, hogy kevesebb megterheléssel jár a páciens számára, kivitelezése egyszerűbb, lehetővé teszi standardizálható felvételi és elemzési módszertan leírását.

Jelen fejezetben a szkizofréniában azonosított EEG biomarkereket mutatom be, kiváltott válasz, frekvencia eltérések és a mikro-állapot szegmentáció tükrében. A fejezet végén az egyes típusú EEG módszerek hatáserősségeit foglalom össze.

4.5.1 Kiváltott válasz vizsgálatok

Kiterjedt észleléshez és kognitív funkciókhoz kötött kiváltott válasz vizsgálatok zajlanak szkizofrénia biomarker azonosításának reményében. Az összes vizsgálat bemutatása jelen terjedelmi keretek között nem lehetséges, ebben a fejezetben a legmeghatározóbb kiváltott válasz komponens eltéréseket mutatom be.

Az auditoros kiváltott válasz szkizofréniában károsodott, mely sokáig alapját képezte a vizsgálatoknak. Emberben az auditoros kiváltott válasz három szakaszra bontható: egy kezdeti szakaszra (wave I–VI., 0-8 ms), amely a cochlea, a vestibularis magok és az auditoros pályarendszer működését tükrözi; egy középső szakaszra (8-50 ms: P50), ami a thalamus auditoros magjaiban és a primer auditoros kéregben keletkezik; és egy végső szakaszra (50ms feletti: N100, P200), ami a primer auditoros kéreghez és a kérgi asszociációs területekhez köthető (233, 234). Szkizofrén betegekben mindhárom auditoros komponenst (P50, N100 és P200) érintő eltéréseket leírtak.

Szkizofrén betegek auditoros kiváltott válasz komponenseinek eltérései mind az amplitúdót, mind a latenciát érinti. Számos vizsgálat számol be szkizofrén betegekben mért csökkent N100 amplitúdóról (235-241), mind csökkent és emelkedett P200 (235, 238) és P300 (235-241) amplitúdóról. Egy adott komponens kezdete vagy csúcspontja a feldolgozási folyamathoz köthető agyi aktivitás időpontjának tekinthető (242-244), ami az információfeldolgozás sebességéről adhat információt. Azonban a komponens időbeli megjelenésének eredményei ellentmondásosak mind az N100 (245-247), mind P200 (235, 236, 245-247) tekintetében.

A páros stimulusra való reagálási feladat során a második stimulusra adott válasz amplitúdója (S2) általában csökkent az első válasz amplitúdójával (S1) összehasonlítva. Úgy gondolják, hogy ez a jelenség a szenzomotoros gátlás vagy kapuzás („gating”) tükrözi az agy azon képességét, hogy kiszűrje az ismétlődő ingereket és modulálja a beérkező szenzoros ingerekkel szembeni érzékenységet (248). Számos tanulmány kimutatta, hogy az auditoros kiváltott potenciál károsodott páros stimulusra való reagálási feladatban szkizofrén betegeknél és első fokú rokonuk körülbelül felénél (249-254). A kapuzás hiányát általában a P50 komponenssel vizsgálják, és jellemzően az S2 inger amplitúdó csökkenésének

elmaradása jelzi. A fenotípus eredeti leírásában és a legújabb tanulmányokban azt állították, hogy a kapuzási hiány gyógyszerrel nem kezelt szkizofrén betegekben az S1 amplitúdójának csökkenésével magyarázható az S2 további csökkenése nélkül (255-259). Ezt az azonos amplitúdójú profilt az S1 és S2 esetében a kapuvesztés fogalmának tekintik (260). Hasonlóképpen, az N100 S1 amplitúdója szignifikánsan csökkent szkizofrén betegekben, de az S2 tekintetében nem különbözik a kontroll személyektől (238, 258, 261, 262). Ezen túlmenően az antipszichotikumokkal kezelt betegekben mindkét inger során megnövekedett P50 amplitúdó jelenik meg gyógyszerrel nem kezelt betegekhez képest, azonban megőrizve a kapuzás elvesztését a kontroll csoporthoz képest (255, 258, 263).

Az auditoros ingerek jellemzőiben bekövetkező változás észlelésének képessége alapvető idegrendszeri funkció, amelyet az emberekben esemény kapcsolt potenciállal (EKP) mérni lehet. Ide tartoznak az eltérési-negativitás (MMN – „Mismatch negativity”), a P3 vagy P300, valamint egy újszerűség által kiváltott, 400 és 600 ms közötti, lassú hullámú komponensek (236, 264-272). Az MMN egy a kiváltott válaszban megjelenő komponens, amit az inger jellemzőinek, például a hang vagy az időtartam, megváltozása vált ki. Emberben 100 és 225 ms között fordul elő, és a környezetben megjelenő újdonságok korai felismerésének jeleként tekintik. Több tanulmány kimutatta, hogy az MMN csökkent szkizofréniában szenvedő embereknél, valamint az első fokú rokonoknál, valamint NMDA antagonisták, például ketamin hatására egészséges emberekben és majmokban is károsodik (147, 273-276). Az MMN gyakran kapcsolódik a predikciós elméletekhez, miszerint a kiváltott komponens amplitúdója a predikciós hibától függ, és eltérései szkizofréniában a „dysconnection” hipotézist erősíti (277).

A P300 leggyakrabban auditoros vagy vizuális (de az inger modalitásától független) kiváltott potenciál, ami körülbelül 320 ms latenciával jelenik meg az inger bemutatásához képest és az inger minőségi változása, újdonsága vagy jelentősége vált ki. Nehezíti a vizsgálatok összehasonlíthatóságát, hogy a P300 latencia variabilitása a feladathelyzet függvényében változik. Azonban, kimutatták, hogy a szkizofréniában szenvedő emberek esetén mind a válasz amplitúdója, mind a latenciája szempontjából különbözik egészséges személyekhez képest (271, 278).

4.5.2 Frekvencia eltérések

A klasszikus kiváltott válasz elemzések mellett az oszcillatorikus tevékenységek vizsgálatára tolódott a fókusz. Az szkizofrén betegek EEG-jének spektrális jellemzői eltérést mutatnak egészséges kontroll személyekhez képest. Számos irodalmi áttekintés és metaanalízis készült az elmúlt 20 évben.

Egy összefoglaló tanulmány és metaanalízis alapján, szkizofréniában megjelenő spektrális (1-30 Hz frekvencia sáv) eltérések többsége konzisztens az egyes vizsgálatokban és leginkább az alacsony frekvenciákat érintik (delta, theta) (279). Ez a hatás fennáll a gyógyszert nem szedő páciensek esetén is. Azonban, az agyi hálózatok között szinkron kapcsolat összehangolásáért magasabb frekvenciák is felelősek, melyek vizsgálata ma is a szkizofrénia kutatás középpontjában áll.

Az esemény kiváltott válasz vizsgálatok korai (<150 ms) és késői (> 200 ms) gamma válaszra (azaz az esemény által a gamma frekvenciasávban megjelenő oszcillációra) (GBR) bonthatók, ahol a korai gamma oszcillációk tükrözhetik az észleléshez kötött kódolást (280), míg a késői gamma válaszok tükrözhetik a magasabb rendű inger feldolgozását (281). Számos tanulmány alapján csökkent a korai (9, 13-15, 17-19, 21, 282, 283) és késői gamma-válasz szkizofréniában szenvedő betegeknél auditoros ingerek prezentálása során (11, 12).

Auditoros egyensúlyi állapot válasz („Auditory Steady State Response", ASSR) vizsgálatban, ahol a hangingerlés bemutatásának frekvenciája azonos frekvencián megjelenő teljesítmény növekedéssel jár az EEG-n, lehetővé teszi a lentről felfelé irányúló („bottom-up") információfeldolgozás vizsgálatát. Egészséges kontroll személyeknél hangingerlés esetén a maximális válasz 40 Hz-es ingerbemutatási frekvencián fordul elő (284), és szkizofréniában szenvedő betegek esetén a gamma teljesítmény csökkenése jelenik meg 40 Hz-es ingerbemutatás mellett (285).

Korai (286-288) és késői (289-291) gamma-oszcillációs válasz a vizuális paradigmákban is csökkenést mutatott szkizofrén betegeknél (a vizuális „Gamma Band Response" (GBR) áttekintéséért lásd (10, 20)). Más típusú ingerek, mint például a proprioceptív ingerlés esetén szintén a gamma válasz csökkenését tapasztalták szkizofréniában (292), és egy

gombnyomásos paradigma során a szkizofrén betegekben csökkent motoros válasz előtti GBR értékek jelentek meg (293).

Kognitív feladatokban szintén a gamma-válasz csökkentését figyelték meg szkizofréniában egészséges kontroll személyekhez képest, többek között szelektív figyelmi (9, 24, 27, 28) és a munkamemória paradigmák (22, 23, 26) során.

A nyugalmi oszcillációs aktivitás két különböző összefüggésben vizsgálható. Először: az ismétlődő, esemény kiváltott válasz feladatok során a „prestimulus", ingert megelőző oszcillációs aktivitás elemezhető, mellyel az idegi hálózatoknak a következő ingerre való fogékonyságát mérhetjük. Fontos azonban megemlíteni, hogy a „prestimulus" időszak nem tekinthető teljesen nyugalmi állapotnak, hiszen a résztvevő folyamatosan egy feladathelyzetben teljesít. Másodszor: a „Default Mode" vagy nyugalmi állapot paradigmákban, ahol az alany feladat nélkül vesz részt.

Az ingert megelőző, „prestimulus" gamma-aktivitásban megjelenő eltérések kérdése fontos, mivel a legtöbb tanulmány, amely a ingerlés utáni aktivitás csoportok közötti különbségét vizsgálja, valamilyen formában alkalmazza az ingert megelőző szakasszal történő alapvonali korrekciót (294). Két nagyméretű vizsgálat (295, 296) megemelkedett inger előtti gamma-teljesítményt írt le szkizofrén betegekben auditoros paradigmák során (297). Azonban, két kisebb tanulmányban nem találtak csoportok közötti különbségeket az inger előtti gamma-sáv aktivitásában, de megnövekedett béta-teljesítményről számoltak be (298).

A szkizofréniában szenvedő betegeket és az egészséges kontroll személyeket összehasonlító, nyugalmi paradigmákat alkalmazó tanulmányok a magas frekvenciájú aktivitás emelkedett teljesítményéről számoltak be, beleértve a béta- és gamma-tartományt. Számos tanulmány kimutatta a magasfrekvenciás aktivitás növekedését szkizofréniában szenvedő betegekben az egészséges kontroll személyekhez képest, de a legtöbbjük csak a 40 Hz-ig terjedő frekvenciatartományt vizsgálta (299-303). Egy nagy (n = 100 / csoport) klinikai vizsgálatban az szkizofrén betegekben megnövekedett 24–33 Hz-es aktivitást mutattak ki (299), amely három hónapon keresztül stabilan megjelent (300). Három másik vizsgálat magas béta (20–30 Hz) teljesítmény emelkedéséről számoltak be, amelyet úgy értelmeztek, hogy „kortikális

zajt” tükröz (15, 27, 298). Egy másik vizsgálat nem talált különbséget (304). A nyugalmi gamma aktivitás emelkedését ébrenlét mellett az egyes alvásállapotokban is leírták (305).

A kizárólag a gamma frekvenciatartományra (30 Hz feletti) összpontosító tanulmányok eredményei heterogénebbek. Konkrétan, a 30-50 Hz-es gamma tartományban egy nagy mintát (3 csoport, N > 300) vizsgáló tanulmány nem talált szignifikáns különbséget a szkizofréniában szenvedő betegek és az egészséges kontroll személyek között (30). Több, kis elemszámú (15 < N < 30) tanulmányban a gamma sáv szélesebb tartományát (30–100 Hz) vizsgálták, ahol szkizofrén betegekben megnövekedett gamma aktivitást írtak le egészséges kontroll személyekhez képest (29, 31-35, 306, 307). Ezen eredmények legfőbb limitációja a regionális felbontása hiánya, mivel csak a fő agyi régiókra összpontosítottak, figyelmen kívül hagyva, hogy ezek a régiók különálló agyi területeket foglalnak magukban, amelyek működése külön-külön eltérhet.

4.5.3 Mikro-állapot eltérések

A mikro-állapot („microstate”) szegmentáció egy olyan elemzési lehetőség, amellyel a sokcsatornás EEG felvételek, az egyes mintavételi pontokban, az elektródákon mért, a skalp eloszlást tükröző potenciál-térképek alapján vizsgálhatók (38). Ezen potenciál térképeket osztályokba soroljuk, melyek a lehető legnagyobb pontossággal írják le az EEG felvételt. Az első vizsgálatok során 4 osztályt azonosítottak, amelyeket későbbi tanulmányok is igazoltak (39). Ez a négy potenciál térkép jobb-elülső bal-hátsó, bal-elülső jobb-hátsó, középvonali fronto-occipitalis és egy középvonali frontális topográfiával rendelkezik, és A, B, C és D betűkkel jelölnek (lásd Eredmények 5. ábra). Minden egyes időpillanatot egy osztályhoz rendelhetünk, így az egyes osztályokat jelölő idősort (mikro-állapot szintaxist) kapunk. A mikro-állapotokat - melyek pszichiátriai kórképekben, köztük szkizofréniában is eltérést mutatnak (308) - megjelenésük átlagos időtartamával, másodpercenkénti megjelenésük számával és százalékos megoszlásával, valamint sorrendiségükkel jellemezhetjük.

Ezeket a potenciál térképeket funkcionális MRI vizsgálatok a nyugalmi hálózatokkal hozták összefüggésbe (40, 309, 310). Egy nemrég megjelent publikáció arról számol be, hogy a nyugalmi helyzetben mért BOLD válasz alapján lehetséges megjósolni a feladat specifikus hálózatok aktivitását az adott személyben, így a feladat specifikus és nyugalmi hálózatok szoros összefüggésben állnak (36). Az összefüggés alapján a mikro-állapotokban megjelenő eltérések a feladat specifikus hálózatok működésében megjelenő változást jelezhetnek.

Egy nemrég megjelent metaanalízis az elmúlt 20 év szkizofrénia EEG mikro-állapot vizsgálatai alapján megváltozott mikro-állapot paramétereket jelez szkizofréniában. A meta-analízis legfontosabb megállapításai a C és a D osztályokkal kapcsolatosak: a D mikro-állapot esetén következetesen azt találták, hogy százalékos megjelenésük és átlagos időtartamuk is csökkent, míg a C mikro-állapot átlagos időtartama nőtt és másodpercenként gyakrabban fordult elő (44). A B mikro-állapotban is találtak különbséget, ahol az átlagos megjelenési idő csökkenését figyeltek meg. Felmerül, hogy a gyógyszeres terápia miként befolyásolja ezeket a különbségeket, azonban a gyógyszert szedő betegekkel végzett vizsgálatok kizárása esetén az eltérések megmaradtak.

A C és D típusú mikro-állapotok szkizofréniában talált eltéréseit tovább erősíti, hogy egészséges személyekkel végzett neurodevelopmentális vizsgálatok alapján a késő kamaszkor és fiatal felnőttkor idején, ami egybe esik a szkizofrénia kezdetének idejével, a C típus válik uralkodóvá, míg a D típus megjelenése csökken, más életkorokhoz képest (39), és ezek a változások szkizofréniában talált eltérésekhez hasonlóak. Továbbá, szkizofrénia kialakulásának kockázatával járó 22q11.2 deléciós szindróma esetén is ugyanazok a mikro-állapot eltérések jelentek meg, mint szkizofrén betegekben (311, 312). Ez alátámasztja azt a nézetet, hogy az EEG mikro-állapot elemzés klinikailag releváns információkat szolgáltathat és hasznosnak tekinthető a neuropszichiátriai rendellenességek monitorozására.

A gyógyszeres kezelés mikro-állapotokra gyakorolt hatását több tanulmány is vizsgálta. Yoshimure és munkatársai vizsgálata alapján egészséges kontroll személyeknek adott alacsony dózisú antipszichotikum hatására a D típusú mikro-állapot átlagos megjelenési ideje megnőtt, amiből arra a következtetésre jutottak, hogy a gyógyszeres terápia a szkizofrén betegekben megjelenő mikro-állapot eltéréseket kompenzálhatja (313). Kikuchi és munkatársai által végzett kutatásban a gyógyszeres terápiát megelőző és azt követő EEG mikro-állapotokat hasonlították össze. Általánosságban elmondható, hogy a terápia előtt a fent említett emelkedett C típus és csökkent D típus megjelenését tapasztalták szkizofrén betegekben, míg a terápiát követően azon betegeknél, akik jól reagáltak a gyógyszeres kezelésre (tünetek csökkenése) az EEG mikro-állapotok jellemzői normalizálódtak, azonban akik nem reagáltak a gyógyszeres terápiára azoknál csak kevéssé változtak a mikro-állapotok jellemzői. Konkrétan, a tünetekben megjelenő változás (tünetek csökkenése) és a D típus között negatív összefüggésről ($r = -0.71$), tehát a D típus megjelenése emelkedett, miközben a tünetek csökkentek, míg a C típus esetén pozitív összefüggésről ($r = 0.72$) számoltak be (314), tehát a tünetek csökkenésével a C típus megjelenése is csökkent.

Végezetül a pszichopatológiai tünetekkel kapcsolatban, negatív összefüggést mutattak ki a D típusú mikro-állapot átlagos megjelenési ideje és a paranoid-, hallucinátoros tünetek mértéke között (315), tehát minél több tünete volt a páciensnek annál alacsonyabb volt a D típus jellemzőinek értéke. Továbbá, Kindler és munkatársai a D típusú mikro-állapot rövidüléséről számoltak be akut hallucinátoros élmények során (316).

A mikro-állapotok szkizofréniában tapasztalható eltéréseinek funkcionális jelentőségét több vizsgálat is próbálta magyarázni. A D típusú mikro-állapotot a figyelem rugalmas komponenseivel kapcsolták össze, mint például a figyelem váltása vagy a releváns inger felé irányítása, mivel a D típusú mikro-állapotot, az EEG és funkcionális MRI együttes használata során, a fronto-parietális figyelmi hálózattal hozták összefüggésbe (40). Ugyanez a vizsgálat a C típusú mikro-állapotot a száliencia hálózattal hozta összefüggésbe, ami illeszkedik a szkizofrénia kóros száliencia elméletéhez. Az A és B típus érintettségéről szkizofréniában keveset tudunk, ezeket az auditoros és vizuális nyugalmi hálózatokkal hozták összefüggésbe. Kindler és munkatársai az A típus jellemzőinek megváltozását találták auditoros hallucinációkat átélő szkizofréneknél (316). A B típussal kapcsolatos eltérések heterogének. Két vizsgálat talált megrövidült B típust (317, 318), míg egy másik vizsgálat nagyobb százalékos lefedettségről számolt be (314), ami a rövidebb megjelenési idő ellenhatásaként jelenhet meg.

A nyugalmi EEG mikro-állapotokkal kapcsolatban, a jelenleg rendelkezésre álló tanulmányok meta-analízisében becsült hatáserőssége a nyugalmi EEG spektrális változásainak és a különféle esemény kapcsolt potenciál (ERP) komponensek amplitúdó és latencia eltéréseinek hatáserősségei között helyezkedik el. Összesen, több mint 1000 beteget magába foglaló spektrális EEG eredmények meta-analízise 0.46-os hatáserősséget mutatott a delta-sáv aktivitásának növekedésére és 0.42-es hatáserősséget a theta-sáv aktivitásának növekedésére (319). A kiváltott válasz vizsgálatok meta-analízisei nagyobb hatáserősségről számolnak be, azonban a különböző paradigmákban meglehetősen eltérő: a szenzoros kapuzás jelenségét vizsgáló P50 komponens amplitúdója -0.93 (320) és -1.56 (321) közötti hatáserősséget mutat, míg az eltérési-negativitás (MMN) esetén a hatáserősség 0.99 (322). A P300 komponens amplitúdójához kapcsolódó hatáserősség -0.83 (321, 323), míg az N400 komponens latenciája (időbeli megjelenése) 0.82-es hatáserősséggel bír (324). A mikro-állapotokhoz kapcsolódó közepes hatáserősség azt mutatja ($0.43 < d < 0.76$), hogy a frekvencia eltérésekhez képest a mikro-állapot szegmentáció jobban jellemzi a szkizofréniában szenvedők agyi aktivitásának eltérését egészséges kontroll személyekhez képest, azonban nem éri el a kiváltott válasz vizsgálatokban megjelenő eltérések

hatáserősségét. Ha azonban a feladathoz kapcsolódó tevékenységet állapotfüggő folyamatnak tekintjük, akkor a nyugalmi állapot rendellenességeinek egy bizonyos típusa szélesebb körben magyarázhatja a feladatvégzés közben megjelenő rendellenes aktivitást. A nyugalmi állapot eltérései ezért ok-okozati összefüggésben lehetnek a feladathelyzetben mérhető eltérésekkel és így különösen érdekessé válhatnak a megfigyelt pszichopatológia integrált megértése szempontjából.

4.6 Gépi tanulás a pszichiátriában

A gépi tanulás olyan módszerek és algoritmusok összefoglaló neve, melyek a rendelkezésre álló adathalmazokból egy modellt tanulnak be, és ezt felhasználva osztályozást (klasszifikációt), következtetést (predikciót) tesznek lehetővé (a meglévő vagy más/újabb adatokról). A gépi tanulási módszerek egyre elterjedtebbek az orvosi diagnosztikában. A közelmúltban egyre növekvő érdeklődés mutatkozik az objektív diagnosztikai és prognosztikai eszközök tervezésében, amelyek EEG-n és más, hasznos adatokon alapuló gépi tanulási megközelítést használnak és a mindennapi gyakorlatban alkalmazhatók (325). A megfelelő jellemzők kiválasztása elengedhetetlen a gépi tanulási modellek eredményes működéséhez (326). A gépi tanulási megközelítések orvosi alkalmazásában két nem teljesen független irányt határozhatunk meg. Először: a DSM-5 és ICD-10 alapján diagnosztizált betegek osztályozása a jelfeldolgozási módszerekkel nyert különféle jellemzők (függő változók) alapján. Egy másik megközelítés például az EEG jellemzők használata olyan csoportosítási algoritmusokkal, amelyek különböző betegcsoportokat határoznak meg, és segíthetnek a gyógyszerválasztásban vagy a prognózis előrejelzésében.

Korábbi EEG tanulmányok, amelyek a szkizofrén betegek és egészséges kontroll személyek besorolására alkalmaztak gépi tanulási módszert, a klasszikus ERP-paradigmák és a nyugalmi EEG különböző jellemzőit használták, mint például az idő és frekvencia tartomány elemzése (327-337), valamint az EEG jel absztraktabb matematikai leírásai, mint például az entrópia és a komplexitás (338-340). Az ERP vizsgálatok többnyire P300 vagy MMN komponenseken alapultak, különböző érzékszervi vagy kognitív kiváltott válasz paradigmákat használva. A közölt eredmények ígéretesek, de a vizsgálati helyszín különbségei, beleértve a használt változókat és a tanulmányspecifikus paradigmákat, megnehezítik egy olyan szabványosított eljárás létrehozását, amelyet a klinikai rutinban alkalmazni lehet.

Csak néhány gépi tanulási megközelítés használt nyugalmi EEG adatokat (341, 342), ezek többségében matematikai módszereket alkalmaztak, majd a származtatott jellemzőket használták fel a szkizofrén betegek és az egészséges kontroll személyek elkülönítésére. A nyugalmi EEG felvételek előnyei a ERP tanulmányokhoz képest: könnyen kivitelezhető, összehasonlíthatóbb az egyes helyszínek között, kevésbé fárasztó a résztvevők számára és

költséghatékony. Ezen túlmenően a nyugalmi EEG és az fMRI vizsgálatokban azonosított nyugalmi állapotú hálózatok (RSN) között összefügés van, ami arra utal, hogy az EEG-ben bekövetkezett változás zavart okozhat az ilyen nagyméretű agyi hálózatokban (36). Így a nyugalmi EEG gépi tanulási megközelítései elengedhetetlenek ahhoz, hogy olyan döntéstámogató modelleket építsünk, amelyek potenciálisan segíthetnek a napi klinikai rutinban.

Vizsgálatunkban a „Support Vector Machine”-t (SVM, vagy magyarosítva tartóvektor gép) használtunk. Az SVM előnye, hogy jól működik sokdimenziós adatokkal. A modell olyan, akár több dimenziós hipersíkot határoz meg, melytől az egyes vizsgálati pontok (értékek, függő változó) távolsága alapján döntést hoz, hogy melyik csoportba (célérték, független változó) sorolja az adott esetet.

A gépi tanulási módszerek során egy adott minta használatával alakítunk ki egy modellt, így biztosítanunk kell, hogy ismeretlen adatok osztályozása is kellő pontossággal történi. A gépi tanulási módszerek általánosíthatóságának ellenőrzésére keresztvalidálási módszereket alkalmaznak. Ilyen módszer például a „Leave One Out Cross Validation” (LOOCV), amikor egy mintát használunk tesztelésre, a többi mintát pedig a tanulásra (343). Míg ennél korszerűbb megoldás a „K-fold Cross Validation”, amikor pedig K részre/csoportra osztjuk a mintát, és egy csoportot használunk tesztelésre, míg a többi mintát pedig a tanulásra (343).

5. Célkitűzések

5.1 I. Vizsgálat – Nyugalmi EEG frekvenciaspektrum gamma tartományába eső aktivitás skalp eloszlásának vizsgálata szkizofrén betegek és egészséges kontroll személyek között

A gamma oszcilláció (>30Hz) elengedhetetlen az agyi hálózatokat alkotó neurális rendszerek szinkronizált működéséhez (344), amely a tudat, az érzékelés és a kognitív funkciók működésének feltétele. Szkizofrén betegek elektrofiziológiai vizsgálatai károsodott gamma oszcillációról számolnak be (345). Továbbá, szkizofrén betegek posztmortem vizsgálata elváltozást mutatott ki a GABAerg és glutamaterg rendszerekben (346), melyek fontos szereplői a gamma oszcilláció létrejöttének (8). Idegfejlődési adatok alapján, a gamma oszcillációban megjelent változás az agyi érés folyamán következhet be, mely egybecseng a szkizofrénia idegrendszer fejlődési hipotézisével (347). Az agyi hálózatok szinkronizációjában bekövetkezett változás, különálló agyi régiók közötti kapcsolatok megváltozásával járhat, így bizonyítékkal szolgálhat a „dysconnectivity" hipotézis megerősítéséhez (7, 277). Ezen felül, károsodott érzékelés és a kognitív funkciók hanyatlása mutatható ki szkizofrén betegekben (1), tehát a gamma oszcillációkban bekövetkezett változások szerepet játszhatnak a szkizofrénia pszichopatológiájában.

A hipotézisünket, miszerint szkizofrén betegekben a nyugalmi hálózatokban mérhető gamma aktivitás sérült, két bizonyíték támasztja alá: 1. szkizofrén betegekben károsodott gamma oszcillációt írtak le feladatok teljesítése közben; 2. a feladatokhoz köthető hálózatok és a nyugalmi hálózatok között szoros összefüggés van.

Szkizofrén betegek nyugalmi EEG vizsgálatai a magas frekvenciájú (beleértve a béta és gamma frekvenciasávot) aktivitásban változást írtak le egészséges kontroll személyekhez képest, azonban az eredmények heterogének. A magas frekvencia tartomány kiterjesztése a béta sávra nehezíti a gamma frekvenciatartományban mérhető teljesítmény elkülönítését. Néhány vizsgálat emelkedett magas frekvencia (30Hz feletti) aktivitást talált szkizofrén betegekben egészséges kontroll személyekhez képest, azonban csak a 40Hz-ig terjesztették ki az elemzési tartományt. Azok az eredmények, amelyek csak a gamma frekvencia sávra irányultak, szkizofréniában emelkedett nyugalmi gamma aktivitást írtak le, azonban az eltérések skalp eloszlása nem ismert. A legtöbb vizsgálat a gamma aktivitás emelkedéséről

számol be, míg egy vizsgálat nem talált különbséget, egy másik pedig csökkent gamma aktivitást talált. Továbbá említendő, hogy két magnetoenkefalográf (MEG) vizsgálat, különböző eredményre jutott, egyik vizsgálat nem írt le különbséget, míg a másik, a gamma aktivitás csökkenéséről számolt be (348, 349).

Közös jellemzője a korábbi vizsgálatoknak, hogy az elemzések kiterjedt agyi területek felett elhelyezkedő érzékelők összevonásával történtek, figyelmen kívül hagyva, hogy különböző régiókban különböző mértékű gamma aktivitás volt jelen. Továbbá, a régiók beosztása vizsgálatonként változó, így az eredmények nehezen általánosíthatók. Kevés vizsgálat használt nagy elektródasűrűségű EEG-t (32-34, 307) és a csatornák regionális átlagolása a téri felbontás csökkenését eredményezte, pedig lehetőség nyílik az összes érzékelő használatával történő elemzésre, mely nagyobb megbízhatósággal írja le a gamma eltéréseket.

Első vizsgálatunk célja szkizofrén betegek és egészséges kontroll személyek közötti nyugalmi gamma aktivitás eltéréseinek vizsgálata volt. Vizsgálatunkban nagy elektródasűrűségű EEG rendszert használtunk, hogy feltérképezzük azokat az agyi régiókat, ahol a gamma aktivitás eltérése jelen van. Irodalmi adatok alapján (10, 20, 350) elemzésünket a 30-48Hz tartományban végeztük, ahol csatorna alapú összehasonlítást alkalmaztunk, hogy pontosabban azonosíthassuk az érintett agyi régiókat, melyek olyan hálózatok részét képezhetik, amik hozzájárulnak a szkizofrénia pathofiziológiájához. A gamma aktivitás különbségek és klinikai adatok, mint a klórpormazin ekvivalens dózis és PANSS (pozitív és negatív tüneti skála) összefüggéseit is megvizsgáltuk.

5.2 II. Vizsgálat – Gépi tanulási módszer használata szkizofrén betegek és egészséges személyek elkülönítésére, EEG mikro-állapot szegmentáció során nyert jellemzők segítségével

Irodalmi adatok alapján a szkizofrénia komplex klinikai és kognitív tüneteit leginkább a neuronális hálózatok zavarai magyarázzák, nem pedig az egyes agyi régiók megváltozott funkcionalitása (6, 7). Így az EEG mikro-állapotok vizsgálata egyedülálló eszköz lehet a szkizofrénia tüneteinek neurofiziológiai alapjainak feloldására. A közelmúltban közzétett metaanalízis (44) szerint a nyugalmi EEG mikro-állapot jellemzői a szkizofrén betegeknél az egészséges kontroll személyekhez képest megváltoztak, és ezek a változások közepes és nagy hatáserősséggel bírtak. Ennek a metaanalízisnek (és a tárgyalt egyedi tanulmányoknak) fontos hiányossága azonban, hogy csak a csoport szintű elemzésekre támaszkodott. Bár ez a szkizofrénia pathofiziológiájának megértése szempontjából fontos, egyéni szintű elemzés szükséges ahhoz, hogy a klinikusok tájékoztatást kapjanak mindennapi gyakorlatukban (351).

Mivel számos adat arra utal, hogy a EEG mikro-állapotok agyi hálózatokhoz köthetők, így ezeknek a mikro-állapotoknak a jellemzői felhasználhatók az agyi hálózatok működésének mérésére (352). Egy új megközelítést alkalmaztunk, amely a mikro-állapotok jellemzőinek többváltozós mintaelemzésén alapul, és gépi tanulási módszert használtunk a szkizofrén betegek és egészséges kontroll személyek diagnosztikai osztályozásához. A gépi tanulás olyan statisztikai megközelítéseket foglal magában, amelyek modelleket építenek fel, melyek bemeneti változókon (jellemzőkön) alapul és megadja a célváltozót (csoportot) (azaz független és függő változók, a hagyományos statisztikai elemzési kifejezések értelmében) (353). A vizsgálat célja, hogy a gépi tanulási megközelítésben mikro-állapotok jellemzőit alkalmazzon a szkizofréniában szenvedő betegek egészséges kontroll személyektől való megkülönböztetésére.

A bizonyíték szintje ('level of evidence') egy klinikai vizsgálatban vagy kutatási tanulmányban kapott eredmények erősségének leírására szolgál (354). Az **1. táblázatban** az irodalmi áttekintésben említett tanulmányokat összegeztük és értékeltük, a használt modell bizonyos szempontjait figyelembe véve, mint például a mintaméret (Ns), a jellemzők száma (Nf) és a keresztvalidálás alkalmazása/hiánya. A jellemzők száma kétféleképpen

jellemezhető: az eset/változó arány, ahol Ns/Nf > 10:1 optimális jellemzőszámra utal; vagy a hagyományos ökölszabály, hogy ha az Nf (a jellemzők száma) kisebb, mint az Ns négyzetgyöke (a jellemzők optimális száma) jó minőségre utal (355). A modell általánosíthatóságának teszteléséhez keresztvalidálást (CV) használhatunk. A Leave One Out (LOO) CV egy iteratív folyamat, ami során egy adat kerül tesztelésre a többi adat alapján tanított modellel, mely minden alanyra megismétlődik és a kapott átlagos pontosság a keresztvalidált eredmény (343). Egy korszerűbb megoldás a K-szoros keresztvalidálás, ahol az adatokat „K" -részre osztjuk, amelyen belül megtartjuk a betegek és kontrol személyek arányát, és minden egyes alcsoporton elvégezzük a tesztelést úgy, hogy a többi alcsoportot a modell tanítására használunk (343). Az adatok K részre történő véletlenszerű beosztása miatti eltérések kiküszöbölése érdekében az eljárást 100-1000-szer ismételjük meg (356).

A modell-leírók összpontszámai alapján a korábbi tanulmányokat a bizonyítékok szintjét képviselő három kategóriába soroltuk. A kategorizálás azt mutatja (**1. táblázat**), hogy csak három tanulmány érte el a felső kategóriát, mivel magas és nagyon magas elemszámot (Ns> 60) használtak, többnyire K-szoros keresztvalidálást alkalmaztak és megfelelő számú jellemzőt használtak. Ezek a vizsgálatok magas besorolási pontosságot jelentettek, 80-90% tartományban. A legtöbb tanulmány azonban a középső tartományban van, mivel nem érik el a maximális pontszámot három vagy több modell jellemzőnél. Néhány tanulmány nagyon magas pontosságot jelentett, de csak alacsony besorolást kapott a bizonyítékok szintje alapján. Ezeknek a tanulmányoknak a többsége alacsony mintaelemszámmal dolgozott vagy túl sok jellemzőt használt, és többnyire nem alkalmazott keresztvalidálási módszert.

A fent említett minőségi követelmények figyelembevételével egy olyan modellt próbáltunk kiépíteni, amely megfelel a robosztus gépi tanulási módszer követelményeinek, és a mindennapi klinikai gyakorlatban is használható lenne. A Support Vector Machine-t (SVM) használtuk, hogy osztályozzuk a betegeket az elektrofiziológiai adatokon alapuló klinikai diagnózis szerint. A mikro-állapot szegmentálást használtuk az EEG jellemzők kialakítására, és további elemzéseket végeztünk, hogy kiválasszuk a jellemzők egy részhalmazát a „Support Vector Machine" tanításához. A modell általánosíthatóságának teszteléséhez tízszeres keresztvalidálási eljárást használtunk. A modellünk, jellemzői alapján, megfelel a „magas szintű bizonyíték" kategóriába sorolható gépi tanulási megközelítéseknek.

1. Táblázat – Korábbi gépi tanulási megközelítések. A bizonyíték szintjét a minta méretével (három kategória: alacsony, közepes, magas), a jellemzők számával: eset / változó arány és a minta méretének négyzetgyöke, valamint keresztvalidálási technikák alkalmazásával (3 kategória: nincs, LOOCV ("leave one out cross-validation"), K-Fold CV) értékeltük. A modell leíró pontszámokat, ezek összpontszámát, a korábbi gépi tanulási vizsgálatok legjobb pontosságát (az összes esetből hány esetet sorolt a megfelelő csoportba) és az EEG felvétel típusát tüntettük fel a táblázatban. Ezeknek a leíróknak összpontszáma szolgált a bizonyíték szintjének besorolásához.

		Modell leíró pontszámok					
Sor-szám	Hivatkozás	CV[a]	SS[b]	F[c]	Össz-pontszám	Pontosság	Típus[d]
1	Ravan (2014)	2	3	3	8	81.4%	EKP
2	Khodayari-Rostamabad (2010)	2	3	3	8	87.1%	NY
3	Neuhaus (2010)	3	2	3	8	79.9%	EKP
4	Shim (2016)	2	2	3	7	88.24%	EKP
5	Laton (2014)	3	3	1	7	84.7%	EKP
6	Johannesen (2016)	2	2	3	7	87%	EKP
7	Aharon (2014)	2	2	3	7	88.7%	EKP
8	Neuhaus (2013)	3	1	3	7	72.4%	EKP
9	Zhao (2013)	3	2	1	6	86.1%	NY
10	Winterer (2000)	1	2	3	6	77.3%	EKP
11	Taylor (2017)	3	1	1	5	80.49%	EKP
12	Jeong (2017)	2	1	1	4	98.61 %	EKP
13	Thilakvathi (2017)	1	2	1	4	88.5%	NY/ EKP
14	Prasad (2014)	1	1	2	4	73%	EKP
15	Santosmayo (2016)	1	1	1	3	92.23%	EKP
16	Hiesh (2013)	1	1	1	3	88,24%	EKP

[a] CV: nincs – 1, LOOCV – 2; 3 vagy 10-Fold CV – 3
[b] Mintaméret (Ns): <50 – 1; 50-100 – 2; >100 – 3
[c] F: jellemzők száma: ha Ns/Nf arány kisebb mint 10:1 ÉS optimálisnál nagyobb a jellemzők száma (gyök(Ns)) akkor 1, ha Ns/Nf arány kisebb mint 10:1 VAGY optimálisnál nagyobb a jellemzők száma akkor 2, ha Ns/Nf arány nagyobb mint 10:1 ÉS optimálisnál kisebb a jellemzők száma akkor 3

6. Módszerek

6.1 Etikai engedély

A vizsgálat az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottságának jóváhagyásával zajlott. A résztvevők a vizsgálatokat megelőzően írásos beleegyező nyilatkozatot tettek. A kutatás kivitelezése teljes mértékben a Helsinki Nyilatkozatban foglaltaknak megfelelően történt.

6.2 Vizsgálati minta

A dolgozatban bemutatott vizsgálatok egy nagyobb klinikai kutatás keretében zajlottak. A vizsgálati személyek több feladatból álló EEG vizsgálatban, neuropszichológiai vizsgálatban és offline (döntően szociális kognícióra vonatkozó) vizsgálatban vettek részt. Továbbá PANSS tünetbecslő skála és demográfiai adatok felvétele történt. A gyógyszerelési adatok rögzítésénél az EEG vizsgálat idejét vettük figyelembe.

A vizsgálat kizárási kritériumai között szerepelt bármilyen súlyos központi idegrendszeri betegség (pl. stroke, tumor, sclerosis multiplex), mentális retardáció, epilepszia, kábítószer vagy alkoholfüggőség, ill. ezek abúzusa a vizsgálatot megelőző három hónapban, valamint az anamnézisben szereplő fejsérülés. ami 10 percnél hosszabb eszméletvesztéssel járt. Az egészséges kontroll személyek esetén a fentieken kívül bármilyen pszichiátriai betegség az anamnézisben vagy pszichotikus kórelőzmény jelentettek további kizárási kritériumot. Ezen kívül, amennyiben a kontroll személyeknél a Derogatis féle SCL-90R (Symptom Checklist – 90R) kérdőíven (357) elért általános tüneti súlyosság mutatója meghaladta a magyarországi mintán korábban meghatározott (358) határértéket (>114), a vizsgálatban nem vehettek részt. A kontroll személyek közül senki nem került kizárásra e kritérium miatt.

A résztvevők a Semmelweis Egyetem Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinikájának és a tatabányai Szent Borbála Korház Pszichiátriai Osztályának betegei közül kerültek beválogatásra. A pszichiátriai tünetek súlyosságának regisztrálására a PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) tünetbecslő skálát (359) használtuk, melyet az eszköz használatára kiképzett és abban járatos pszichiáter vett fel a Semmelweis Egyetem Klinikáján bevont betegekkel. A vizsgálatban való részvétel időszakában a betegek nem hagyták abba

regulárisan kapott gyógyszereik szedését, valamennyien antipszichotikum kezelésben részesültek.

A bevont 106 szkizofrén beteg és 80 kontroll személy közül technikai okok – a regisztrátum minősége –, a vizsgálat megszakítása vagy a diagnózis pontosítása miatt 70 szkizofrén páciens és 76 egészséges kontroll EEG adatait használtuk fel a dolgozatban bemutatott elemzések során. A két vizsgálat elemszáma különbözött, melyet az újonnan bevont betegek magyaráznak. Első vizsgálatunkban 60 szkizofrén beteg és 76 egészséges kontroll EEG adatait hasonlítottuk össze. A résztvevő páciensek csoportjában a nemi megoszlás 29 férfi és 31 nő, átlagéletkor 35.2 ± 9.6 év, míg a kontroll személyek nemi megoszlása 27 férfi és 49 nő, átlagéletkor 32.3 ± 10.6 év) (2. táblázat) volt. A második vizsgálatunkban 70 szkizofrén beteg és 75 egészséges kontroll EEG adatait hasonlítottuk össze. A résztvevő páciensek csoportjában a nemi megoszlás 37 férfi és 33 nő, az átlagéletkor 35.7 ± 10.2 év, míg a kontroll személyek nemi megoszlása 28 férfi és 47 nő, az átlagéletkor 32.4 ± 10.4 év (3. táblázat) volt.

Az átlagos klórpromazin ekvivalens (360, 361) dózis 617.2 mg/nap volt (SD = 333.9 mg). A páciensek közül 33-en benzodiazepint is szedtek. A két csoport demográfiai adatai, valamint a szkizofrén páciensek főbb klinikai jellemzői a 2. és 3. táblázatban láthatók.

6.3 EEG vizsgálatok

A dolgozatban bemutatott elemzéseket egy EEG kutatás során készített nyugalmi EEG felvételeken végeztük. A felvétel során a részvevők félhomályos, csendes szobában foglaltak helyet és arra kértük őket, hogy szemüket lecsukva, kényelmes pozícióban üljenek és maradjanak nyugalomban 2 percig. Az EEG felvételeket 256 csatornás Biosemi ActiveTwo erősítő rendszerrel (Biosemi Inc., Amsterdam, Hollandia) készítettük 512 Hz-es mintavételezési frekvenciával és referenciapontként a vertexet használtuk.

6.3.1 EEG adatok előfeldolgozása

Adatainkat a Mathworks Matlab szoftver „EEGLAB toolbox" (362) és saját készítésű „script"-ek segítségével dolgoztuk fel, majd az azt követő statisztikai elemzéseinket a SAS 9.4 programmal, illetve Matlab-bel végeztük. Az EEG feldolgozás első lépésében, a felvételeinkre egy 0.5 és 70 Hz közötti sávszűrőt illesztettünk, illetve a hálózati frekvencia okozta zaj kiküszöbölésére egy 48-52 Hz „Parks-McClellan Notch filter" szűrőt használtunk. Az EEG felvétel újra referenciáltuk a további feldolgozása előtt, ahol a csatornák átlagát határoztuk meg referenciaként, minden egyes időpillanatban. Az előfeldolgozás során a felvételeket végig néztük és a zajos szakaszokat vagy egyéb nem agyi folyamatokhoz köthető műtermékeket manuálisan eltávolítottuk. A szemmozgás és izommozgás eltávolítására független komponens elemzést (ICA) használtunk (363). A független komponens elemzés lehetőséget nyújt az EEG jel korrekciójára olyan szemmozgás és egyéb izom eredetű műtermékek esetén, melyek a manuális áttekintés során nem kerültek kiszűrésre (364). A további elemzéseket a gamma aktivitás szempontjából 60 másodperces műtermék mentes EEG adaton végeztük, míg a mikro-állapot elemzéshez 40 másodperces műtermék mentes EEG szakaszt használtunk fel. Korábbi tanulmányok alapján ezek az időablakok megfelelnek az elemzések minőségi feltételeinek (315, 317, 365). A mikro-állapot szegmentáció során az EEG mintavételezési frekvenciáját 128 Hz-re csökkentettük.

6.3.2 Kvantitatív EEG elemzés

A műtermékektől megtisztított EEG adatokon Fast Fourier transzformációt (FFT) végeztünk a következő beállításokkal: Welch módszert alkalmaztunk, két másodperces időablakokkal, 75%-os átfedéssel és 0.5 Hz-es frekvencia felbontással (366). A gamma frekvencia sáv teljesítményének kiszámítására a 31-48 Hz közötti értékek összegét vettük. Tízes alapú logaritmus transzformációt végeztünk a teljesítmény értékeken, ami így jobban közelítette a normál eloszlást a nyers frekvencia teljesítmény adatokhoz képest.

6.3.3 Mikro-állapot szegmentáció

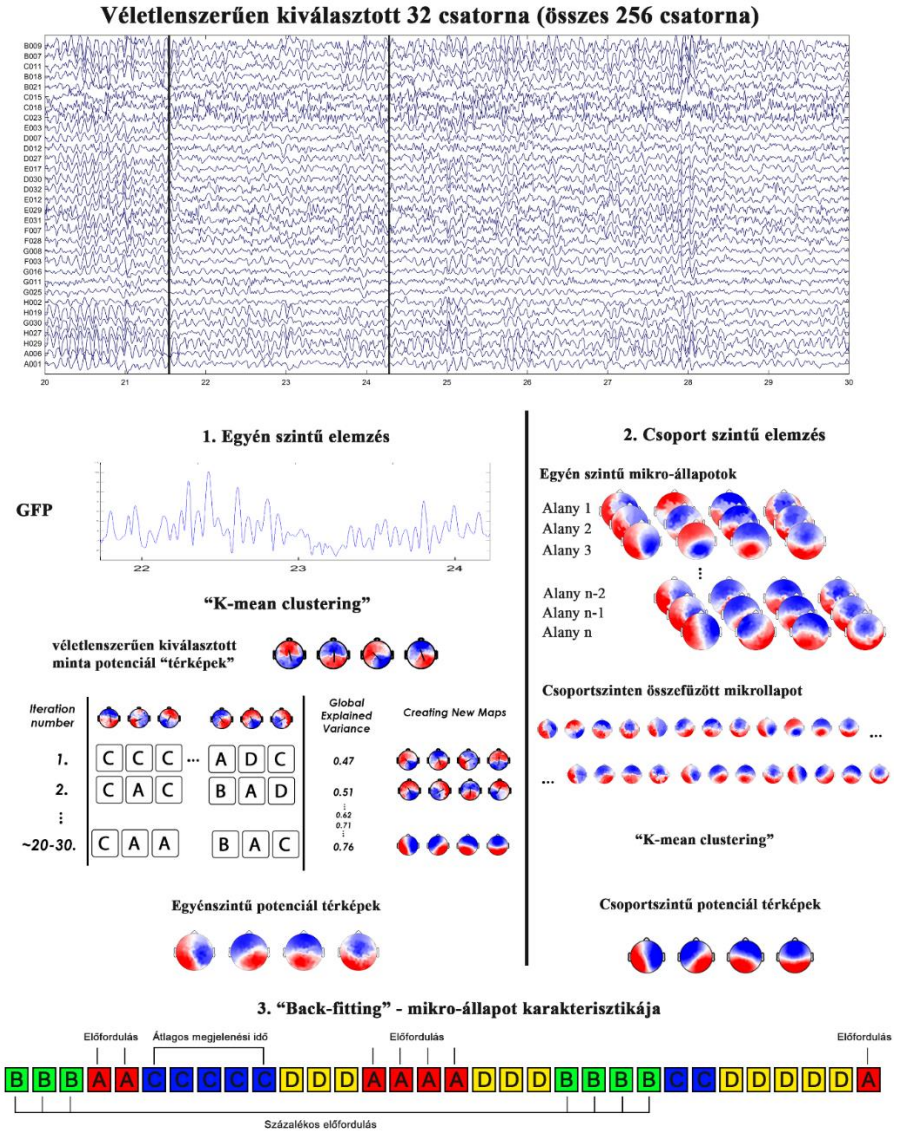
A mikro-állapot szegmentációhoz adaptált módosított „k-átlag csoportosítási módszert" alkalmaztuk a mikro-állapotok meghatározásához (367). A módszer első lépése, egy adattömörítés, mely során azokat az időpillanatokat választjuk ki a folyamatos nyugalmi EEG felvételből, amikor a legjobb jel-zaj arány tapasztalható. A jel-zaj arányt jól jellemzi a „Global Field Power", amit az adott időpillanatban a csatornák közötti szórással határozhatunk meg és időbeli megjelenése oszcillatorikus lefutást mutat (2. ábra). A lokális maximumok kiválasztásával egy olyan idősort kapunk melyeken a k-átlag csoportosítás alapját képezi. Ez egy iterációs folyamat, melynek során 1: véletlenszerűen kiválasztunk egy tetszőleges számú (minimum 2) időpillanatot („minta" skalptérképet); 2: minden egyes időpillanatban meghatározzuk, hogy a kiválasztott térképek közül, mellyel a legnagyobb a térbeli korrelációja; 3: a hozzárendelt időpillanatokat átlagolva új „minta" térképeket alakítunk ki, 4: a 2-3. pontot ismételjük, míg a további átlagolással már nem változnak a „minta" térképek (367).

Az így kapott végső potenciál térképeket a „global explained variance"-szel (GEV – globális megmagyarázott variancia) lehet számszerűsíteni, hogy milyen mértékben képesek az adat varianciájának magyarázatára. Korábbi mikro-állapot elemzések alapján a maximum GEV 0.58 és 0.84 közötti értékeket ér el (352). Az iterációs folyamatot a random kiválasztás miatt többször ismételjük (100-1000), és a globális megmagyarázott variancia (GEV) által határozzuk meg, hogy melyik az a randomizálás, amikor a szegmentáció során nyert

skalptérképek a legnagyobb mértékben magyarázzák az adott EEG varianciáját. Korábbi vizsgálatok alapján a potenciál térképek számát 4-ben határoztuk meg (39).

Az utolsó lépésként az egyéni potenciál térképekből csoportátlag potenciál térképeket határoztunk meg. Az egyes csoportba tartozó alanyok potenciál térképeit összefűztük, így az egyének topográfiai térképeinek sorozatát kaptuk. A csoportátlag potenciál térképek meghatározásához a k-átlag csoportosítást használtuk a korábban ismertetett iterációs eljárással. Ennek eredményeként csoportonként „átlagolt" potenciál térképeket kaptunk. Ezek a térképek az úgynevezett „visszaillesztésre" szolgáltak, ahol az elő-feldolgozott EEG minden egyes (mintavételi) pontját, az azzal leginkább korrelációt mutató potenciál térkép címkéjével jelöltünk meg. Az eredmény a mikro-állapot címkék sorozata.

Ez a sorozat információkat tartalmaz a mikro-állapot osztályok előfordulásáról, és alapjául szolgál a mikro-állapot osztályok különböző jellemzőinek kiszámításához. Az EEG mikro-állapot elemzések többségében alkalmazott mérőszámok/jellemzők közé tartozik az egyes mikro-állapot osztály átlagos megjelenési időtartama, másodpercenkénti előfordulása és a teljes időtartam lefedettsége. Mivel az EEG mikro-állapot osztályok időben nem fedik át egymást; az egyik állapotból a másikba történő átmenet valószínűsége szintén számszerűsíthető és felhasználható az EEG mikro-állapotok további jellemzésére. Összességében az alapvető mikro-állapot jellemzőket számoltuk ki, ideértve az átlagos időtartamot, a másodpercenkénti előfordulást, az idő teljes lefedettségét (12 jellemzőt kaptunk), valamint a mikro-állapotok átmeneti valószínűségét (amely további 12 jellemzőt tartalmazott), összesen 24 jellemzőt (beleértve az alapvető jellemzők és átmeneti valószínűségek). Az elemzéshez a „Microstate toolboxot" használtuk, amely a Matlab EEGlab toolbox kiegészítője (368).



2. ábra – Mikro-állapot szegmentációjának lépései. Fent, véletlenszerűen kiválasztott 32 csatornát jelenítettünk meg. A GFP-t (Global Field Power) ~2 másodpercen tüntettük fel. Az egyes lépések részletes leírás a szövegben. Röviden, a fekete vonal bal oldalán ábrázoltuk egy felvétel k-átlag csoportosítását, feltüntetve a GEV változását és az egyénre jellemző mikro-állapot potenciál térképek alakulását. A jobb oldalon a csoportszintű elemzés során az az alanyokra jellemző potenciál térképeket összefűztük, majd a k-átlag csoportosítási módszerrel kialakítottuk a végső, csoportra jellemző mikro-állapot potenciál térképeket. A „visszaillesztés" során az eredeti, műtermékmentes EEG-re illesztettük a kapott csoport potenciál térképeket és a legmagasabb korrelációt mutató mikro-állapot osztályt rendeltük, az adott időpillanathoz. Az így kapott mikro-állapot szekvenciából pedig a mikro-állapotok karakterisztikáját számolhatjuk ki. (a feltüntetett szekvencia csak illusztrációként szolgál).

6.4 Statisztikai elemzés

A két vizsgálat statisztikai elemzése jelentősen eltért egymástól. Az első vizsgálatunk során a csatorna szintű gamma aktivitás klasszikus, csoport szintű elkülönítésére alkalmas statisztikai próbát alkalmaztunk. A második vizsgálatunkban az optimális jellemző/paraméter számának elérése érdekében független komponens elemzést (PCA) végeztünk, majd gépi tanulási módszert (SVM) alkalmaztunk.

6.4.1 I. vizsgálat statisztikai elemzése

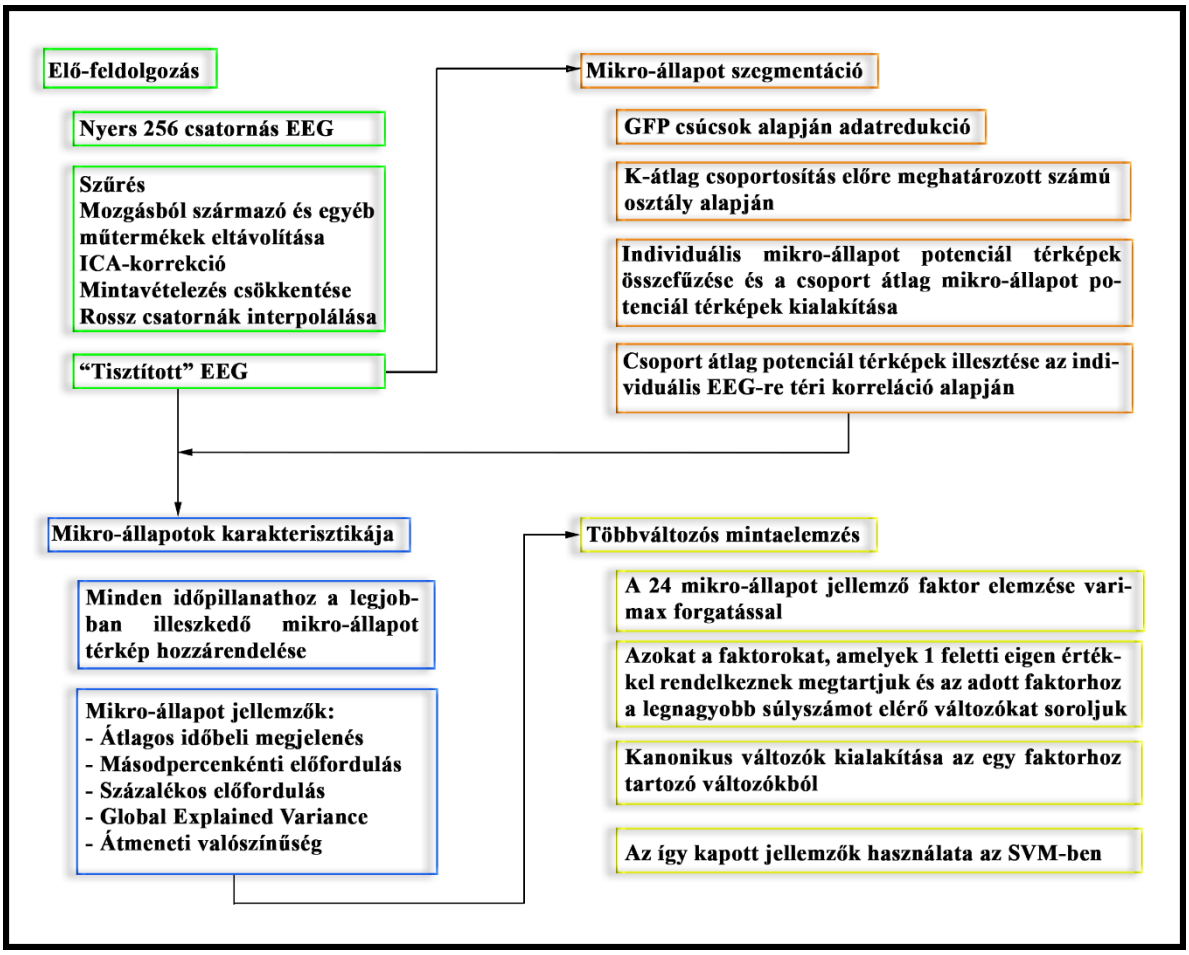
A szkizofrén és egészséges kontroll személyek esetében a csoportbeli különbségek elsődleges statisztikai elemzése random regressziós hierarchikus lineáris modellen (HLM) alapult. Elemzésünkben az abszolút teljesítményt, mint függő változót, a csoportot, mint független változót, míg a nem, életkor és iskolázottság szintjét pedig kovariánsként használtuk. A szkizofrén és kontroll személyek között csatorna szintű összehasonlítást végeztünk, azaz minden csatornát külön kezeltünk és minden csatornára egy p értéket (a csoportok közti összehasonlitásból származó elsőfajú hibát) számoltunk. A többszörös tesztek korrekciójára a Hochberg-eljárást alkalmaztuk (369). Azoknál a csatornáknál, ahol a korrekció után is szignifikáns csoportkülönbség maradt, további statisztikai elemzést végeztünk a pszichopatológiai és klinikai változók és a gamma teljesítményváltozások közötti kapcsolat feltárására. Az utóbbi elemzést a szkizofrénia csoportra (a betegek részhalmaza) vonatkozóan végeztük, a következő változókkal: PANSS teljes pontszám és 5 faktor dimenziója, valamint a klórpormazin ekvivalens napi dózisa. A statisztikai elemzéshez a SAS 9.4 szoftvert használtuk.

6.4.2 II. vizsgálat statisztikai elemzése

6.4.2.1 Jellemzők kiválasztása

A mikro-állapot szegmentáció során nyert jellemzőket többváltozós mintaelemzésnek vetettük alá, hogy a jellemzők közötti összefüggéseket megvizsgáljuk. A faktor elemzés során az 1 feletti saját (eigen) értéket kapó faktorokat tartottuk meg (370). Meghatároztuk a

0,7-nél nagyobb faktorsúlyt elérő mikro-állapot jellemzőket és a legmagasabb faktorsúlyalapján az adott faktorhoz rendeltük őket. Majd az egyes faktorokhoz tartozó jellemzőkből kanonikus analízissel új változókat hoztunk létre. Ezen lépések a gépi tanulás során használt jellemzők számának csökkentését és a megfelelő kiválasztását szolgálta. Az adatfeldolgozás egyes lépéseit a **3. ábrán** mutatjuk be.



3. ábra – Az EEG előfeldolgozás, a mikro-állapot szegmentáció, a mikro-állapotok karakterisztika számítás és a többváltozós mintaelemzés lépései.

6.4.2.2 Gépi tanulási modell

Mathworks Matlab szoftver csomagot használtunk a gépi tanulási modellünk megalkotásához. A „Support Vector Machine” (SVM) gépi tanulási módszert választottuk, melynek beállításait egy automatikus optimalizációval határoztuk meg. Az SVM modellben lineáris kernelt használtunk. Keresztvalidálási módszerek közül K-szoros (K=10) CV-t alkalmaztunk, ami a legkorszerűbb keresztvalidálási módszernek minősül (371).

A bináris osztályozási modellek teljesítményét több megközelítéssel lehet mérni. A „Receiver operating characteristic” (ROC) görbe, amely a valós pozitív arány (TPR: beteg csoportba sorolt betegeket) és a hamis pozitív arány (FPR: egészséges kontroll személyeket sorolt a beteg csoportba) felhasználásával az osztályozó modell diagnosztikai képességét mutatja meg (372). Pontosabban, a görbe alatti terület (AUC) a különböző küszöbértékek szerinti osztályozás teljesítménymérője (372). Továbbá, a pontosság az érzékenység és a specificitás átlaga (amit valódi pozitív aránynak, azaz helyesen azonosított betegek és valódi negatív aránynak is neveznek, azaz helyesen azonosított betegségben nem szenvedő alanyok), és az osztályozási modell pontosságának mérésére használható (372).

7. Eredmények

7.1 I. vizsgálat eredményei

7.1.1 Demográfia és leíró statisztika

A vizsgálatban résztvevők demográfiai és klinikai adatait az 2. táblázatban látható. Nem volt szignifikáns különbség a csoportok között életkor (F = 2,66; p = 0,1), nem (Chi^2 = 2,27; p = 0,13) és iskolai végzettség (Chi2 = 0,81; p = 0,36) tekintetében. A minta méretéből adódóan az életkort illetően marginálisan szignifikáns p-értéket kaptunk, azonban a csoportok közötti különbség három évnél kevesebb volt. Az egészséges kontroll személyekhez képest a betegek alacsonyabb iskolai végzettséggel rendelkeztek, ami a szkizofrénia betegség kísérő jellemzője (373). Mindazonáltal ezeket a jellemzőket kovariánsként használtuk, hogy esetlegesen zavaró hatásukat kiküszöböljük.

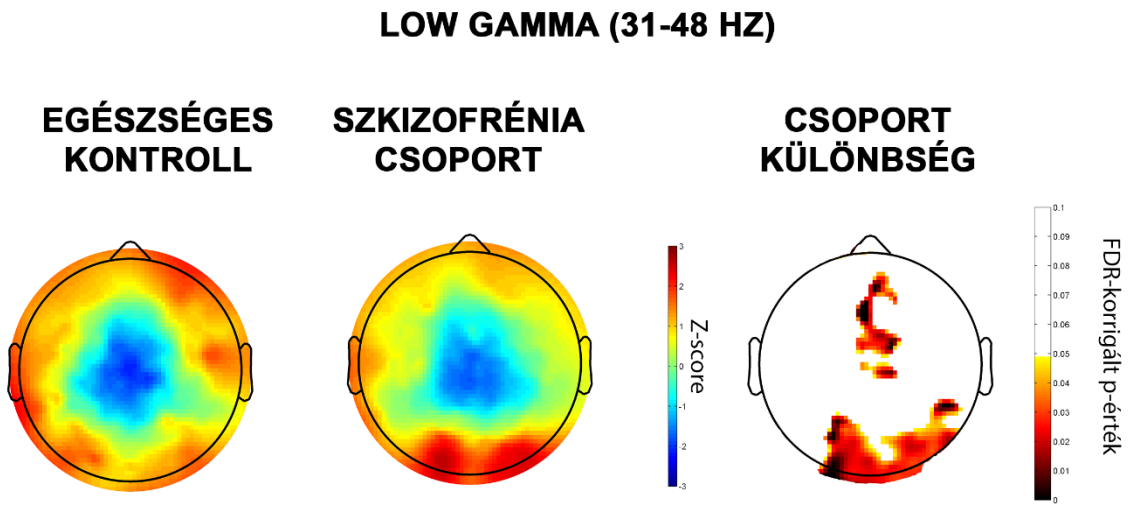
2. táblázat - Első vizsgálat demográfiai és klinikai jellemzői

Jellemzők	Szkizofrén csoport (n=60)	Kontroll csoport (n=76)	Statisztika	p-érték
Kategoriális változók (N)			*Chi-square test*	
Nem (n, férfi/nő)	29/31	27/49	2.27	0.13
Iskolai végzettség (n1/n2) [a]	46/14	53/23	0.81	0.36
Benzodiazepin használat igen/nem	38/22	- [c]	- [c]	- [c]
Folytonos változók: átlag(szórás)			*ANOVA (F)*	
Életkor (év)	35.2 (9.6)	32.3 (10.6)	2.66	0.1
PANSS összpontszám[b]	87.6 (17.91)	- [c]	- [c]	- [c]
CPZ – klórpromazin ekvivalens dózis	599 (333.47)	- [c]	- [c]	- [c]
Betegség időtartama (év)	10.1 (8.57)	- [c]	- [c]	- [c]

[a] n1 – nincs egyetemi vagy főiskolai diploma; n2 – Egyetemi vagy főiskolai diploma
[b] 42 személynél elérhető adat (42 szkizofrén páciensnél került felvételre PANSS teszt)
[c] NA – nincs adat

7.1.2 Spektrális jellemzők eloszlása a skalpon

Nyugalmi állapotban a szkizofréniában szenvedő betegeknél emelkedett gamma aktivitás áll fenn egészséges kontroll személyekhez képest. Nominális szignifikancia szempontjából, a 256 csatornából 118-nál emelkedett gamma teljesítmény mutatkozott a szkizofrén csoportban. A többszörös összehasonlításra történő korrekció után 78 csatorna maradt szignifikáns. Az abszolút gamma-teljesítmény topográfiai eloszlását és a csoportok közötti különbséget a **4. ábrán** mutatjuk be. Az ábrán látható, hogy a csoportbeli különbségek két területen alakultak ki, amelyek egy elülső-középső és egy hátsó csoportosulást alkotnak. Az elülső-középvonali csoportosulás 29 csatornát tartalmaz (minimális névleges F = 6,11; p = 0,0147; maximális névleges F = 15,89; p = 0,0001), míg a hátsó csoportosulás 49 csatornát (minimális névleges F = 7,15; p = 0,0085; maximális névleges F = 18,02; p <0,0001).



4. ábra – A gamma aktivitás (frekvenciatartomány: 30-48 Hz) topografikus ábrázolása az egészséges kontroll csoport, a szkizofrén csoport (baloldali és középső) és a csoportkülönbségek (jobb oldali) tekintetében. A csoportok topografikus térképeinek színskálája z-score eloszláson alapul. A csoportkülönbségek esetén a szkizofrén csoportban szignifikáns mértékben emelkedett gamma aktivitás és az ahhoz kapcsolódó p-értékek kerültek ábrázolásra (színskála az FDR ("False Discovery Rate") korrigált p-érték alapján).

7.1.3 Spektrális jellemzők pszichopatológiai korrelátumai

A pszichopatológiai tünetbecslő skála alapján számított pontszámok és a gamma aktivitásban jelentkező változások közötti kapcsolat feltárására további, az elülső-középvonali régió és a hátsó régió csatorna klaszterein elemzéseket végeztünk. Szignifikáns interakciós hatást azonosítottunk három PANSS jellemző (teljes pontszám, negatív és ellenségesség faktor) és a gamma aktivitás között, ami azt jelzi, hogy a gamma aktivitás növekedése a hátsó csatornákon, a tünetek súlyosságának növekedésével jár ($F = 2{,}38$; $p < 0{,}0001$, $F = 1{,}64$; $p < 0{,}0037$ és $F = 3{,}86$; $p < 0{,}0001$). Ezen kölcsönhatások alapján azt is megvizsgáltuk, hogy a hátsó régió területén melyik csatornák járultak hozzá leginkább az interakcióhoz, és az eredmények alapján ezen csatornák a bal okcipitális kéreg felett helyezkedtek el. A PANSS összpontszám alapján mért tünetek súlyossága szignifikáns kapcsolatot mutatott a megnövekedett gamma teljesítménnyel (13 csatorna a 49-ből). Továbbá, a PANSS öt faktorának elemzése alapján megállapítható, hogy a negatív és ellenségesség faktorok magasabb pontszámai szignifikáns kapcsolatot mutattak a megnövekedett gamma teljesítménnyel (11 és 15 csatorna a 49-ből). Mindezek a csatornák a bal okcipitális kéreg területét fedték le. Az eredményeket a 3. táblázat tartalmazza. A gamma-teljesítmény és a CPZ-egyenértékű dózisok között nem találtunk szignifikáns kapcsolatot.

3. táblázat A PANSS értékek (PANSS összpontszám, negatív és izgatottság faktor) szignifikáns összefüggései a hátsó régió gamma aktivitás eltéréseivel. Elekródánkénti összehasonlítás során szignifikáns különbség az ‘A9’, ‘A10’, ‘A11’, ‘A12’, ‘A13’, ‘A14’, ‘A15’, ‘A19’, ‘H16’, ‘H18’, ‘H19’, ‘H26’, ‘H27’, ‘H28’, ‘H29’, ‘H30’, ‘H31’, ‘H32’ elektródákon jelent meg (https://www.biosemi.com/pics/cap_256_layout_medium.jpg)

PANSS változók	**Hátulsó régió (összes csatorna száma = 49)**						
	csatornák száma[a]		**F**	**p**	**diff**	**SD**	**Cohen d'**
Izgatottság faktor	15	*min*	4,11	0,0498	0,59	0,23	0,42
		max	12,52	0,0011	1,10	0,24	0,74
Negatív faktor	11	*min*	4,13	0,0494	0,50	0,16	0,52
		max	8,76	0,0054	0,58	0,13	0,76
PANSS összpontszám	13	*min*	4,50	0,0407	0,35	0,11	0,50
		max	10,13	0,0030	0,63	0,14	0,75

[a] a szignifikáns összefüggést mutató csatornák száma. A min/max a minimum és maximum F értékeket mutatja, ahol szignifikáns összefüggés volt kimutatható.

7.2 II. vizsgálat eredményei

7.2.1 Demográfia és leíró statisztika

A vizsgálati résztvevők demográfiai és klinikai adatait a 4. táblázatban látható. A csoportok közötti különbségek nem voltak szignifikánsak az életkor (F = 2,66; p = 0,06), a nem (Chi2 = 2,27; p = 0,06) és az iskolai végzettség (Chi2 = 0,81; p = 0,29) tekintetében. Míg az életkori elemzés a nagy mintaméret miatt marginálisan szignifikáns p-értéket eredményezett, a különbség a vizsgálati csoportok között három évnél kevesebb volt. A nemek közötti különbség marginálisan szignifikáns p-értékeket mutatott, azonban Tomescu és mtsai. kimutatta, hogy a mikro-állapot paraméterek nemi változásai a korai és serdülők korában, különösen 6-19 év között jelentkeznek (374), így nem érintik a vizsgálatban használt korcsoportot. Az egészséges kontroll személyekhez képest a betegek alacsonyabb iskolai végzettséget rendelkeztek, ami a szkizofrénia kísérő jellemzője (373). Mindazonáltal ezeket a jellemzőket kovariánsként használtuk, hogy esetlegesen zavaró hatásukat kiküszöböljük.

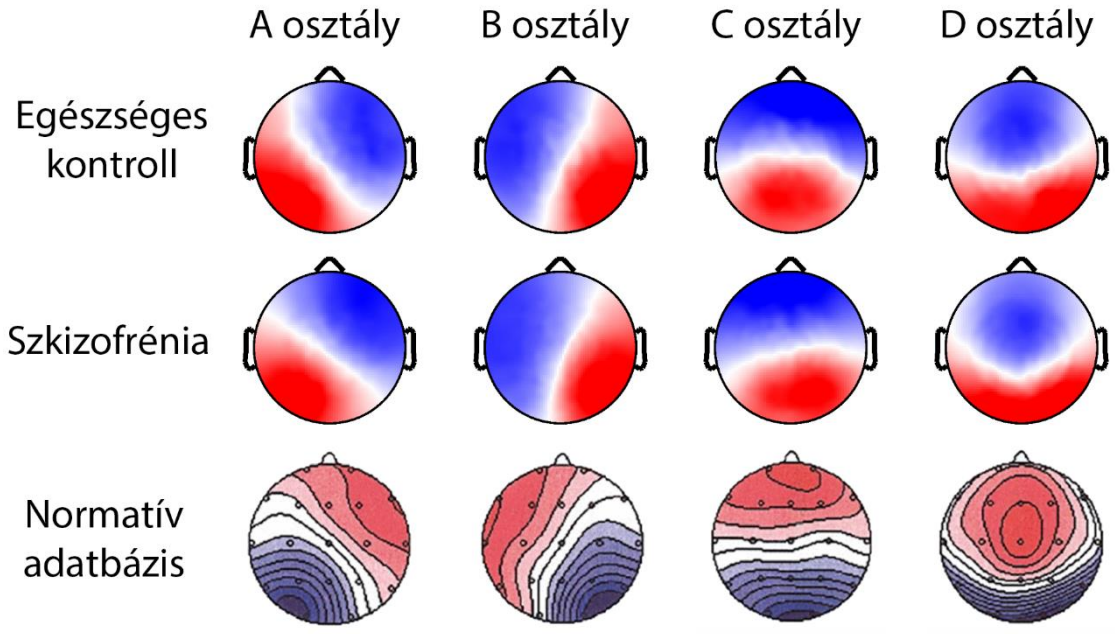
4. táblázat - Második vizsgálat demográfiai és klinikai jellemzői

Jellemzők	Szkizofrénia csoport (n=70)	Kontroll csoport (n=75)	Statisztika	p-érték
Kategoriális változók: (N)			*Khi-square*	
Nem (n, nő/férfi)	33/37	47/28	3.52	0.06
Iskolai végzettség (n/n)[a]	54/16	52/23	2.89	0.29
Folytonos változók: átlag(szórás)			*ANOVA (F)*	
Életkor (év)	35.7 (10.2)	32.4 (10.4)	3.57	0.06
PANSS összpontszám[b]	88.1 (17.7)	-[c]	-[c]	-[c]
CPZ – klórpromazin ekvivalens dózis	617.2 (333.9)	-[c]	-[c]	-[c]
Betegség időtartama (év)	10.5 (8.7)	-[c]	-[c]	-[c]

[a] n1 – nincs egyetemi vagy főiskolai diploma; n2 – Egyetemi vagy főiskolai diploma
[b] 48 személynél elérhető adat (48 szkizofrén páciensnél került felvételre PANSS teszt)
[c] NA – nincs adat

7.2.2 Mikro-állapot szegmentáció eredménye

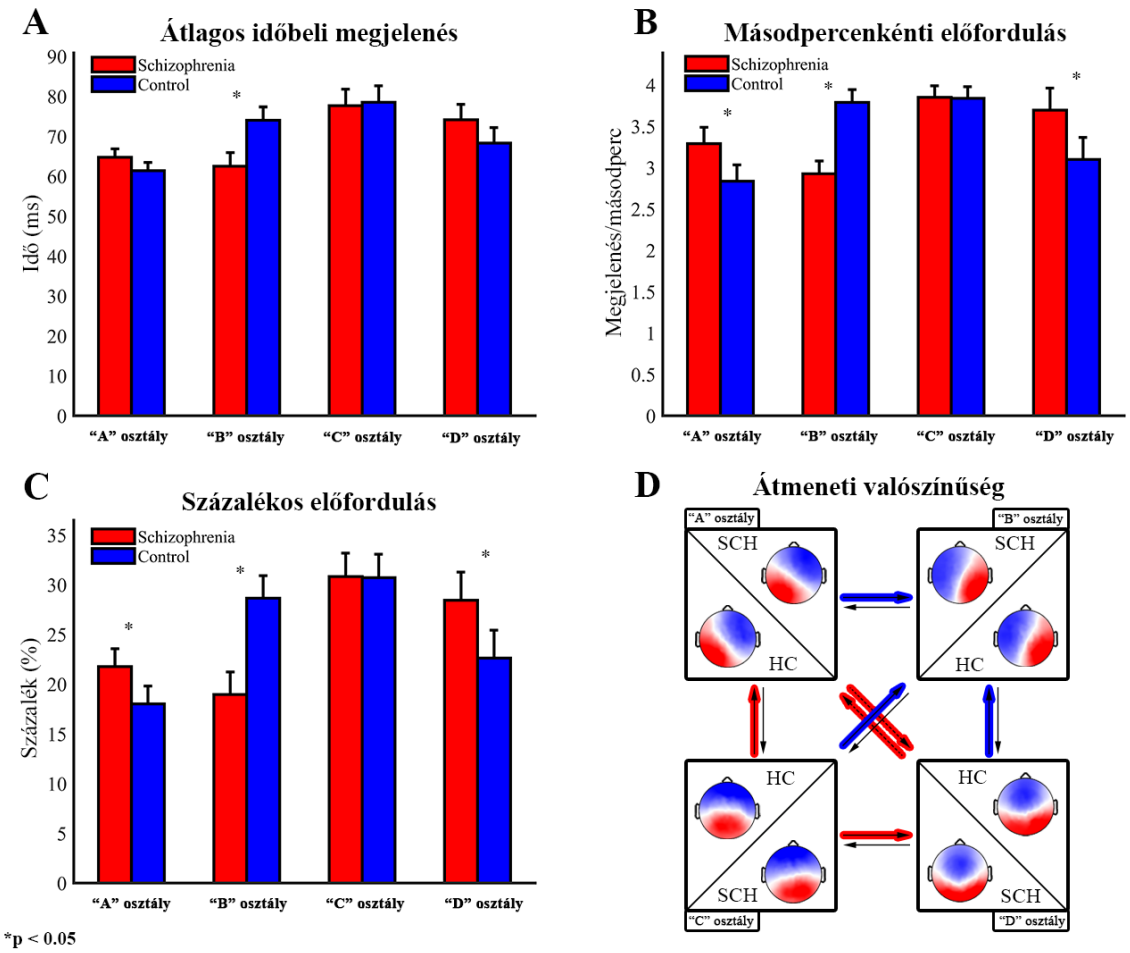
A k-átlag csoportosítási algoritmus mindkét csoport esetében négy mikro-állapot osztályt eredményezett, ahol az átlagos GEV egészséges kontroll személyek esetén 77,8% (7,2% sd), míg a szkizofrén csoport esetén 75,6% (9,4% sd) volt. A GEV tekintetében a két csoport között nem volt szignifikáns különbség. Mindkét csoportban a négy mikro-állapothoz kapcsolódó potenciál térkép hasonlított azokhoz, amelyeket az irodalomban korábban azonosítottak. Összehasonlításként feltüntettük a mikro-állapotok normatív adatbázisában szereplő potenciál térképeket, melyet 496 fő vizsgálatából állapítottak meg (**5. ábra**) (39). A négy mikro-állapot osztályhoz tartozott egy-egy átlagos megjelenési idő, másodpercenkénti megjelenési szám és százalékos előfordulási arány, valamint a mikro-állapot osztályok közötti átmenetek valószínűsége, azaz összesen 24 paramétert a **6. ábrán** tüntettük fel.



5. ábra – A mikro-állapot szegmentáció során nyert potenciál térképek egészséges kontroll személyek, szkizofrén betegek és a normatív adatbázis esetén (39). Nyugalmi EEG mikro-állapotok potenciál eloszlása a skalpon független a polaritástól, tehát a pozitív és negatív értékek felcserélhetők és nem tekintendők. Pirossal a pozitív értékeket, míg kékkel a negatív értékeket kódoltuk, normalizált amplitúdó értékek mellett.

A mikro-állapot jellemzők csoportok közötti különbségének vizsgálatára ANCOVA statisztikai próbát alkalmaztuk, amiben kovariánsként az életkort, nemet és az iskolai végzettséget használtuk. Tizennégy olyan jellemzőt találtunk, amelyek szignifikáns különbséget mutattak szkizofrén betegek és egészséges kontroll személyek között (**6. ábra**). Az „A" osztályban ($F = 2,9$, $p < 0,05$; $F = 2,37$, $p < 0,05$) és a „D" osztályban ($F = 2,59$, $p < 0,05$; $F = 2,42$, $p < 0,05$) a mikro-állapotok másodpercenkénti előfordulása és százalékos megjelenése szkizofréniában nagyobb volt. A „B" osztály időtartama, másodpercenkénti előfordulása és százalékos megjelenése ($F = 4,87$, $p < 0,05$; $F = 5,96$, $p < 0,05$; $F = 5,47$, $p < 0,05$) csökkent a szkizofrén betegeknél az egészséges kontroll személyekhez képest. Nem találtunk szignifikáns különbséget a „C" osztály általános jellemzőiben. Ezeknek a tulajdonságoknak a változása egyes hálózatok belső működésének eltéréseire utalhatnak.

A „B" osztályba való átmenet valószínűsége ($F = 5,39$, $p < 0,05$; $F = 5,85$, $p < 0,05$; $F = 9,63$, $p < 0,05$) szkizofrén betegek esetén szignifikánsan csökkent, míg a „C" és „D" osztályból az „A" osztályba ($F = 3,1$, $p < 0,05$; $F = 3,23$, $p < 0,05$), valamint az „A" és „C" osztályból a „D" osztályba ($F = 2,97$, $p < 0,05$; $F = 2,75$, $p < 0,05$) való átmeneti valószínűség szignifikánsan növekedett az egészséges kontroll személyekhez képest. Az osztályok közötti átmeneti valószínűség megváltozása elégtelen hálózati aktiválást eredményezhet, és több hálózati zavart okozhat, így a funkciók elvesztéséhez vezethet.



6. ábra – Mikro-állapotok általános jellemzői a szkizofrén és a kontroll csoportban. **A** rész: átlagos időbeli megjelenés; **B** rész: másodpercenkénti előfordulás; **C** rész: Százalékos előfordulás; **D** rész: átmeneti valószínűség, ahol a szinezett nyilak a szignifikáns különbséget mutatják, pirossal, ha szkizofréniában nagyobb az átmeneti valószínűség, míg kékkel ha kisebb.

7.2.3 Többváltozós mintaelemzés

A faktor elemzés során 3 faktor ért el egynél magasabb eigen-/sajátértéket. Az így kapott 3 faktor 22 változót tartalmazott. Az egyes faktorok elnevezése az azt tartalmazó változók alapján történt („A”, „B” és „CD” faktor) és az **5. táblázatban** tüntettük fel.

Az 1. faktor a „C” és „D” osztályok időtartamát, előfordulását és teljes lefedettségét, valamint az A-C, B-C, A-D és B-D átmeneti valószínűségét, összesen 10 jellemzőt tartalmaz. A 2. faktor a „B” osztály általános jellemzőit és az A-B, C-B, D-B átmeneti valószínűségét tartalmazza, összesen 6 jellemzővel. Végül a 3-as faktor az „A” osztály általános jellemzőit és a B-A, C-A, D-A átmeneti valószínűséget tartalmazza, összesen 6 jellemzővel.

A kanonikus elemzés során az egyes faktorokhoz tartozó változókat egy változóval helyettesítettük, így 3 változóval tudtuk jellemezni az alanyokat, melyeket a gépi tanulásban használtunk fel.

5. táblázat – A faktor elemzés eredménye. Három faktor és a hozzá tartozó változók a faktorsúlyokkal együtt. Az első három faktor 10, 6 és 6 változót tartalmaz. A faktorsúly az adott változó faktorhoz tartozásának numerikus súlyozását mutatja (abszolút értékben 0-1 között). (Dur – duration, átlagos megjelenési idő, Occ – occurrence, másodpercenkénti megjelenés, Cov – coverage, százalékos lefedettség, Trans – transition, mikro-állapot átmenet)

„CD” faktor		**„B” faktor**		**„A” faktor**	
Jellemző	**Faktorsúly**	**Jellemző**	**Faktorsúly**	**Jellemző**	**Faktorsúly**
Dur C	0.824254	Dur B	0,882072	Dur A	0,919753
Dur D	-0.76957	Occ B	0,928818	Occ A	0,953422
Occ C	0.826511	Cov B	0,974504	Cov A	0,984569
Occ D	-0.78219	Trans A-B	0,948802	Trans B-A	0,932682
Cov C	0,913346	Trans C-B	0,860656	Trans C-A	0,829016
Cov D	-0,83542	Trans D-B	0,824674	Trans D-A	0,817274
Trans A-C	0,887343				
Trans A-D	-0,82051				
Trans B-C	0,876565				
Trans B-D	-0,86934				

7.2.4 Klasszifikáció eredménye

Az osztályozó modellünk képes a szkizofréniában szenvedő betegeket megkülönböztetni az egészséges kontroll személyektől a véletlennél nagyobb pontossággal (átlag AUC = 0.813, 95% CI = 0.812-0.814), mivel az AUC-érték 0,5-nél (ami egy véletlen besorolás esetén lenne, egy véletlenszerűen osztályozó modellel) nagyobb volt. Az eredményeket a **6. táblázatban** mutatjuk be. A három kanonikus változó potenciális diagnosztikai hasznosságának megállapítására az ROC görbét használtuk és az AUC értéket határoztuk meg (**7. ábra**). A legjobb modellünk három kanonikus változóval 0,84 AUC-t ért el (pontosság: 82,7%; szenzitivitás/specificitás: 82.67%/81.43%). A kereszt-validálás során végzett 100 ismétlés során a pontosság átlagos értéke 81.82% (SD=0.95%), míg a szenzitivitás és specificitás 81.34% (SD=0.67%) és 79.02% (SD=1.63%).

6. táblázat – A három kanonikus változóval használt gépi tanulási modell eredményei. A táblázat a tízszeres kereszt-validálás 100 ismétlésének legjobb eredményét mutatja. Érzékenység, specificitás, pozitív prediktív érték, negatív prediktív érték, átlagos pontosság és az AUC érték a látható táblázatban.

	HC	SCH		**Szenzitivitás:**	**82.67%**
				Specificitás:	**81.43%**
HC	62 (82.67%)	13 (17.33%)	75	**PPÉ[1]:**	**82.67%**
SCH	13 (18.57%)	57 (81.43%)	70	**NPÉ[2]:**	**81.43%**
				Átlagos pontosság:	**82.05%**
	75	70		**AUC:**	**0.84**

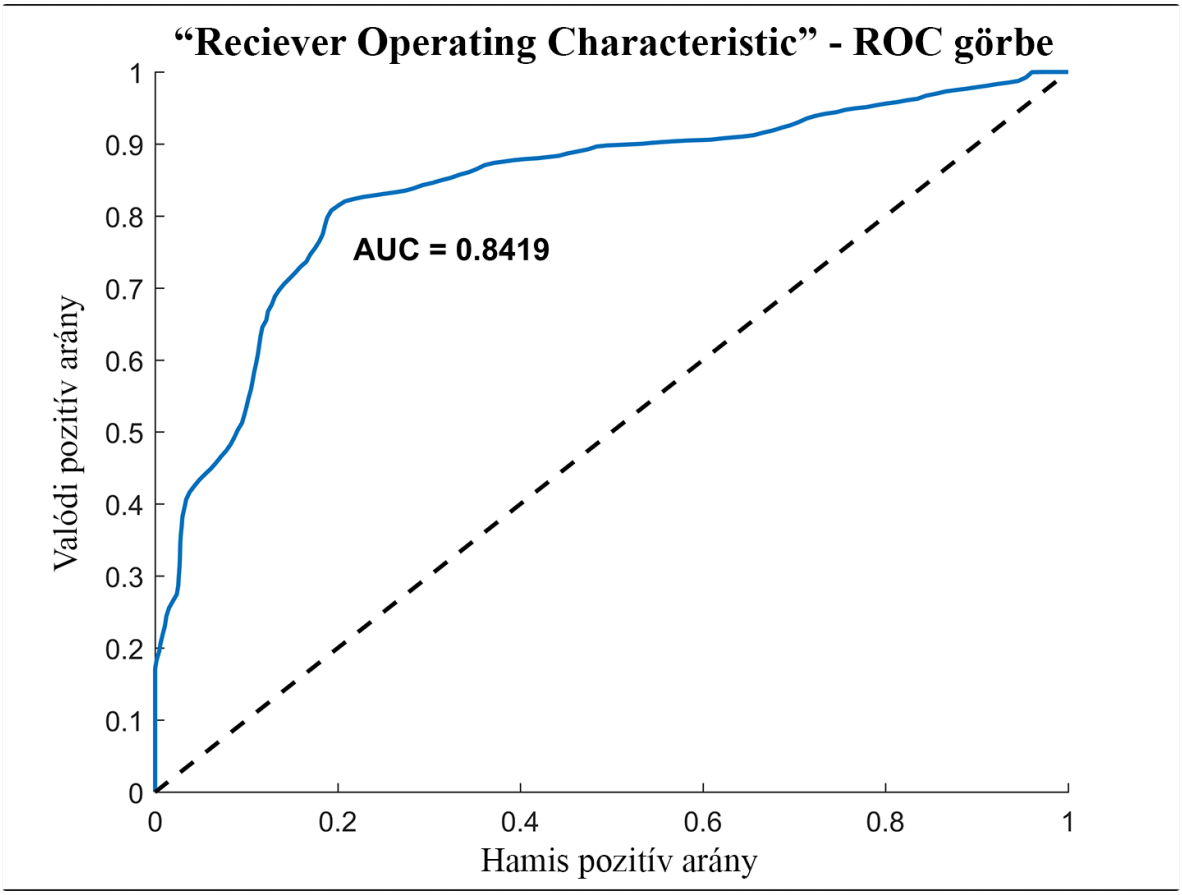
[1] Pozitív Prediktív Érték

[2] Negatív Prediktív Érték

A változók kiválasztásából származó hatás becsléséhez további elemzést végeztünk az összes változó (a 3. táblázatban bemutatott és faktorokba besorolt 22 változó) bevonásával. A legjobb modell által elért AUC 0.81 volt (pontosság: 78,7%, érzékenység / specificitás: 76%

/ 81,4%). A CV 100 ismétlésének átlag pontossága és szórása 75,06% (SD = 1,36), míg az átlagos érzékenység és specificitás 70,81% (SD = 2,07%) és 79,61% (SD = 1,46%) volt.

Így a jellemzők kiválasztására használt algoritmusunk valamivel magasabb AUC-t és pontosságot eredményezett, mint az összes jellemző bevonásával végzett osztályozás. Az érzékenység jelentősen megnőtt (70,81%-ról 81,34-re), míg a specificitás kevésbé mutatott változást (79,61% -ról 79,02% -ra), összehasonlítva az összes jellemző használatával kapott eredményekkel.



7. ábra – A "Receiver operating characteristic" (ROC) görbe az osztályozó modell potenciális diagnosztikai hasznosságának szemléltetésére a három kanonikus változó alapján (ami a többváltozós mintaelemzés eredménye). A görbe alatti területet (AUC) a három kanonikus változóval használt SVM 100 ismétléses tanítás és osztályozás alapján számítottuk. A ROC ábrát a 100 ismétlés átlag becslése alapján számítottuk ki és jelenítettük meg.

8. Megbeszélés

8.1 Az I. vizsgálat – Nyugalmi gamma aktivitás szkizofréniában

Kutatásunk célja volt, hogy megvizsgáljuk, van-e különbség szkizofrén betegek és egészséges kontroll személyek között a nyugalmi EEG-ben megjelenő gamma aktivitásban. A szkizofréniában szenvedő betegeknél a gamma teljesítmény növekedését tapasztaltuk, és a részletes regionális elemzés az abszolút gamma teljesítmény régió specifikus emelkedését mutatta. Ezek a régiók magukban foglalják az elülső középvonali és parieto-occipitalis területeket.

A gamma aktivitás eltérése/károsodása megváltozott funkcionális kapcsolatokhoz vezethet az agyi hálózatokban, ami további bizonyítékként értelmezhető a szkizofrénia kortikális „dysconnectivity" hipotéziséhez (277, 345). Mivel, fMRI vizsgálatok alacsony frekvenciájú hálózati működést írtak le nyugalmi állapotban, elképzelhető, hogy a gyors frekvencia aktivitás, mint például a gamma, modulálhatja ezeknek a hálózatoknak az aktivitását, és hozzájárul e hálózatok működéséhez. A megnövekedett GBO (gamma oszcilláció) problémát okozhat az agyi hálózatok között zajló szinkron aktivitásban; így eredményeink ezen agyi hálózatok megváltozott kapcsolatának megnyilvánulásai lehetnek, és a szkizofréniában leírt károsodott funkcionális konnektivitást tükrözhetik, ezáltal hozzájárulva a tünetek megjelenéséhez (7, 325, 375-387)

A gamma sáv aktivitásában megjelenő zavarok az agy nem megfelelő érésének következményei lehetnek, amelyek összhangban vannak a szkizofrénia idegfejlődési aspektusaira vonatkozó számos bizonyítékkal. Ide értve (1) a szkizofrénia tipikus megjelenése a késői serdülőkortól a kora felnőttkorig történő átmenet során (387); (2) a hosszú axonszálak myelinizálása a serdülőkorban növekszik, ami fokozott hosszú távú összeköttetést eredményez (388); (3) nagyfrekvenciás oszcillációk és szinkronizálódásuk a serdülőkorban átalakul, ami összefüggésben lehet a kérgi hálózatok újra szervezésével (387); (4) az idegfejlődési adatok rávilágítottak a theta-, béta- és gamma-frekvenciák amplitúdójának és szinkronizálásának módosulására (389); és (5) szkizofrén betegekben a nagyfrekvenciás oszcillációkat támogató neurotranszmitter rendszerek károsodására utaló bizonyítékokat (175).

Csak néhány tanulmány van, amely a szkizofrénia nyugalmi állapotú gamma aktivitását vizsgálta, és legtöbbjük nem vizsgálta a topográfiai megjelenést. A korábban leírt, megnövekedett gamma-aktivitás, eredményeinkkel összhangban áll. Ezek a tanulmányok csukott szemmel rögzített nyugalmi paradigmát használtak a gamma aktivitás vizsgálata során, bár különböző megközelítéseket alkalmaztak. Az egyik vizsgálat szerint szkizofrén betegeknél megnövekedett a nyugalmi gamma (40-85 Hz) aktivitás az egészséges kontroll személyekhez képest, azonban a szerzők nem határozták meg azokat a skalprégiókat, ahol a csoportkülönbséget azonosították (29). Egy másik tanulmány (31) az omega-komplexitást (OC), mely egy meghatározott frekvenciatartomány globális koordinációjának mérésére alkalmas módszer, vizsgálta a nyugalmi EEG-ben, és megnövekedett OC-t talált a gamma tartományban (30-50 Hz) a szkizofrén betegeknél, ami kevésbé összehangolt aktivitásra utal a frontális régiókban. Egy harmadik tanulmány azonban nem talált szignifikáns különbséget a gamma-teljesítményben a szkizofréniával diagnosztizált és az egészséges kontroll személyek között (30).

Topográfiai elemzést Tikka és munkatársai végeztek, a gamma aktivitásának vizsgálatára különböző betegségek/tünetek/jellemzők függvényében, úgymint minor fizikális anomáliák (MPA); első rangú tünetek (FRS); a betegség szórványos vagy rokonok közti előfordulása; és gyógyszeres állapot (32, 33, 35, 306, 307). Míg a szerzők megnövekedett gamma-aktivitást találtak a szkizofrén betegeknél, kisebb volt a konzisztencia az agyi régiók és a gamma tartományon belüli specifikus frekvenciák tekintetében, ahol a különbségek megjelentek. Figyelemre méltó, hogy a több MPA-val rendelkező betegek gamma-teljesítménye megnövekedett az kevesebb MPA-val rendelkező betegekhez képest, ami a gamma-változások neurodevelopmentális hátterét (33, 34) sugallja. A gyógyszerek ezekben a vizsgálatokban nem befolyásolták a gamma-teljesítményt, ami arra utal, hogy a gamma-oszcillációs zavar a szkizofrénia állandó jellemzője lehet (32).

Vizsgálatunkban, a szkizofrén betegeknél egészséges kontroll személyekhez képest megemelkedett gamma-teljesítményt találtunk, és a részletes regionális elemzés kimutatta, hogy a csoportbeli különbségek elülső és hátsó régiókban jelentek meg. Pontosabban, a középvonali frontális régiókban a megnövekedett gamma-aktivitás enyhe jobb oldali túlsúllyal jelent meg, beleértve az elülső frontális és prefrontális kortikális régiók aktivitását

tükröző csatornákat is. A frontális régiókban az aberráns nyugalmi gamma teljesítmény összhangban van az előzetes adatokkal, ami a gamma oszcilláció és a szkizofréniában észlelhető neurokognitív károsodás közötti összefüggést jelzi (390, 391). A hátsó régiókban megjelent emelkedett gamma aktivitás a jobb alsó parietális, bal oldali mediális parietális és mindkét féltekét érintő okcipitális régiókat érintettek. A parietális régiók a frontális területekkel együtt hetero-modális asszociációs feladatokat látnak el, ami szkizofrén betegekben károsodott lehet (392) és ezeken a területeken a megnövekedett gamma aktivitás veszélyeztetheti a funkcionális integritást. Az okcipitális területeken a megnövekedett gamma kortikális zajként értelmezhető, ami befolyásolja a vizuális észlelési folyamatokat, és ezt támasztja alá, hogy vizuális Gestalt-paradigmában a szkizofréniában szenvedő betegekben zavart gamma-oszcillációt figyeltek meg (20). Ezen túlmenően a fokozott pszichopatológiai tünetek megléte, amit a PANSS skálával mértünk, az okcipitális régióban fokozott kérgi zaj (gamma aktivitás növekedés) megjelenésével járt.

I. Vizsgálat limitációi

A tanulmány korlátai közé tartozik, hogy életkor, nem és az iskolai végzettség tekintetében egyénileg nem illesztett a beteg és kontroll csoport. Mindazonáltal a csoportbeli különbségek nem voltak statisztikailag szignifikánsak még a jelen vizsgálatban szereplő nagy mintaszámnál sem, és ezeknek a változóknak a korrekcióját az elemzések során elvégeztük. További limitáció, hogy a pszichopatológia értékelés nem volt elérhető minden beteg esetében. Bár ez a limitáció a vonatkozó elemzésben statisztikai erő csökkenését eredményezte, ennek ellenére a rendelkezésre álló adatok alapján a gamma aktivitás és a tünetek súlyossága között összefüggéseket találtunk.

8.2 A II. vizsgálat – A nyugalmi EEG mikro-állapot eltérései szkizofréniában és felhasználásuk klasszifikációs algoritmussal

Eredményeink alapján a nyugalmi EEG felvételek mikro-állapot elemzése hasznos jellemzőkkel szolgál, amelyek mentén a szkizofrén betegek és az egészséges kontroll személyek sikeresen megkülönböztethetők. Továbbá, a mikro-állapot jellemzők további elemzése, mint például az általunk használt többváltozós mintaelemzés, hatékonyabb jellemzőket eredményezett az osztályozáshoz. Mivel a nyugalmi EEG felvételek könnyen elvégezhetők a napi klinikai rutinban és eredményeink alapján a mikro-állapot jellemzők klinikailag hasznos információval (például a diagnózis megerősítése) rendelkeznek a pszichiáterek számára, így alapul szolgálhatnak döntéstámogató rendszerek gyakorlati megvalósításához.

Eredményeink összhangban állnak a korábbi vizsgálatokban leírt a „A” és „B” mikro-állapot eltérésekkel. Szkizofrén betegekben az „A” típus eltéréseit hallási hallucinációkkal hozták összefüggésbe (316). Néhány tanulmány a „B” típus megváltozásáról számolt be, amelyet pozitív tünetekkel kapcsoltak össze (317, 318). Eredményeink alapján elmondható, hogy megnőtt a D típusú mikro-állapot másodpercenkénti előfordulása és a százalékos lefedettsége, azonban a korábbi vizsgálatok csökkenést mutattak. Ennek oka lehet az a tény, hogy a vizsgálatunkban résztvevő betegek gyógyszeres kezelés alatt álltak, míg a korábbi vizsgálatok többsége korábban nem kezelt vagy első epizóddal kezelt betegeket vizsgált (315, 317, 318). Továbbá, egy vizsgálat arról számolt be, hogy egészséges önkénteseknél a D típusú mikro-állapot általános jellemzői növekedtek az antipszichotikus gyógyszerek szedése után (313), ami magyarázatul szolgálhat az általunk kapott eredményekhez. A C típus tekintetében nem találtunk különbséget a vizsgálati csoportok között. Ez egybecseng a szakirodalomban szereplő korábbi eredményekkel, miszerint a C típusú mikro-állapotokkal kapcsolatos eredmények heterogének. Nevezetesen, a tanulmányok felében az időtartam, az előfordulás és az időbeli lefedettség növekedését találták, míg a vizsgálatok másik felében nem találtak szignifikáns különbséget. Mindemellett, Kikuchi és munkatársai arról számoltak be, hogy a szkizofrén betegek antipszichotikus kezelése csökkenti a C típusú mikro-állapot előfordulását, ami így a kontroll személyekhez hasonló értéket ér el (314).

Az egyik állapotból a másikba történő átmenet valószínűsége szintén megváltozott szkizofrén betegekben, egészséges kontroll személyekhez képest (315). A mikro-állapok közötti átmenet zavarát leíró eredmények azonban heterogének. Eredményeink alapján a szkizofréniában szenvedő betegekben csökkent bármely mikro-állapotból a B mikro-állapotba való átmenet valószínűsége. Ezen túlmenően az A és D típusba való átmenet fokozódott, kivéve a B típusból származó átmenetet. Az egyik állapotból a másikba való átmenet az agyi hálózatok és azok közötti dinamikát jellemezheti. A hálózati kapcsolatok dinamikus struktúrájának eltérései az agyi hálózatok közötti koordináció zavarát eredményezheti, ami diszfunkcionális viselkedéshez vezethet. Összességében ezek az eredmények azt sugallják, hogy a B mikro-állapot tulajdonságainak megváltozása és a B típusba való alacsonyabb átmenet a többi mikro-állapot típusokkal alkotott hálózatok megszakadására utal, amely a globális agyi hálózatok elégtelen működéséhez vezethet.

Korábbi tanulmányok, amelyek EEG adatokon alapuló gépi tanulási módszereket alkalmaztak, vagy nyugalmi felvételeket használtak, vagy szkizofréniában ismert kiváltott válasz eltéréseket, mint például P50, P300 vagy MMN, melyekből különféle jellemzőket származtattak (327-342). Mivel az osztályozó modelleknek az értékelése jelentősen különbözött a tanulmányok között, különös tekintettel a teljesítménymutatókra, ezért a vizsgálatokat a bizonyítékok szintje alapján alacsony, közepes és magas kategóriákra osztottuk. A kategória megállapításához a mintaméretet (Ns), a jellemzők számát (Nf) és a keresztvalidálási technika alkalmazását vagy annak hiányát vettük alapul.

Összegezve, három tanulmány felelt meg a legmagasabb szintű bizonyíték kritériumainak (328, 332, 341). A legtöbb tanulmány a bizonyítékok szintjét tekintve a középkategóriába esett, mivel három vagy több kulcsfontosságú tulajdonsággal nem rendelkeztek a minta méretét, a jellemzők számát vagy a keresztvalidálási technikák alkalmazását illetően (329, 330, 333-335, 342). A többi tanulmányt bizonyos módszertani hiányosságok jellemezték, ideértve a nem megfelelő mennyiségű jellemzők használata (azaz nagyobb, mint az optimális jellemzők száma vagy túl alacsony az eset/jellemző aránya), a nem elegendő mintaszám és a kereszt-validálási technikák hiánya, így az osztályozás közölt pontosságát körültekintően szabad csak értelmezni (327, 331, 336-340).

Összességében a szkizofrén betegek és egészséges kontroll személyek osztályozására vonatkozó gépi tanulási megközelítés korábbi tanulmányaival összefüggésben modellünket

ígéretes, új lehetőségnek tekinthetjük a neurobiológiai megközelítések kidolgozására és a diagnosztikai osztályozás támogatására. Modellünkben nagy mintát, három kanonikus tulajdonságot (a javasolt többváltozós mintaelemzés eredménye) és tízszeres keresztvalidálási technikát („K-fold CV”) használtunk, így tanulmányunk eleget tesz a magas szintű bizonyítékkal bíró tanulmányok kategóriájának. A modellünkkel elért legjobb pontosság a legjobb kategóriát elérő (bizonyíték szintje alapján) gépi tanulási tanulmányok közül az első háromban szerepel. Továbbá, releváns neurobiológiai tulajdonságokat használtunk fel, amelyeket az EEG mikro-állapotok tulajdonságainak többváltozós mintázati elemzéséből nyertünk. A mikro-állapot jellemzők globális agyi hálózatokat kvantitatív módon reprezentálják, mely hálózatok eltérései szkizofréniában ismertek (277).

Az agyi funkcionális mikro-állapotok eleme az agyi elektromos mező topográfiája, azaz a potenciál térkép konfigurációja, amely egy bizonyos ideig stabil marad, majd hirtelen új konfigurációra változik, amelyben ismét stabil marad. Egy adott stabil potenciál térkép konfigurációjában egy perióduson belül a mező erőssége növekszik és csökken, de a topográfia stabil marad. Ezt a nagyon alapvető megfigyelést először Dietrich Lehmann és munkatársai írták le (38). A mikro-állapotok agyi forrásának vonatkozásában az uralkodó vélemény az, hogy míg a fejbőrön mért lehetséges potenciál térképek több agyi forrásgenerátorból származhatnak (az egyedi inverz megoldás hiánya miatt), addig ugyanazon mögöttes agyi forrásgenerátorok aktiválása mindig ugyanazt a fejbőrön mérhető potenciál térképet fogja eredményezni.

Fontos megjegyezni, hogy az EEG mikro-állapotok funkcionális jelentőségének vizsgálata egy jelenleg kibontakozóban lévő kutatási terület, így kevés vizsgálat áll rendelkezésünkre, amelyek ezen potenciál térképek hátterében álló agyi forrásokat azonosítottak. Három vizsgálat használt EEG-fMRI koregisztrációs módszert és szignifikáns összefüggést talált az EEG mikro-állapotok és az fMRI-vel azonosított nyugalmi hálózatok között (RSNs) (40, 309, 310). Mivel különböző módszereket használtak összehasonlításuk számos nehézségbe ütközik, azonban Britz és munkatársai a konvencionális mikro-állapot elemzést használták és a következő megállapításokra jutottak. Az A típusú mikro-állapot negatív korrelációt mutatott a BOLD aktivitással a kétoldali felső és középső temporális lebenyben, míg a B típus a kétoldali okcipitális lebenyben. A C típus pozitív korrelációt mutatott az anterior cinguláris kéreg dorzális részével, kétoldali inferior frontális kéreggel és

a jobb inzuláris területtel. Végül, a D típusnál negatív korrelációt azonosítottak a frontális és parietális kéreg dorzális és ventrális területeivel jobb oldali dominanciával. Így a mikro-állapotokat az fMRI vizsgálatokból ismert nyugalmi hálózatokkal kötötték össze, úgymint auditoros hálózat (mikro-állapot A), vizuális hálózat (mikro-állapot B), száliencia hálózat (mikro-állapot C) és figyelmi hálózat (mikro-állapot D) (40).

Egyelőre kevés tanulmányt végeztek, amelyek forráslokalizációs technikával igyekeztek feltérképezni az EEG mikro-állapotok létrejöttében szerepet játszó agyi régiókat (41-43, 393). Ezek közül, Pascual-Marqui és munkatársai a mikro-állapotok forrásgenerátorai közötti átfedésről számoltak be, főként az elülső és hátsó cinguláris kéreg és a kétoldali parietális és okcipitális területeken. A hátsó cinguláris kéreg mind a négy mikro-állapot létrejöttében szerepet játszik. Mivel ezek a területek az fMRI vizsgálatokban leírt Default Mode Network-öt (DMN) alkotó struktúrákkal átfedésben vannak, arra a következtetésre jutottak, hogy a mikro-állapotok a DMN időbeli megjelenései (41). Milz és munkatársai bebizonyították, hogy ez az aktivitás elsősorban az alfa frekvenciatartományon belül zajlik (393). Custo és munkatársai általános lineáris modell (GLM) megközelítést alkalmaztak, ami Britz és kollégái által használt EEG-fMRI vizsgálatokhoz hasonló elemzésen alapult. A módszert topografikus elektrofiziológiai állapot forráslokalizációnak (TESS) nevezték és több agyi régiót azonosítottak, amelyek az EEG mikro-állapotok többségének létrejöttében szerepet játszanak. Ezek a közös területek megfeleltek az agyi hálózatok szerkezeti és funkcionális hálózatával kapcsolatos, több tanulmányban leírt fő csomópontoknak (például az elülső és a hátsó cinguláris kéreg, a precuneus, a felső frontális kéreg, a szupramarginális gyrus, a hátsó-felső prefrontális kéreg és az inzula) (42).

Eredményeink összhangban állnak korábbi kutatások megállapításaival, miszerint a szkizofrénia neurobiológiai alapjainak feltérképezéséhez a nagyméretű ideghálózatokat kell vizsgálni (6, 7). A nyugalmi EEG-ben megjelenő mikro-állapotok az agyi forrásgenerátorok jelenlétét reprezentálják, amelyek rövid időn belül újra és újra aktiválódnak, és a nagy méretű ideghálózatok koordinált elektromos aktivitásának rövid mintázataként értelmezhetők (394). Egyre több bizonyíték utal arra, hogy a mikro-állapotok különböző agyi alhálózatok reprezentációi, amelyek együttesen a nagyméretű idegi hálózatokat alkotják (40, 309, 395, 396). A szkizofréniában megjelenő mikro-állapot eltérések az intakt idegi aktivitás összeomlására utalnak, ami a betegség patogenézisének alapját képezheti. Például az egyes

mikro-állapot jellemzőinek eltérései különböző neuronális hálózati alegységek aktivitásának valószínűségében bekövetkező változásokat tükrözhetik, ezáltal az egész hálózatot érintő károsodást okozva. A mikro-állapotok közötti átmeneti valószínűség szintén megváltozott szkizofrén betegeknél, ami agyi hálózatok aktiválódási sorrendjében, így az egymásra épülő hálózatokban zavart eredményezhet. Összefoglalva, a szkizofréniában megjelenő EEG mikro-állapot eltérések károsodott konnektivitást, csökkent funkcionális szerveződést és fokozott zajt okozhat az agyi folyamatokban, ami a szkizofréniában megjelenő tünetegyüttes neurofiziológiai alapjairól szóló elméleteit támogatja (317).

Szkizofréniában azonosított neurotranszmitter rendszerek eltérései és a mikro-állapotok közötti kapcsolatokat vizsgáló tanulmányt nem találtunk az irodalomban. Azonban, feltételezhető, hogy a molekuláris eltérések és a mikro-állapot jellegzetességeiben bekövetkezett változások összefüggenek, mivel a kérgi területek kiemelt szerepet játszanak a skalpon mérhető potenciál térképek kialakulásában és a glutamát egy kiemelkedően fontos neurotranszmitter az kéregben. A glutamaterg rendszerben megjelenő eltérések, amik a szkizofréniában leírt NMDA receptorok károsodásán keresztül érvényesülnek (397-399), kérgi hálózatok szinkronizációjának elégtelenségével járhatnak, amit az adott potenciál konfigurációhoz tartozó mikro-állapot eltérő jellegzetességeit eredményezi. Azonban, nyilvánvaló, hogy a kapcsolat tisztázásához további vizsgálatok szükségesek, amelyek hasznos betekintést nyújtanának az agyi hálózatok szerveződésének megismeréséhez.

Összegezve, a funkcionális EEG mikro-állapot jellemzőkön alapuló gépi tanulási módszer alkalmas lehet a szkizofrénia egyén-specifikus jellemzésére. Az általunk használt nyugalmi EEG adatokon alapuló jellemzőkkel hasonló mértékű pontosságot értünk el, mint a kiváltott válasz komponensekből származó jellemzőket használó tanulmányok. A nyugalmi EEG több előnnyel bír a kiváltott válasz paradigmákkal szemben: könnyen kivitelezhető, nem terhelő a páciens számára, nem igényel feladatban való részvételt és kevésbé variábilis ellátóhelyenként. Továbbá, a mikro-állapot elemzésére szolgáló szoftvercsomagok és Matlab eszköztárak állnak rendelkezésre, amik széleskörben megkönnyítik az elemzés kivitelezését. Azonban véleményünk szerint a nyugalmi EEG adatok, a kiváltott válasz komponensekkel kombinálva további javulást eredményeznének a gépi tanulási módszerek osztályozási pontosságában. Mindent összevetve, eredményeink alapján, hasonló vizsgálatok révén

lehetőség nyílik új és innovatív diagnosztikai és terápiás segédeszközök fejlesztésére, amik bővíthetik a pszichiáterek eszköztárát.

II. vizsgálat limitációi

A vizsgálat korlátai között szerepel, hogy életkor, nem és iskolai végzettség tekintetében egyénileg nem illesztett a beteg és kontroll csoport. Mindazonáltal a csoportbeli különbségek nem voltak statisztikailag szignifikánsak még a vizsgálatban szereplő nagy mintaszámnál sem, és ezeknek a változóknak a korrekcióját az elemzések során elvégeztük. A vizsgálat másik lehetséges korlátja, hogy klinikai diagnózist használtunk, ami nem tartalmaz részletes információt a pszichopatológiát illetően és a szkizofrénia teljes spektrumát magában foglalja. Emellett, a gyógyszeres terápia hatással lehet a EEG mikro-állapotokra, annak ellenére, hogy Rieger és munkatársai által végzett metaanalízis a gyógyszeres terápiában résztvevő személyekkel korrigálva is közepes hatáserősséget igazolt (44). A korábbi tanulmányok kevesebb mint fele vizsgált gyógyszeres terápiában részesülő szkizofrén betegeket, azonban két vizsgálat az antipszichotikum terápia EEG mikro-állapotokra gyakorolt hatásáról számolt be (313, 314). További említendő kritérium, hogy másik klinikai csoportot nem használtunk vizsgálatunkban, így több betegcsoport elkülönítésére, azaz a modell differenciáldiagnosztikai potenciáljára nem következtethetünk.

9. Következtetések

A dolgozatban bemutatott két vizsgálat a több ponton kapcsolódik az irodalmi áttekintés során összefoglalt szkizofréniában megjelenő neurobiológiai eltérésekhez és az azokra épül betegségmodellekhez. Összességében elmondható, hogy eredményeink összehangban vannak az irodalmi adatokkal és szkizofréniában az agyi hálózati működés zavarainak meglétét erősítik. A nyugalmi hálózatok és feladatspecifikus hálózatok között szoros kapcsolat van, így a nyugalmi hálózatok károsodása megváltozott észlelési, kognitív- és memóriafunkciókkal jár.

Az első vizsgálatban azonosított gamma aktivitás változás a kéregben zajló gamma oszcilláció eltéréseit jelzi. Az eltérés következménye a hálózatok időbeli szinkronizációjának elvesztéséhez vezethet, ami az információ torzulását eredményezheti és így az érintett funkcióban károsodás jelenik meg. A frontális régiókban az aberráns nyugalmi állapotú gamma teljesítmény alapja lehet a szkizofréniában tapasztalt neurokognitív eltéréseknek. A parietális régiók a frontális területekkel együtt hetero-modális asszociációs feladatokat látnak el, ami szkizofrén betegekben károsodott. Az okcipitális területeken a megnövekedett gamma kortikális zajként értelmezhető, ami befolyásolja a vizuális észlelési folyamatokat és ismert, hogy a vizuális Gestalt-paradigmában a szkizofréniában szenvedő betegekben zavart gamma-oszcillációt figyeltek meg.

A második vizsgálatban az EEG mikro-állapotok jellemzőit használtuk fel gépi tanulási modellben a szkizofrén betegek és egészséges kontroll személyek osztályozására. A mikro-állapotok jellemzőivel mérhető eltérések elégségesnek bizonyultak a jó pontosságú osztályozáshoz. A szakirodalomban a mikro-állapotok és a nyugalmi hálózatok között több összefüggést is azonosítottak. A mikro-állapotok eltérései az agyi hálózatok dinamikájában és időbeli összehangolásában megjelenő károsodásokat jelezhetik. A hálózati károsodások pedig funkcionális károsodáshoz vezethetnek.

A két vizsgálat eredményei indirekt módon az agyi hálózatok funkcionális működésében jelen lévő zavarokat jelezhetik. Míg a gamma aktivitás a hálózatok szinkron aktivitásának mérőszáma, addig a mikro-állapotok jellemzői több agyi alhálózat strukturális és dinamikus aspektusaira vonatkozóan nyújtanak információt. További lehetőség a második vizsgálatban

használt gépi tanulási modell bővítése, azaz a gamma aktivitásban mért eltérések felhasználásával eredményesebb osztályozó modell kialakítása.

Az irodalmi áttekintésben részletezett neurotranszmitter rendszerekben megjelenő eltérések a szinaptikus hálózati kapcsolatok károsodásához vezetnek, melyek a makroszkópos hálózatok eltéréseit vonhatják maguk után. Vizsgálataink további adatokat szolgáltatnak a szkizofrénia „dysconnection" hipotéziséhez, a csökkent jel/zaj arány és a serkentő-gátló egyensúly felbomlásán alapuló elméleteihez.

10. Összefoglalás

Célkitűzések: Az első vizsgálatunkban célunk a szkizofréniában megváltozott nyugalmi gamma aktivitás regionális feltérképezése volt. Második vizsgálatunkban célunk nyugalmi EEG mikro-állapot jellemzőinek eltéréseinek körvonalazása szkizofrén páciensek esetében és ezen jellemzők segítségével gépi tanulási modell alapú egészséges kontrol személyektől való diszkriminációja volt.

Módszerek: A kutatásban 70 szkizofrén páciens és 76 egészséges kontroll 256 csatornán elvezetett nyugalmi EEG adatait elemeztük. A gamma frekvencia sáv teljesítményének kiszámítására a 31-48 Hz közötti FFT (Fast Fourier Transformation) értékek összegét vettük. A mikro-állapot szegmentációhoz adaptált módosított „k-átlag csoportosítás módszert" alkalmaztuk. Többváltozós minta elemzési módszerrel 3 kanonikus változóra csökkentettük a jellemzőink számát, amelyeket gépi tanulás során használtunk fel.

Eredmények: A szkizofrén betegeknél egészséges kontroll személyekhez képest megváltozott gamma aktivitást találtunk, és a részletes regionális elemzés kimutatta, hogy a csoportbeli különbségek elülső és hátsó régiókban jelentek meg. A PANSS skálán mért pszichopatológiai tünetek pozitív összefüggésben álltak az emelkedett gamma aktivitással. A második vizsgálatunk eredményei alapján a nyugalmi EEG felvételek mikro-állapot elemzése hasznos jellemzőkkel szolgál, amelyek mentén a szkizofrén betegek és az egészséges kontroll személyek sikeresen megkülönböztethetők. Továbbá, a mikro-állapot jellemzők további elemzése, mint például az általunk használt többváltozós mintaelemzés, hatékonyabb jellemzőket eredményezett az osztályozáshoz.

Megbeszélés: Szkizofréniában, több agyi régióban is megjelenő gamma aktivitás eltérések a nyugalmi hálózatok összehangolt működésének károsodását jelezhetik A megnövekedett gamma aktivitás pozitív összefüggése a pszichopatológiával azt sugallja, hogy a megváltozott gamma aktivitás hozzájárul a tünetek megjelenéséhez. A nyugalmi EEG mikro-állapot szegmentációja informatív jellemzőket eredményezett, amelyekkel a szkizofrén betegek és egészséges kontroll személyek sikeresen elkülöníthetők. Ezen kívül a mikro-állapot jellemzőinek eltérése a szkizofrén betegek agyi hálózatainak zavart működését jelezheti.

11. Summary

Objectives: In our first study, our aim was to regionally map altered resting gamma activity in schizophrenia. In our second study, we aimed to verify differences in the characteristics of resting EEG microstates in patients with schizophrenia and to discriminate them from healthy control subjects based on machine-learning model that using these characteristics.

Methods: In the studies, we analyzed resting EEG data from 70 patients with schizophrenia and 76 healthy controls with 256 channels. To calculate the power of the gamma frequency band, the sum of the FFT (Fast Fourier Transformation) values between 31 and 48 Hz was taken. The modified "k-means clustering algorithm" adapted for microstate segmentation was used to determine microstates. Using a multivariate pattern analysis method, we reduced the number of microstate features, used in the machine learning approach, to 3 canonical variables.

Results: Altered gamma activity was found in patients with schizophrenia compared to healthy controls, and detailed regional analysis showed that group differences appeared in anterior and posterior regions. Psychopathological symptoms measured by the PANSS scale were positively correlated with elevated gamma activity. Based on the results of our second study, microstate analysis of resting EEG recordings provides useful features along which patients with schizophrenia and healthy controls can be successfully distinguished. Furthermore, further analysis of microstate characteristics, such as the multivariate pattern analysis we used, resulted in more efficient features for classification.

Discussion: Changes in gamma activity can lead to disturbed coordination of large-scale brain networks. Thus, the increased gamma activity in certain brain regions that we found may result in disturbances in temporal coordination of task-free/resting-state networks in schizophrenia. Positive association of increased gamma-power with psychopathology suggests that altered gamma activity provides a contribution to symptom presentation. Microstate segmentation of resting state EEG results in informative features to discriminate patients with schizophrenia from healthy individuals. Moreover, alteration in microstate measures may represent disturbed activity of networks in patients with schizophrenia.

12. Irodalomjegyzék

1. Reichenberg A. (2010) The assessment of neuropsychological functioning in schizophrenia. Dialogues Clin Neurosci, 12: 383-392.
2. Hafner H, an der Heiden W. (1997) Epidemiology of schizophrenia. Can J Psychiatry, 42: 139-151.
3. Tringer L. (2010) A pszichiátria tankönyve.
4. Kahn RS, Sommer IE, Murray RM, Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR, Cannon TD, O'Donovan M, Correll CU, Kane JM, van Os J, Insel TR. (2015) Schizophrenia. Nat Rev Dis Primers, 1: 15067.
5. Henriksen MG, Nordgaard J, Jansson LB. (2017) Genetics of Schizophrenia: Overview of Methods, Findings and Limitations. Front Hum Neurosci, 11: 322.
6. Andreasen NC, Paradiso S, O'Leary DS. (1998) "Cognitive dysmetria" as an integrative theory of schizophrenia: a dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry? Schizophr Bull, 24: 203-218.
7. Friston KJ. (1999) Schizophrenia and the disconnection hypothesis. Acta Psychiatr Scand Suppl, 395: 68-79.
8. Buzsaki G, Wang XJ. (2012) Mechanisms of gamma oscillations. Annu Rev Neurosci, 35: 203-225.
9. Basar-Eroglu C, Schmiedt-Fehr C, Mathes B, Zimmermann J, Brand A. (2009) Are oscillatory brain responses generally reduced in schizophrenia during long sustained attentional processing? Int J Psychophysiol, 71: 75-83.
10. Brenner CA, Krishnan GP, Vohs JL, Ahn WY, Hetrick WP, Morzorati SL, O'Donnell BF. (2009) Steady state responses: electrophysiological assessment of sensory function in schizophrenia. Schizophr Bull, 35: 1065-1077.
11. Gallinat J, Winterer G, Herrmann CS, Senkowski D. (2004) Reduced oscillatory gamma-band responses in unmedicated schizophrenic patients indicate impaired frontal network processing. Clin Neurophysiol, 115: 1863-1874.
12. Haig AR, Gordon E, De Pascalis V, Meares RA, Bahramali H, Harris A. (2000) Gamma activity in schizophrenia: evidence of impaired network binding? Clin Neurophysiol, 111: 1461-1468.
13. Hall MH, Taylor G, Sham P, Schulze K, Rijsdijk F, Picchioni M, Toulopoulou T, Ettinger U, Bramon E, Murray RM, Salisbury DF. (2011) The early auditory gamma-band response is heritable and a putative endophenotype of schizophrenia. Schizophr Bull, 37: 778-787.
14. Hirano S, Hirano Y, Maekawa T, Obayashi C, Oribe N, Kuroki T, Kanba S, Onitsuka T. (2008) Abnormal neural oscillatory activity to speech sounds in schizophrenia: a magnetoencephalography study. J Neurosci, 28: 4897-4903.
15. Krishnan GP, Hetrick WP, Brenner CA, Shekhar A, Steffen AN, O'Donnell BF. (2009) Steady state and induced auditory gamma deficits in schizophrenia. Neuroimage, 47: 1711-1719.
16. Lee KH, Williams LM, Haig A, Goldberg E, Gordon E. (2001) An integration of 40 Hz Gamma and phasic arousal: novelty and routinization processing in schizophrenia. Clin Neurophysiol, 112: 1499-1507.

17. Leicht G, Karch S, Karamatskos E, Giegling I, Moller HJ, Hegerl U, Pogarell O, Rujescu D, Mulert C. (2011) Alterations of the early auditory evoked gamma-band response in first-degree relatives of patients with schizophrenia: hints to a new intermediate phenotype. J Psychiatr Res, 45: 699-705.
18. Lenz D, Fischer S, Schadow J, Bogerts B, Herrmann CS. (2011) Altered evoked gamma-band responses as a neurophysiological marker of schizophrenia? Int J Psychophysiol, 79: 25-31.
19. Roach BJ, Mathalon DH. (2008) Event-related EEG time-frequency analysis: an overview of measures and an analysis of early gamma band phase locking in schizophrenia. Schizophr Bull, 34: 907-926.
20. Spencer KM. (2008) Visual gamma oscillations in schizophrenia: implications for understanding neural circuitry abnormalities. Clin EEG Neurosci, 39: 65-68.
21. Teale P, Collins D, Maharajh K, Rojas DC, Kronberg E, Reite M. (2008) Cortical source estimates of gamma band amplitude and phase are different in schizophrenia. Neuroimage, 42: 1481-1489.
22. Barr MS, Farzan F, Tran LC, Chen R, Fitzgerald PB, Daskalakis ZJ. (2010) Evidence for excessive frontal evoked gamma oscillatory activity in schizophrenia during working memory. Schizophr Res, 121: 146-152.
23. Basar-Eroglu C, Brand A, Hildebrandt H, Karolina Kedzior K, Mathes B, Schmiedt C. (2007) Working memory related gamma oscillations in schizophrenia patients. Int J Psychophysiol, 64: 39-45.
24. Cho RY, Konecky RO, Carter CS. (2006) Impairments in frontal cortical gamma synchrony and cognitive control in schizophrenia. Proc Natl Acad Sci U S A, 103: 19878-19883.
25. Gonzalez-Hernandez JA, Cedeno I, Pita-Alcorta C, Galan L, Aubert E, Figueredo-Rodriguez P. (2003) Induced oscillations and the distributed cortical sources during the Wisconsin card sorting test performance in schizophrenic patients: new clues to neural connectivity. Int J Psychophysiol, 48: 11-24.
26. Haenschel C, Bittner RA, Waltz J, Haertling F, Wibral M, Singer W, Linden DE, Rodriguez E. (2009) Cortical oscillatory activity is critical for working memory as revealed by deficits in early-onset schizophrenia. J Neurosci, 29: 9481-9489.
27. Kissler J, Muller MM, Fehr T, Rockstroh B, Elbert T. (2000) MEG gamma band activity in schizophrenia patients and healthy subjects in a mental arithmetic task and at rest. Clin Neurophysiol, 111: 2079-2087.
28. Minzenberg MJ, Firl AJ, Yoon JH, Gomes GC, Reinking C, Carter CS. (2010) Gamma oscillatory power is impaired during cognitive control independent of medication status in first-episode schizophrenia. Neuropsychopharmacology, 35: 2590-2599.
29. Hong LE, Summerfelt A, Mitchell BD, O'Donnell P, Thaker GK. (2012) A shared low-frequency oscillatory rhythm abnormality in resting and sensory gating in schizophrenia. Clin Neurophysiol, 123: 285-292.
30. Kam JW, Bolbecker AR, O'Donnell BF, Hetrick WP, Brenner CA. (2013) Resting state EEG power and coherence abnormalities in bipolar disorder and schizophrenia. J Psychiatr Res, 47: 1893-1901.
31. Kikuchi M, Hashimoto T, Nagasawa T, Hirosawa T, Minabe Y, Yoshimura M, Strik W, Dierks T, Koenig T. (2011) Frontal areas contribute to reduced global

coordination of resting-state gamma activities in drug-naive patients with schizophrenia. Schizophr Res, 130: 187-194.
32. Mitra S, Nizamie SH, Goyal N, Tikka SK. (2015) Evaluation of resting state gamma power as a response marker in schizophrenia. Psychiatry Clin Neurosci, 69: 630-639.
33. Tikka SK, Nizamie SH, Das B, Katshu MZ, Goyal N. (2013) Increased spontaneous gamma power and synchrony in schizophrenia patients having higher minor physical anomalies. Psychiatry Res, 207: 164-172.
34. Tikka SK, Nizamie SH, Goyal N, Pradhan N, Tikka DL, Katshu MZ. (2015) Evaluation of spontaneous dense array gamma oscillatory activity and minor physical anomalies as a composite neurodevelopmental endophenotype in schizophrenia. Int J Dev Neurosci, 40: 43-51.
35. Tikka SK, Yadav S, Nizamie SH, Das B, Goyal N, Tikka DL. (2014) Sporadic and familial subgroups of schizophrenia do not differ on dense array spontaneous gamma oscillatory activity. Psychiatry Res, 220: 1151-1154.
36. Tavor I, Parker Jones O, Mars RB, Smith SM, Behrens TE, Jbabdi S. (2016) Task-free MRI predicts individual differences in brain activity during task performance. Science, 352: 216-220.
37. Michel CM, Murray MM. (2012) Towards the utilization of EEG as a brain imaging tool. Neuroimage, 61: 371-385.
38. Lehmann D, Ozaki H, Pal I. (1987) EEG alpha map series: brain micro-states by space-oriented adaptive segmentation. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 67: 271-288.
39. Koenig T, Prichep L, Lehmann D, Sosa PV, Braeker E, Kleinlogel H, Isenhart R, John ER. (2002) Millisecond by millisecond, year by year: normative EEG microstates and developmental stages. Neuroimage, 16: 41-48.
40. Britz J, Van De Ville D, Michel CM. (2010) BOLD correlates of EEG topography reveal rapid resting-state network dynamics. Neuroimage, 52: 1162-1170.
41. Pascual-Marqui RD, Lehmann D, Faber P, Milz P, Kochi K, Yoshimura M, Nishida K, Isotani T, Kinoshita T. (2014) The resting microstate networks (RMN): cortical distributions, dynamics, and frequency specific information flow. eprint arXiv:1411.1949: arXiv:1411.1949.
42. Custo A, Van De Ville D, Wells WM, Tomescu MI, Brunet D, Michel CM. (2017) Electroencephalographic Resting-State Networks: Source Localization of Microstates. Brain Connect, 7: 671-682.
43. Milz P, Faber PL, Lehmann D, Koenig T, Kochi K, Pascual-Marqui RD. (2016) The functional significance of EEG microstates--Associations with modalities of thinking. Neuroimage, 125: 643-656.
44. Rieger K, Diaz Hernandez L, Baenninger A, Koenig T. (2016) 15 Years of Microstate Research in Schizophrenia - Where Are We? A Meta-Analysis. Front Psychiatry, 7: 22.
45. Hafner H, Maurer K, Loffler W, Fatkenheuer B, an der Heiden W, Riecher-Rossler A, Behrens S, Gattaz WF. (1994) The epidemiology of early schizophrenia. Influence of age and gender on onset and early course. Br J Psychiatry Suppl: 29-38.
46. Castle D, Wessely S, Der G, Murray RM. (1991) The incidence of operationally defined schizophrenia in Camberwell, 1965-84. Br J Psychiatry, 159: 790-794.

47. Meltzer HY, Okayli G. (1995) Reduction of suicidality during clozapine treatment of neuroleptic-resistant schizophrenia: impact on risk-benefit assessment. Am J Psychiatry, 152: 183-190.
48. Bitter I, Czobor P, Borsi A, Feher L, Nagy BZ, Bacskai M, Rakonczai P, Hegyi R, Nemeth T, Varga P, Gimesi-Orszagh J, Fadgyas-Freyler P, Sermon J, Takacs P. (2017) Mortality and the relationship of somatic comorbidities to mortality in schizophrenia. A nationwide matched-cohort study. Eur Psychiatry, 45: 97-103.
49. McGlashan TH. (1988) A selective review of recent North American long-term followup studies of schizophrenia. Schizophr Bull, 14: 515-542.
50. Ripke S, Neale BM, Corvin A, Walters JTR, Farh K-H, Holmans PA, Lee P, Bulik-Sullivan B, Collier DA, Huang H, Pers TH, Agartz I, Agerbo E, Albus M, Alexander M, Amin F, Bacanu SA, Begemann M, Belliveau Jr RA, Bene J, Bergen SE, Bevilacqua E, Bigdeli TB, Black DW, Bruggeman R, Buccola NG, Buckner RL, Byerley W, Cahn W, Cai G, Campion D, Cantor RM, Carr VJ, Carrera N, Catts SV, Chambert KD, Chan RCK, Chen RYL, Chen EYH, Cheng W, Cheung EFC, Ann Chong S, Robert Cloninger C, Cohen D, Cohen N, Cormican P, Craddock N, Crowley JJ, Curtis D, Davidson M, Davis KL, Degenhardt F, Del Favero J, Demontis D, Dikeos D, Dinan T, Djurovic S, Donohoe G, Drapeau E, Duan J, Dudbridge F, Durmishi N, Eichhammer P, Eriksson J, Escott-Price V, Essioux L, Fanous AH, Farrell MS, Frank J, Franke L, Freedman R, Freimer NB, Friedl M, Friedman JI, Fromer M, Genovese G, Georgieva L, Giegling I, Giusti-Rodríguez P, Godard S, Goldstein JI, Golimbet V, Gopal S, Gratten J, de Haan L, Hammer C, Hamshere ML, Hansen M, Hansen T, Haroutunian V, Hartmann AM, Henskens FA, Herms S, Hirschhorn JN, Hoffmann P, Hofman A, Hollegaard MV, Hougaard DM, Ikeda M, Joa I, Julià A, Kahn RS, Kalaydjieva L, Karachanak-Yankova S, Karjalainen J, Kavanagh D, Keller MC, Kennedy JL, Khrunin A, Kim Y, Klovins J, Knowles JA, Konte B, Kucinskas V, Ausrele Kucinskiene Z, Kuzelova-Ptackova H, Kähler AK, Laurent C, Lee Chee Keong J, Hong Lee S, Legge SE, Lerer B, Li M, Li T, Liang K-Y, Lieberman J, Limborska S, Loughland CM, Lubinski J, Lönnqvist J, Macek Jr M, Magnusson PKE, Maher BS, Maier W, Mallet J, Marsal S, Mattheisen M, Mattingsdal M, McCarley RW, McDonald C, McIntosh AM, Meier S, Meijer CJ, Melegh B, Melle I, Mesholam-Gately RI, Metspalu A, Michie PT, Milani L, Milanova V, Mokrab Y, Morris DW, Mors O, Murphy KC, Murray RM, Myin-Germeys I, Müller-Myhsok B, Nelis M, Nenadic I, Nertney DA, Nestadt G, Nicodemus KK, Nikitina-Zake L, Nisenbaum L, Nordin A, O'Callaghan E, O'Dushlaine C, O'Neill FA, Oh S-Y, Olincy A, Olsen L, Van Os J, Pantelis C, Papadimitriou GN, Papiol S, Parkhomenko E, Pato MT, Paunio T, Pejovic-Milovancevic M, Perkins DO, Pietiläinen O, Pimm J, Pocklington AJ, Powell J, Price A, Pulver AE, Purcell SM, Quested D, Rasmussen HB, Reichenberg A, Reimers MA, Richards AL, Roffman JL, Roussos P, Ruderfer DM, Salomaa V, Sanders AR, Schall U, Schubert CR, Schulze TG, Schwab SG, Scolnick EM, Scott RJ, Seidman LJ, Shi J, Sigurdsson E, Silagadze T, Silverman JM, Sim K, Slominsky P, Smoller JW, So H-C, Spencer CA, Stahl EA, Stefansson H, Steinberg S, Stogmann E, Straub RE, Strengman E, Strohmaier J, Scott Stroup T, Subramaniam M, Suvisaari J, Svrakic DM, Szatkiewicz JP, Söderman E, Thirumalai S, Toncheva D, Tosato S, Veijola J, Waddington J, Walsh D, Wang D, Wang Q, Webb BT, Weiser M, Wildenauer DB, Williams NM, Williams S, Witt SH, Wolen AR, Wong EHM, Wormley BK, Simon

Xi H, Zai CC, Zheng X, Zimprich F, Wray NR, Stefansson K, Visscher PM, Trust Case-Control Consortium W, Adolfsson R, Andreassen OA, Blackwood DHR, Bramon E, Buxbaum JD, Børglum AD, Cichon S, Darvasi A, Domenici E, Ehrenreich H, Esko T, Gejman PV, Gill M, Gurling H, Hultman CM, Iwata N, Jablensky AV, Jönsson EG, Kendler KS, Kirov G, Knight J, Lencz T, Levinson DF, Li QS, Liu J, Malhotra AK, McCarroll SA, McQuillin A, Moran JL, Mortensen PB, Mowry BJ, Nöthen MM, Ophoff RA, Owen MJ, Palotie A, Pato CN, Petryshen TL, Posthuma D, Rietschel M, Riley BP, Rujescu D, Sham PC, Sklar P, St Clair D, Weinberger DR, Wendland JR, Werge T, Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics C, Psychosis Endophenotypes International C. (2014) Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. Nature, 511: 421-427.

51. Foley C, Corvin A, Nakagome S. (2017) Genetics of Schizophrenia: Ready to Translate? Curr Psychiatry Rep, 19: 61.
52. Dohrenwend BP, Egri G. (1981) Recent stressful life events and episodes of schizophrenia. Schizophr Bull, 7: 12-23.
53. Lewis G, David A, Andreasson S, Allebeck P. (1992) Schizophrenia and city life. Lancet, 340: 137-140.
54. Bhugra D, Leff J, Mallett R, Der G, Corridan B, Rudge S. (1997) Incidence and outcome of schizophrenia in whites, African-Caribbeans and Asians in London. Psychol Med, 27: 791-798.
55. Brown AS, Schaefer CA, Wyatt RJ, Begg MD, Goetz R, Bresnahan MA, Harkavy-Friedman J, Gorman JM, Malaspina D, Susser ES. (2002) Paternal age and risk of schizophrenia in adult offspring. Am J Psychiatry, 159: 1528-1533.
56. Zammit S, Allebeck P, Andreasson S, Lundberg I, Lewis G. (2002) Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. BMJ, 325: 1199.
57. McNeil TF, Cantor-Graae E. (2000) Obstetric complications as risk factors for schizophrenia. International Journal of Mental Health, 29: 73-83.
58. McNeil TF. (1995) Perinatal risk factors and schizophrenia: selective review and methodological concerns. Epidemiol Rev, 17: 107-112.
59. Geddes JR, Lawrie SM. (1995) Obstetric complications and schizophrenia: a meta-analysis. Br J Psychiatry, 167: 786-793.
60. Geddes JR, Verdoux H, Takei N, Lawrie SM, Bovet P, Eagles JM, Heun R, McCreadie RG, McNeil TF, O'Callaghan E, Stober G, Willinger U, Murray RM. (1999) Schizophrenia and complications of pregnancy and labor: an individual patient data meta-analysis. Schizophr Bull, 25: 413-423.
61. Cannon M, Jones PB, Murray RM. (2002) Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. Am J Psychiatry, 159: 1080-1092.
62. Byrne M, Browne R, Mulryan N, Scully A, Morris M, Kinsella A, Takei N, McNeil T, Walsh D, O'Callaghan E. (2000) Labour and delivery complications and schizophrenia. Case-control study using contemporaneous labour ward records. Br J Psychiatry, 176: 531-536.
63. Kendell RE, McInneny K, Juszczak E, Bain M. (2000) Obstetric complications and schizophrenia. Two case-control studies based on structured obstetric records. Br J Psychiatry, 176: 516-522.

64. Westergaard T, Mortensen PB, Pedersen CB, Wohlfahrt J, Melbye M. (1999) Exposure to prenatal and childhood infections and the risk of schizophrenia: suggestions from a study of sibship characteristics and influenza prevalence. Arch Gen Psychiatry, 56: 993-998.
65. Verdoux H, Geddes JR, Takei N, Lawrie SM, Bovet P, Eagles JM, Heun R, McCreadie RG, McNeil TF, O'Callaghan E, Stober G, Willinger MU, Wright P, Murray RM. (1997) Obstetric complications and age at onset in schizophrenia: an international collaborative meta-analysis of individual patient data. Am J Psychiatry, 154: 1220-1227.
66. Torrey EF, Miller J, Rawlings R, Yolken RH. (1997) Seasonality of births in schizophrenia and bipolar disorder: a review of the literature. Schizophr Res, 28: 1-38.
67. Lieberman JA, Kane JM, Alvir J. (1987) Provocative tests with psychostimulant drugs in schizophrenia. Psychopharmacology (Berl), 91: 415-433.
68. Carlsson A, Lindqvist M, Magnusson T. (1957) 3,4-Dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxytryptophan as reserpine antagonists. Nature, 180: 1200.
69. Campden-Main BC, Wegielski Z. (1955) The control of deviant behavior in chronically disturbed psychotic patients by the oral administration of reserpine. Ann N Y Acad Sci, 61: 117-122.
70. Arnold AL, Freeman H. (1956) Reserpine in hospitalized psychotics; a controlled study on chronically disturbed women. AMA Arch Neurol Psychiatry, 76: 281-285.
71. Carlsson A, Roos BE, Walinder J, Skott A. (1973) Further studies on the mechanism of antipsychotic action: potentiation by alpha-methyltyrosine of thioridazine effects in chronic schizophrenics. J Neural Transm, 34: 125-132.
72. Walinder J, Skott A, Carlsson A, Roos BE. (1976) Potentiation by metyrosine of thioridazine effects in chronic schizophrenics. A long-term trial using double-blind crossover technique. Arch Gen Psychiatry, 33: 501-505.
73. Seeman P, Lee T, Chau-Wong M, Wong K. (1976) Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors. Nature, 261: 717-719.
74. Sunahara RK, Seeman P, Van Tol HH, Niznik HB. (1993) Dopamine receptors and antipsychotic drug response. Br J Psychiatry Suppl: 31-38.
75. Creese I, Burt DR, Snyder SH. (1976) Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. Science, 192: 481-483.
76. Matthysse S. (1973) Antipsychotic drug actions: a clue to the neuropathology of schizophrenia? Fed Proc, 32: 200-205.
77. Snyder SH. (1976) The dopamine hypothesis of schizophrenia: focus on the dopamine receptor. Am J Psychiatry, 133: 197-202.
78. Owen F, Cross AJ, Crow TJ, Longden A, Poulter M, Riley GJ. (1978) Increased dopamine-receptor sensitivity in schizophrenia. Lancet, 2: 223-226.
79. Mackay AV, Iversen LL, Rossor M, Spokes E, Bird E, Arregui A, Creese I, Synder SH. (1982) Increased brain dopamine and dopamine receptors in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry, 39: 991-997.
80. Pearce RK, Seeman P, Jellinger K, Tourtellotte WW. (1990) Dopamine uptake sites and dopamine receptors in Parkinson's disease and schizophrenia. Eur Neurol, 30 Suppl 1: 9-14.

81. Bird ED, Spokes EG, Barnes J, MacKay AV, Iversen LL, Shepherd M. (1977) Increased brain dopamine and reduced glutamic acid decarboxylase and choline acetyl transferase activity in schizophrenia and related psychoses. Lancet, 2: 1157-1158.
82. Crow TJ, Baker HF, Cross AJ, Joseph MH, Lofthouse R, Longden A, Owen F, Riley GJ, Glover V, Killpack WS. (1979) Monoamine mechanisms in chronic schizophrenia: post-mortem neurochemical findings. Br J Psychiatry, 134: 249-256.
83. Toru M, Watanabe S, Shibuya H, Nishikawa T, Noda K, Mitsushio H, Ichikawa H, Kurumaji A, Takashima M, Mataga N, et al. (1988) Neurotransmitters, receptors and neuropeptides in post-mortem brains of chronic schizophrenic patients. Acta Psychiatr Scand, 78: 121-137.
84. McCollum LA, Walker CK, Roche JK, Roberts RC. (2015) Elevated Excitatory Input to the Nucleus Accumbens in Schizophrenia: A Postmortem Ultrastructural Study. Schizophr Bull, 41: 1123-1132.
85. McCollum LA, Roberts RC. (2015) Uncovering the role of the nucleus accumbens in schizophrenia: A postmortem analysis of tyrosine hydroxylase and vesicular glutamate transporters. Schizophr Res, 169: 369-373.
86. McCollum LA, McCullumsmith RE, Roberts RC. (2016) Tyrosine hydroxylase localization in the nucleus accumbens in schizophrenia. Brain Struct Funct, 221: 4451-4458.
87. Wang M, Pei L, Fletcher PJ, Kapur S, Seeman P, Liu F. (2010) Schizophrenia, amphetamine-induced sensitized state and acute amphetamine exposure all show a common alteration: increased dopamine D2 receptor dimerization. Mol Brain, 3: 25.
88. Perreault ML, Hasbi A, Alijaniaram M, Fan T, Varghese G, Fletcher PJ, Seeman P, O'Dowd BF, George SR. (2010) The dopamine D1-D2 receptor heteromer localizes in dynorphin/enkephalin neurons: increased high affinity state following amphetamine and in schizophrenia. J Biol Chem, 285: 36625-36634.
89. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics C. (2014) Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. Nature, 511: 421-427.
90. Kaalund SS, Newburn EN, Ye T, Tao R, Li C, Deep-Soboslay A, Herman MM, Hyde TM, Weinberger DR, Lipska BK, Kleinman JE. (2014) Contrasting changes in DRD1 and DRD2 splice variant expression in schizophrenia and affective disorders, and associations with SNPs in postmortem brain. Mol Psychiatry, 19: 1258-1266.
91. Kim E, Howes OD, Kapur S. (2013) Molecular imaging as a guide for the treatment of central nervous system disorders. Dialogues Clin Neurosci, 15: 315-328.
92. Brucke T, Podreka I, Angelberger P, Wenger S, Topitz A, Kufferle B, Muller C, Deecke L. (1991) Dopamine D2 receptor imaging with SPECT: studies in different neuropsychiatric disorders. J Cereb Blood Flow Metab, 11: 220-228.
93. Pilowsky LS, Costa DC, Ell PJ, Murray RM, Verhoeff NP, Kerwin RW. (1993) Antipsychotic medication, D2 dopamine receptor blockade and clinical response: a 123I IBZM SPET (single photon emission tomography) study. Psychol Med, 23: 791-797.
94. Klemm E, Grunwald F, Kasper S, Menzel C, Broich K, Danos P, Reichmann K, Krappel C, Rieker O, Briele B, Hotze AL, Moller HJ, Biersack HJ. (1996) [123I]IBZM SPECT for imaging of striatal D2 dopamine receptors in 56 schizophrenic patients taking various neuroleptics. Am J Psychiatry, 153: 183-190.

95. Farde L, Wiesel FA, Jansson P, Uppfeldt G, Wahlen A, Sedvall G. (1988) An open label trial of raclopride in acute schizophrenia. Confirmation of D2-dopamine receptor occupancy by PET. Psychopharmacology (Berl), 94: 1-7.
96. Nordstrom AL, Farde L, Wiesel FA, Forslund K, Pauli S, Halldin C, Uppfeldt G. (1993) Central D2-dopamine receptor occupancy in relation to antipsychotic drug effects: a double-blind PET study of schizophrenic patients. Biol Psychiatry, 33: 227-235.
97. Kapur S, Zipursky RB, Jones C, Remington GJ, Wilson AA, DaSilva J, Houle S. (1996) The D2 receptor occupancy profile of loxapine determined using PET. Neuropsychopharmacology, 15: 562-566.
98. Howes OD, Egerton A, Allan V, McGuire P, Stokes P, Kapur S. (2009) Mechanisms underlying psychosis and antipsychotic treatment response in schizophrenia: insights from PET and SPECT imaging. Curr Pharm Des, 15: 2550-2559.
99. Kapur S, Zipursky R, Jones C, Remington G, Houle S. (2000) Relationship between dopamine D(2) occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. Am J Psychiatry, 157: 514-520.
100. Kestler LP, Walker E, Vega EM. (2001) Dopamine receptors in the brains of schizophrenia patients: a meta-analysis of the findings. Behav Pharmacol, 12: 355-371.
101. Laruelle M. (1998) Imaging dopamine transmission in schizophrenia. A review and meta-analysis. Q J Nucl Med, 42: 211-221.
102. Silvestri S, Seeman MV, Negrete JC, Houle S, Shammi CM, Remington GJ, Kapur S, Zipursky RB, Wilson AA, Christensen BK, Seeman P. (2000) Increased dopamine D2 receptor binding after long-term treatment with antipsychotics in humans: a clinical PET study. Psychopharmacology (Berl), 152: 174-180.
103. Talvik M, Nordstrom AL, Okubo Y, Olsson H, Borg J, Halldin C, Farde L. (2006) Dopamine D2 receptor binding in drug-naive patients with schizophrenia examined with raclopride-C11 and positron emission tomography. Psychiatry Res, 148: 165-173.
104. Buchsbaum MS, Christian BT, Lehrer DS, Narayanan TK, Shi B, Mantil J, Kemether E, Oakes TR, Mukherjee J. (2006) D2/D3 dopamine receptor binding with [F-18]fallypride in thalamus and cortex of patients with schizophrenia. Schizophr Res, 85: 232-244.
105. Suhara T, Okubo Y, Yasuno F, Sudo Y, Inoue M, Ichimiya T, Nakashima Y, Nakayama K, Tanada S, Suzuki K, Halldin C, Farde L. (2002) Decreased dopamine D2 receptor binding in the anterior cingulate cortex in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry, 59: 25-30.
106. Takahashi H, Higuchi M, Suhara T. (2006) The role of extrastriatal dopamine D2 receptors in schizophrenia. Biol Psychiatry, 59: 919-928.
107. Okubo Y, Suhara T, Suzuki K, Kobayashi K, Inoue O, Terasaki O, Someya Y, Sassa T, Sudo Y, Matsushima E, Iyo M, Tateno Y, Toru M. (1997) Decreased prefrontal dopamine D1 receptors in schizophrenia revealed by PET. Nature, 385: 634-636.
108. Karlsson P, Farde L, Halldin C, Sedvall G. (2002) PET study of D(1) dopamine receptor binding in neuroleptic-naive patients with schizophrenia. Am J Psychiatry, 159: 761-767.

109. Abi-Dargham A, Gil R, Krystal J, Baldwin RM, Seibyl JP, Bowers M, van Dyck CH, Charney DS, Innis RB, Laruelle M. (1998) Increased striatal dopamine transmission in schizophrenia: confirmation in a second cohort. Am J Psychiatry, 155: 761-767.
110. Breier A, Su TP, Saunders R, Carson RE, Kolachana BS, de Bartolomeis A, Weinberger DR, Weisenfeld N, Malhotra AK, Eckelman WC, Pickar D. (1997) Schizophrenia is associated with elevated amphetamine-induced synaptic dopamine concentrations: evidence from a novel positron emission tomography method. Proc Natl Acad Sci U S A, 94: 2569-2574.
111. Laruelle M, Abi-Dargham A, van Dyck CH, Gil R, D'Souza CD, Erdos J, McCance E, Rosenblatt W, Fingado C, Zoghbi SS, Baldwin RM, Seibyl JP, Krystal JH, Charney DS, Innis RB. (1996) Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects. Proc Natl Acad Sci U S A, 93: 9235-9240.
112. Laruelle M, Abi-Dargham A. (1999) Dopamine as the wind of the psychotic fire: new evidence from brain imaging studies. J Psychopharmacol, 13: 358-371.
113. Laruelle M, Abi-Dargham A, Gil R, Kegeles L, Innis R. (1999) Increased dopamine transmission in schizophrenia: relationship to illness phases. Biol Psychiatry, 46: 56-72.
114. Abi-Dargham A, van de Giessen E, Slifstein M, Kegeles LS, Laruelle M. (2009) Baseline and amphetamine-stimulated dopamine activity are related in drug-naive schizophrenic subjects. Biol Psychiatry, 65: 1091-1093.
115. Pogarell O, Koch W, Karch S, Dehning S, Muller N, Tatsch K, Poepperl G, Moller HJ. (2012) Dopaminergic neurotransmission in patients with schizophrenia in relation to positive and negative symptoms. Pharmacopsychiatry, 45 Suppl 1: S36-41.
116. Mizrahi R, Addington J, Rusjan PM, Suridjan I, Ng A, Boileau I, Pruessner JC, Remington G, Houle S, Wilson AA. (2012) Increased stress-induced dopamine release in psychosis. Biol Psychiatry, 71: 561-567.
117. McCutcheon R, Beck K, Jauhar S, Howes OD. (2018) Defining the Locus of Dopaminergic Dysfunction in Schizophrenia: A Meta-analysis and Test of the Mesolimbic Hypothesis. Schizophr Bull, 44: 1301-1311.
118. Kegeles LS, Abi-Dargham A, Frankle WG, Gil R, Cooper TB, Slifstein M, Hwang DR, Huang Y, Haber SN, Laruelle M. (2010) Increased synaptic dopamine function in associative regions of the striatum in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry, 67: 231-239.
119. Egerton A, Chaddock CA, Winton-Brown TT, Bloomfield MA, Bhattacharyya S, Allen P, McGuire PK, Howes OD. (2013) Presynaptic striatal dopamine dysfunction in people at ultra-high risk for psychosis: findings in a second cohort. Biol Psychiatry, 74: 106-112.
120. Howes OD, Williams M, Ibrahim K, Leung G, Egerton A, McGuire PK, Turkheimer F. (2013) Midbrain dopamine function in schizophrenia and depression: a post-mortem and positron emission tomographic imaging study. Brain, 136: 3242-3251.
121. Howes O, McCutcheon R, Stone J. (2015) Glutamate and dopamine in schizophrenia: an update for the 21st century. J Psychopharmacol, 29: 97-115.
122. Abi-Dargham A, Rodenhiser J, Printz D, Zea-Ponce Y, Gil R, Kegeles LS, Weiss R, Cooper TB, Mann JJ, Van Heertum RL, Gorman JM, Laruelle M. (2000) Increased

baseline occupancy of D2 receptors by dopamine in schizophrenia. Proc Natl Acad Sci U S A, 97: 8104-8109.
123. McCutcheon RA, Abi-Dargham A, Howes OD. (2019) Schizophrenia, Dopamine and the Striatum: From Biology to Symptoms. Trends Neurosci, 42: 205-220.
124. Howes OD, Kambeitz J, Kim E, Stahl D, Slifstein M, Abi-Dargham A, Kapur S. (2012) The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment. Arch Gen Psychiatry, 69: 776-786.
125. Chen KC, Yang YK, Howes O, Lee IH, Landau S, Yeh TL, Chiu NT, Chen PS, Lu RB, David AS, Bramon E. (2013) Striatal dopamine transporter availability in drug-naive patients with schizophrenia: a case-control SPECT study with [(99m)Tc]-TRODAT-1 and a meta-analysis. Schizophr Bull, 39: 378-386.
126. Amos A. (2000) A computational model of information processing in the frontal cortex and basal ganglia. J Cogn Neurosci, 12: 505-519.
127. Carter JR, Neufeld RW. (2007) Cognitive processing of facial affect: connectionist model of deviations in schizophrenia. J Abnorm Psychol, 116: 290-305.
128. Cohen JD, Servan-Schreiber D. (1992) Context, cortex, and dopamine: a connectionist approach to behavior and biology in schizophrenia. Psychol Rev, 99: 45-77.
129. Cohen JD, Servan-Schreiber D. (1993) A theory of dopamine function and its role in cognitive deficits in schizophrenia. Schizophr Bull, 19: 85-104.
130. Jobe TH, Harrow M, Martin EM, Whitfield HJ, Sands JR. (1994) Schizophrenic deficits: neuroleptics and the prefrontal cortex. Schizophr Bull, 20: 413-416; discussion 417-421.
131. Monchi O, Taylor JG, Dagher A. (2000) A neural model of working memory processes in normal subjects, Parkinson's disease and schizophrenia for fMRI design and predictions. Neural Netw, 13: 953-973.
132. Peled A, Geva AB. (2000) The perception of rorschach inkblots in schizophrenia: a neural network model. Int J Neurosci, 104: 49-61.
133. Rolls ET, Loh M, Deco G, Winterer G. (2008) Computational models of schizophrenia and dopamine modulation in the prefrontal cortex. Nat Rev Neurosci, 9: 696-709.
134. Berridge KC, Robinson TE. (1998) What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? Brain Res Brain Res Rev, 28: 309-369.
135. Howes OD, Kapur S. (2009) The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III--the final common pathway. Schizophr Bull, 35: 549-562.
136. Kapur S. (2003) Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. Am J Psychiatry, 160: 13-23.
137. Abboud R, Roiser JP, Khalifeh H, Ali S, Harrison I, Killaspy HT, Joyce EM. (2016) Are persistent delusions in schizophrenia associated with aberrant salience? Schizophr Res Cogn, 4: 32-38.
138. Roiser JP, Wigton R, Kilner JM, Mendez MA, Hon N, Friston KJ, Joyce EM. (2013) Dysconnectivity in the frontoparietal attention network in schizophrenia. Front Psychiatry, 4: 176.

139. Friston K. (2012) The history of the future of the Bayesian brain. Neuroimage, 62: 1230-1233.
140. Adams RA, Stephan KE, Brown HR, Frith CD, Friston KJ. (2013) The computational anatomy of psychosis. Front Psychiatry, 4: 47.
141. Valton V, Romaniuk L, Douglas Steele J, Lawrie S, Series P. (2017) Comprehensive review: Computational modelling of schizophrenia. Neurosci Biobehav Rev, 83: 631-646.
142. Cull-Candy S, Brickley S, Farrant M. (2001) NMDA receptor subunits: diversity, development and disease. Curr Opin Neurobiol, 11: 327-335.
143. Paoletti P, Neyton J. (2007) NMDA receptor subunits: function and pharmacology. Curr Opin Pharmacol, 7: 39-47.
144. Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, Freeman GK, Delaney R, Bremner JD, Heninger GR, Bowers MB, Jr., Charney DS. (1994) Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. Arch Gen Psychiatry, 51: 199-214.
145. Morgan CJ, Curran HV. (2006) Acute and chronic effects of ketamine upon human memory: a review. Psychopharmacology (Berl), 188: 408-424.
146. Javitt DC. (2007) Glutamate and schizophrenia: phencyclidine, N-methyl-D-aspartate receptors, and dopamine-glutamate interactions. Int Rev Neurobiol, 78: 69-108.
147. Umbricht D, Schmid L, Koller R, Vollenweider FX, Hell D, Javitt DC. (2000) Ketamine-induced deficits in auditory and visual context-dependent processing in healthy volunteers: implications for models of cognitive deficits in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry, 57: 1139-1147.
148. Radant AD, Bowdle TA, Cowley DS, Kharasch ED, Roy-Byrne PP. (1998) Does ketamine-mediated N-methyl-D-aspartate receptor antagonism cause schizophrenia-like oculomotor abnormalities? Neuropsychopharmacology, 19: 434-444.
149. Kegeles LS, Abi-Dargham A, Zea-Ponce Y, Rodenhiser-Hill J, Mann JJ, Van Heertum RL, Cooper TB, Carlsson A, Laruelle M. (2000) Modulation of amphetamine-induced striatal dopamine release by ketamine in humans: implications for schizophrenia. Biol Psychiatry, 48: 627-640.
150. Lahti AC, Weiler MA, Tamara Michaelidis BA, Parwani A, Tamminga CA. (2001) Effects of ketamine in normal and schizophrenic volunteers. Neuropsychopharmacology, 25: 455-467.
151. Catts VS, Lai YL, Weickert CS, Weickert TW, Catts SV. (2016) A quantitative review of the postmortem evidence for decreased cortical N-methyl-D-aspartate receptor expression levels in schizophrenia: How can we link molecular abnormalities to mismatch negativity deficits? Biol Psychol, 116: 57-67.
152. Weickert CS, Fung SJ, Catts VS, Schofield PR, Allen KM, Moore LT, Newell KA, Pellen D, Huang XF, Catts SV, Weickert TW. (2013) Molecular evidence of N-methyl-D-aspartate receptor hypofunction in schizophrenia. Mol Psychiatry, 18: 1185-1192.
153. Gao XM, Sakai K, Roberts RC, Conley RR, Dean B, Tamminga CA. (2000) Ionotropic glutamate receptors and expression of N-methyl-D-aspartate receptor subunits in subregions of human hippocampus: effects of schizophrenia. Am J Psychiatry, 157: 1141-1149.

154. Law AJ, Deakin JF. (2001) Asymmetrical reductions of hippocampal NMDAR1 glutamate receptor mRNA in the psychoses. Neuroreport, 12: 2971-2974.
155. Stan AD, Ghose S, Zhao C, Hulsey K, Mihalakos P, Yanagi M, Morris SU, Bartko JJ, Choi C, Tamminga CA. (2015) Magnetic resonance spectroscopy and tissue protein concentrations together suggest lower glutamate signaling in dentate gyrus in schizophrenia. Mol Psychiatry, 20: 433-439.
156. Dalmau J, Tuzun E, Wu HY, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, Baehring JM, Shimazaki H, Koide R, King D, Mason W, Sansing LH, Dichter MA, Rosenfeld MR, Lynch DR. (2007) Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. Ann Neurol, 61: 25-36.
157. Bustillo JR, Chen H, Jones T, Lemke N, Abbott C, Qualls C, Canive J, Gasparovic C. (2014) Increased glutamine in patients undergoing long-term treatment for schizophrenia: a proton magnetic resonance spectroscopy study at 3 T. JAMA Psychiatry, 71: 265-272.
158. Stone JM, Dietrich C, Edden R, Mehta MA, De Simoni S, Reed LJ, Krystal JH, Nutt D, Barker GJ. (2012) Ketamine effects on brain GABA and glutamate levels with 1H-MRS: relationship to ketamine-induced psychopathology. Mol Psychiatry, 17: 664-665.
159. de la Fuente-Sandoval C, Leon-Ortiz P, Favila R, Stephano S, Mamo D, Ramirez-Bermudez J, Graff-Guerrero A. (2011) Higher levels of glutamate in the associative-striatum of subjects with prodromal symptoms of schizophrenia and patients with first-episode psychosis. Neuropsychopharmacology, 36: 1781-1791.
160. de la Fuente-Sandoval C, Leon-Ortiz P, Azcarraga M, Stephano S, Favila R, Diaz-Galvis L, Alvarado-Alanis P, Ramirez-Bermudez J, Graff-Guerrero A. (2013) Glutamate levels in the associative striatum before and after 4 weeks of antipsychotic treatment in first-episode psychosis: a longitudinal proton magnetic resonance spectroscopy study. JAMA Psychiatry, 70: 1057-1066.
161. Harris LW, Sharp T, Gartlon J, Jones DN, Harrison PJ. (2003) Long-term behavioural, molecular and morphological effects of neonatal NMDA receptor antagonism. Eur J Neurosci, 18: 1706-1710.
162. Basu AC, Tsai GE, Ma CL, Ehmsen JT, Mustafa AK, Han L, Jiang ZI, Benneyworth MA, Froimowitz MP, Lange N, Snyder SH, Bergeron R, Coyle JT. (2009) Targeted disruption of serine racemase affects glutamatergic neurotransmission and behavior. Mol Psychiatry, 14: 719-727.
163. Balu DT, Coyle JT. (2011) Neuroplasticity signaling pathways linked to the pathophysiology of schizophrenia. Neurosci Biobehav Rev, 35: 848-870.
164. Balu DT, Li Y, Puhl MD, Benneyworth MA, Basu AC, Takagi S, Bolshakov VY, Coyle JT. (2013) Multiple risk pathways for schizophrenia converge in serine racemase knockout mice, a mouse model of NMDA receptor hypofunction. Proc Natl Acad Sci U S A, 110: E2400-2409.
165. Balu DT, Carlson GC, Talbot K, Kazi H, Hill-Smith TE, Easton RM, Birnbaum MJ, Lucki I. (2012) Akt1 deficiency in schizophrenia and impairment of hippocampal plasticity and function. Hippocampus, 22: 230-240.
166. Puhl MD, Mintzopoulos D, Jensen JE, Gillis TE, Konopaske GT, Kaufman MJ, Coyle JT. (2015) In vivo magnetic resonance studies reveal neuroanatomical and neurochemical abnormalities in the serine racemase knockout mouse model of schizophrenia. Neurobiol Dis, 73: 269-274.

167. DeVito LM, Balu DT, Kanter BR, Lykken C, Basu AC, Coyle JT, Eichenbaum H. (2011) Serine racemase deletion disrupts memory for order and alters cortical dendritic morphology. Genes Brain Behav, 10: 210-222.
168. Belforte JE, Zsiros V, Sklar ER, Jiang Z, Yu G, Li Y, Quinlan EM, Nakazawa K. (2010) Postnatal NMDA receptor ablation in corticolimbic interneurons confers schizophrenia-like phenotypes. Nat Neurosci, 13: 76-83.
169. Jadi MP, Behrens MM, Sejnowski TJ. (2016) Abnormal Gamma Oscillations in N-Methyl-D-Aspartate Receptor Hypofunction Models of Schizophrenia. Biol Psychiatry, 79: 716-726.
170. Tatard-Leitman VM, Jutzeler CR, Suh J, Saunders JA, Billingslea EN, Morita S, White R, Featherstone RE, Ray R, Ortinski PI, Banerjee A, Gandal MJ, Lin R, Alexandrescu A, Liang Y, Gur RE, Borgmann-Winter KE, Carlson GC, Hahn CG, Siegel SJ. (2015) Pyramidal cell selective ablation of N-methyl-D-aspartate receptor 1 causes increase in cellular and network excitability. Biol Psychiatry, 77: 556-568.
171. Lisman JE, Coyle JT, Green RW, Javitt DC, Benes FM, Heckers S, Grace AA. (2008) Circuit-based framework for understanding neurotransmitter and risk gene interactions in schizophrenia. Trends Neurosci, 31: 234-242.
172. Gonzalez-Burgos G, Cho RY, Lewis DA. (2015) Alterations in cortical network oscillations and parvalbumin neurons in schizophrenia. Biol Psychiatry, 77: 1031-1040.
173. Ellaithy A, Younkin J, Gonzalez-Maeso J, Logothetis DE. (2015) Positive allosteric modulators of metabotropic glutamate 2 receptors in schizophrenia treatment. Trends Neurosci, 38: 506-516.
174. Tso IF, Fang Y, Phan KL, Welsh RC, Taylor SF. (2015) Abnormal GABAergic function and face processing in schizophrenia: A pharmacologic-fMRI study. Schizophr Res, 168: 338-344.
175. Uhlhaas PJ, Singer W. (2010) Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia. Nat Rev Neurosci, 11: 100-113.
176. Cardin JA, Carlen M, Meletis K, Knoblich U, Zhang F, Deisseroth K, Tsai LH, Moore CI. (2009) Driving fast-spiking cells induces gamma rhythm and controls sensory responses. Nature, 459: 663-667.
177. Lewis DA, Hashimoto T, Volk DW. (2005) Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. Nat Rev Neurosci, 6: 312-324.
178. Moghaddam B, Javitt D. (2012) From revolution to evolution: the glutamate hypothesis of schizophrenia and its implication for treatment. Neuropsychopharmacology, 37: 4-15.
179. Olney JW, Farber NB. (1995) Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. Arch Gen Psychiatry, 52: 998-1007.
180. Stepnicki P, Kondej M, Kaczor AA. (2018) Current Concepts and Treatments of Schizophrenia. Molecules, 23.
181. Aghajanian GK, Marek GJ. (2000) Serotonin model of schizophrenia: emerging role of glutamate mechanisms. Brain Res Brain Res Rev, 31: 302-312.
182. Kapur S, Remington G. (1996) Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. Am J Psychiatry, 153: 466-476.
183. Eggers AE. (2012) Extending David Horrobin's membrane phospholipid theory of schizophrenia: overactivity of cytosolic phospholipase A(2) in the brain is caused by

overdrive of coupled serotonergic 5HT(2A/2C) receptors in response to stress. Med Hypotheses, 79: 740-743.
184. Eggers AE. (2013) A serotonin hypothesis of schizophrenia. Med Hypotheses, 80: 791-794.
185. Selvaraj S, Arnone D, Cappai A, Howes O. (2014) Alterations in the serotonin system in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of postmortem and molecular imaging studies. Neurosci Biobehav Rev, 45: 233-245.
186. Yuen EY, Jiang Q, Chen P, Gu Z, Feng J, Yan Z. (2005) Serotonin 5-HT1A receptors regulate NMDA receptor channels through a microtubule-dependent mechanism. J Neurosci, 25: 5488-5501.
187. Hashimoto K. (2015) Targeting of alpha7 Nicotinic Acetylcholine Receptors in the Treatment of Schizophrenia and the Use of Auditory Sensory Gating as a Translational Biomarker. Curr Pharm Des, 21: 3797-3806.
188. Wallace TL, Bertrand D. (2015) Neuronal alpha7 Nicotinic Receptors as a Target for the Treatment of Schizophrenia. Int Rev Neurobiol, 124: 79-111.
189. Fernandez-Espejo E, Viveros MP, Nunez L, Ellenbroek BA, Rodriguez de Fonseca F. (2009) Role of cannabis and endocannabinoids in the genesis of schizophrenia. Psychopharmacology (Berl), 206: 531-549.
190. Vaessen TSJ, de Jong L, Schafer AT, Damen T, Uittenboogaard A, Krolinski P, Nwosu CV, Pinckaers FME, Rotee ILM, Smeets APW, Ermis A, Kennedy JL, Nieman DH, Tiwari A, van Os J, Drukker M. (2018) The interaction between cannabis use and the Val158Met polymorphism of the COMT gene in psychosis: A transdiagnostic meta - analysis. PLoS One, 13: e0192658.
191. Glantz LA, Lewis DA. (2000) Decreased dendritic spine density on prefrontal cortical pyramidal neurons in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry, 57: 65-73.
192. van Erp TG, Hibar DP, Rasmussen JM, Glahn DC, Pearlson GD, Andreassen OA, Agartz I, Westlye LT, Haukvik UK, Dale AM, Melle I, Hartberg CB, Gruber O, Kraemer B, Zilles D, Donohoe G, Kelly S, McDonald C, Morris DW, Cannon DM, Corvin A, Machielsen MW, Koenders L, de Haan L, Veltman DJ, Satterthwaite TD, Wolf DH, Gur RC, Gur RE, Potkin SG, Mathalon DH, Mueller BA, Preda A, Macciardi F, Ehrlich S, Walton E, Hass J, Calhoun VD, Bockholt HJ, Sponheim SR, Shoemaker JM, van Haren NE, Pol HE, Ophoff RA, Kahn RS, Roiz-Santianez R, Crespo-Facorro B, Wang L, Alpert KI, Jonsson EG, Dimitrova R, Bois C, Whalley HC, McIntosh AM, Lawrie SM, Hashimoto R, Thompson PM, Turner JA. (2016) Subcortical brain volume abnormalities in 2028 individuals with schizophrenia and 2540 healthy controls via the ENIGMA consortium. Mol Psychiatry, 21: 585.
193. Karlsgodt KH, Sun D, Cannon TD. (2010) Structural and Functional Brain Abnormalities in Schizophrenia. Curr Dir Psychol Sci, 19: 226-231.
194. Andreasen NC, Nopoulos P, Magnotta V, Pierson R, Ziebell S, Ho BC. (2011) Progressive brain change in schizophrenia: a prospective longitudinal study of first-episode schizophrenia. Biol Psychiatry, 70: 672-679.
195. Gutierrez-Galve L, Chu EM, Leeson VC, Price G, Barnes TR, Joyce EM, Ron MA. (2015) A longitudinal study of cortical changes and their cognitive correlates in patients followed up after first-episode psychosis. Psychol Med, 45: 205-216.
196. Kahn RS, Sommer IE. (2015) The neurobiology and treatment of first-episode schizophrenia. Mol Psychiatry, 20: 84-97.

197. Hulshoff Pol HE, Kahn RS. (2008) What happens after the first episode? A review of progressive brain changes in chronically ill patients with schizophrenia. Schizophr Bull, 34: 354-366.
198. Vita A, De Peri L, Deste G, Sacchetti E. (2012) Progressive loss of cortical gray matter in schizophrenia: a meta-analysis and meta-regression of longitudinal MRI studies. Transl Psychiatry, 2: e190.
199. van Haren NE, Cahn W, Hulshoff Pol HE, Kahn RS. (2012) The course of brain abnormalities in schizophrenia: can we slow the progression? J Psychopharmacol, 26: 8-14.
200. Van Haren NE, Cahn W, Hulshoff Pol HE, Kahn RS. (2013) Confounders of excessive brain volume loss in schizophrenia. Neurosci Biobehav Rev, 37: 2418-2423.
201. Haukvik UK, Hartberg CB, Nerland S, Jorgensen KN, Lange EH, Simonsen C, Nesvag R, Dale AM, Andreassen OA, Melle I, Agartz I. (2016) No progressive brain changes during a 1-year follow-up of patients with first-episode psychosis. Psychol Med, 46: 589-598.
202. Schaufelberger MS, Lappin JM, Duran FL, Rosa PG, Uchida RR, Santos LC, Murray RM, McGuire PK, Scazufca M, Menezes PR, Busatto GF. (2011) Lack of progression of brain abnormalities in first-episode psychosis: a longitudinal magnetic resonance imaging study. Psychol Med, 41: 1677-1689.
203. DeLisi LE, Sakuma M, Maurizio AM, Relja M, Hoff AL. (2004) Cerebral ventricular change over the first 10 years after the onset of schizophrenia. Psychiatry Res, 130: 57-70.
204. Mathalon DH, Sullivan EV, Lim KO, Pfefferbaum A. (2001) Progressive brain volume changes and the clinical course of schizophrenia in men: a longitudinal magnetic resonance imaging study. Arch Gen Psychiatry, 58: 148-157.
205. van Haren NEM, Schnack HG, Koevoets M, Cahn W, Hulshoff Pol HE, Kahn RS. (2016) Trajectories of subcortical volume change in schizophrenia: A 5-year follow-up. Schizophr Res, 173: 140-145.
206. Veijola J, Guo JY, Moilanen JS, Jaaskelainen E, Miettunen J, Kyllonen M, Haapea M, Huhtaniska S, Alaraisanen A, Maki P, Kiviniemi V, Nikkinen J, Starck T, Remes JJ, Tanskanen P, Tervonen O, Wink AM, Kehagia A, Suckling J, Kobayashi H, Barnett JH, Barnes A, Koponen HJ, Jones PB, Isohanni M, Murray GK. (2014) Longitudinal changes in total brain volume in schizophrenia: relation to symptom severity, cognition and antipsychotic medication. PLoS One, 9: e101689.
207. Mitelman SA, Canfield EL, Chu KW, Brickman AM, Shihabuddin L, Hazlett EA, Buchsbaum MS. (2009) Poor outcome in chronic schizophrenia is associated with progressive loss of volume of the putamen. Schizophrenia Research, 113: 241-245.
208. Nesvag R, Bergmann O, Rimol LM, Lange EH, Haukvik UK, Hartberg CB, Fagerberg T, Soderman E, Jonsson EG, Agartz I. (2012) A 5-year follow-up study of brain cortical and subcortical abnormalities in a schizophrenia cohort. Schizophr Res, 142: 209-216.
209. Whitworth AB, Kemmler G, Honeder M, Kremser C, Felber S, Hausmann A, Walch T, Wanko C, Weiss EM, Stuppaeck CH, Fleischhacker WW. (2005) Longitudinal volumetric MRI study in first- and multiple-episode male schizophrenia patients. Psychiatry Res, 140: 225-237.

210. Yoshida T, McCarley RW, Nakamura M, Lee K, Koo MS, Bouix S, Salisbury DF, Morra L, Shenton ME, Niznikiewicz MA. (2009) A prospective longitudinal volumetric MRI study of superior temporal gyrus gray matter and amygdala-hippocampal complex in chronic schizophrenia. Schizophr Res, 113: 84-94.
211. Kyriakopoulos M, Vyas NS, Barker GJ, Chitnis XA, Frangou S. (2008) A diffusion tensor imaging study of white matter in early-onset schizophrenia. Biol Psychiatry, 63: 519-523.
212. Karlsgodt KH, van Erp TG, Poldrack RA, Bearden CE, Nuechterlein KH, Cannon TD. (2008) Diffusion tensor imaging of the superior longitudinal fasciculus and working memory in recent-onset schizophrenia. Biol Psychiatry, 63: 512-518.
213. Karlsgodt KH, Sanz J, van Erp TG, Bearden CE, Nuechterlein KH, Cannon TD. (2009) Re-evaluating dorsolateral prefrontal cortex activation during working memory in schizophrenia. Schizophr Res, 108: 143-150.
214. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. (2001) A default mode of brain function. Proc Natl Acad Sci U S A, 98: 676-682.
215. Kelly AM, Uddin LQ, Biswal BB, Castellanos FX, Milham MP. (2008) Competition between functional brain networks mediates behavioral variability. Neuroimage, 39: 527-537.
216. Whitfield-Gabrieli S, Thermenos HW, Milanovic S, Tsuang MT, Faraone SV, McCarley RW, Shenton ME, Green AI, Nieto-Castanon A, LaViolette P, Wojcik J, Gabrieli JD, Seidman LJ. (2009) Hyperactivity and hyperconnectivity of the default network in schizophrenia and in first-degree relatives of persons with schizophrenia. Proc Natl Acad Sci U S A, 106: 1279-1284.
217. Kahn E, Rüdin E. Untersuchungen und Erörterungen über die Klinik, Psychopathologie und Genealogie des Schizoids nebst Erörterungen über den Erbgang der Schizophrenie. In:Rüdin E (szerk.), Studien über Vererbung und Entstehung Geistiger Störungen: IV. Schizoid und Schizophrenie im Erbgang. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 1923: 23-49.
218. Kallmann FJ. (1946) The genetic theory of schizophrenia; an analysis of 691 schizophrenic twin index families. Am J Psychiatry, 103: 309-322.
219. Slater E. (1953) Psychotic and neurotic illnesses in twins. Spec Rep Ser Med Res Counc (G B), 278: 1-385.
220. Gottesman II, Bertelsen A. (1989) Confirming Unexpressed Genotypes for Schizophrenia - Risks in the Offspring of Fischers Danish Identical and Fraternal Discordant Twins. Archives of General Psychiatry, 46: 867-872.
221. Cardno AG, Gottesman, II. (2000) Twin studies of schizophrenia: from bow-and-arrow concordances to star wars Mx and functional genomics. Am J Med Genet, 97: 12-17.
222. Sullivan PF, Kendler KS, Neale MC. (2003) Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. Arch Gen Psychiatry, 60: 1187-1192.
223. Gottesman, II, Shields J. (1967) A polygenic theory of schizophrenia. Proc Natl Acad Sci U S A, 58: 199-205.
224. Wildenauer DB, Hallmayer J, Schwab SG, Albus M, Eckstein GN, Zill P, Honig S, Strauss M, Borrmann M, Lichtermann D, Ebstein RP, Lerer B, Risch N, Maier W. (1996) Searching for susceptibility genes in schizophrenia by genetic linkage analysis. Cold Spring Harb Symp Quant Biol, 61: 845-850.

225. Badner JA, Gershon ES. (2002) Meta-analysis of whole-genome linkage scans of bipolar disorder and schizophrenia. Mol Psychiatry, 7: 405-411.
226. Lewis CM, Levinson DF, Wise LH, DeLisi LE, Straub RE, Hovatta I, Williams NM, Schwab SG, Pulver AE, Faraone SV, Brzustowicz LM, Kaufmann CA, Garver DL, Gurling HM, Lindholm E, Coon H, Moises HW, Byerley W, Shaw SH, Mesen A, Sherrington R, O'Neill FA, Walsh D, Kendler KS, Ekelund J, Paunio T, Lonnqvist J, Peltonen L, O'Donovan MC, Owen MJ, Wildenauer DB, Maier W, Nestadt G, Blouin JL, Antonarakis SE, Mowry BJ, Silverman JM, Crowe RR, Cloninger CR, Tsuang MT, Malaspina D, Harkavy-Friedman JM, Svrakic DM, Bassett AS, Holcomb J, Kalsi G, McQuillin A, Brynjolfson J, Sigmundsson T, Petursson H, Jazin E, Zoega T, Helgason T. (2003) Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part II: Schizophrenia. Am J Hum Genet, 73: 34-48.
227. Ng MY, Levinson DF, Faraone SV, Suarez BK, DeLisi LE, Arinami T, Riley B, Paunio T, Pulver AE, Irmansyah, Holmans PA, Escamilla M, Wildenauer DB, Williams NM, Laurent C, Mowry BJ, Brzustowicz LM, Maziade M, Sklar P, Garver DL, Abecasis GR, Lerer B, Fallin MD, Gurling HM, Gejman PV, Lindholm E, Moises HW, Byerley W, Wijsman EM, Forabosco P, Tsuang MT, Hwu HG, Okazaki Y, Kendler KS, Wormley B, Fanous A, Walsh D, O'Neill FA, Peltonen L, Nestadt G, Lasseter VK, Liang KY, Papadimitriou GM, Dikeos DG, Schwab SG, Owen MJ, O'Donovan MC, Norton N, Hare E, Raventos H, Nicolini H, Albus M, Maier W, Nimgaonkar VL, Terenius L, Mallet J, Jay M, Godard S, Nertney D, Alexander M, Crowe RR, Silverman JM, Bassett AS, Roy MA, Merette C, Pato CN, Pato MT, Roos JL, Kohn Y, Amann-Zalcenstein D, Kalsi G, McQuillin A, Curtis D, Brynjolfson J, Sigmundsson T, Petursson H, Sanders AR, Duan J, Jazin E, Myles-Worsley M, Karayiorgou M, Lewis CM. (2009) Meta-analysis of 32 genome-wide linkage studies of schizophrenia. Mol Psychiatry, 14: 774-785.
228. Gejman PV, Sanders AR, Kendler KS. (2011) Genetics of schizophrenia: new findings and challenges. Annu Rev Genomics Hum Genet, 12: 121-144.
229. Gejman PV, Sanders AR, Duan J. (2010) The role of genetics in the etiology of schizophrenia. Psychiatr Clin North Am, 33: 35-66.
230. Rethelyi JM, Bakker SC, Polgar P, Czobor P, Strengman E, Pasztor PI, Kahn RS, Bitter I. (2010) Association study of NRG1, DTNBP1, RGS4, G72/G30, and PIP5K2A with schizophrenia and symptom severity in a Hungarian sample. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 153B: 792-801.
231. Farrell MS, Werge T, Sklar P, Owen MJ, Ophoff RA, O'Donovan MC, Corvin A, Cichon S, Sullivan PF. (2015) Evaluating historical candidate genes for schizophrenia. Mol Psychiatry, 20: 555-562.
232. Akbarian S. (2014) Epigenetic mechanisms in schizophrenia. Dialogues Clin Neurosci, 16: 405-417.
233. Picton TW, Hillyard SA, Krausz HI, Galambos R. (1974) Human auditory evoked potentials. I. Evaluation of components. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 36: 179-190.
234. Gallinat J, Mulert C, Bajbouj M, Herrmann WM, Schunter J, Senkowski D, Moukhtieva R, Kronfeldt D, Winterer G. (2002) Frontal and temporal dysfunction of auditory stimulus processing in schizophrenia. Neuroimage, 17: 110-127.
235. Roth WT, Horvath TB, Pfefferbaum A, Kopell BS. (1980) Event-related potentials in schizophrenics. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 48: 127-139.

236. Ogura C, Nageishi Y, Matsubayashi M, Omura F, Kishimoto A, Shimokochi M. (1991) Abnormalities in event-related potentials, N100, P200, P300 and slow wave in schizophrenia. Jpn J Psychiatry Neurol, 45: 57-65.
237. Ford JM, White PM, Csernansky JG, Faustman WO, Roth WT, Pfefferbaum A. (1994) ERPs in schizophrenia: effects of antipsychotic medication. Biol Psychiatry, 36: 153-170.
238. Boutros N, Nasrallah H, Leighty R, Torello M, Tueting P, Olson S. (1997) Auditory evoked potentials, clinical vs. research applications. Psychiatry Res, 69: 183-195.
239. Laurent A, Garcia-Larrea L, d'Amato T, Bosson JL, Saoud M, Marie-Cardine M, Maugiere F, Dalery J. (1999) Auditory event-related potentials and clinical scores in unmedicated schizophrenic patients. Psychiatry Res, 86: 229-238.
240. Karoumi B, Laurent A, Rosenfeld F, Rochet T, Brunon AM, Dalery J, d'Amato T, Saoud M. (2000) Alteration of event related potentials in siblings discordant for schizophrenia. Schizophr Res, 41: 325-334.
241. Ford JM, Mathalon DH, Kalba S, Marsh L, Pfefferbaum A. (2001) N1 and P300 abnormalities in patients with schizophrenia, epilepsy, and epilepsy with schizophrenialike features. Biol Psychiatry, 49: 848-860.
242. Donchin E, Miller GA, Farwell LA. (1986) The endogenous components of the event-related potential--a diagnostic tool? Prog Brain Res, 70: 87-102.
243. Kok A. (1990) Internal and external control: a two-factor model of amplitude change of event-related potentials. Acta Psychol (Amst), 74: 203-236.
244. Kok A. (1997) Event-related-potential (ERP) reflections of mental resources: a review and synthesis. Biol Psychol, 45: 19-56.
245. Schlor KH, Moises HW, Haas S, Rieger H. (1985) Schizophrenia, psychoticism, neuroleptics, and auditory evoked potentials. Pharmacopsychiatry, 18: 293-296.
246. Adler G, Adler J, Schneck M, Armbruster B. (1990) Influence of stimulation parameters on auditory stimulus processing in schizophrenia and major depression: an auditory evoked potential study. Acta Psychiatr Scand, 81: 453-458.
247. Adler G, Gattaz WF. (1993) Auditory evoked potentials in schizophrenic patients before and during neuroleptic treatment. Relationship to psychopathological state. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 242: 357-361.
248. Braff DL, Geyer MA. (1990) Sensorimotor gating and schizophrenia. Human and animal model studies. Arch Gen Psychiatry, 47: 181-188.
249. Adler LE, Pachtman E, Franks RD, Pecevich M, Waldo MC, Freedman R. (1982) Neurophysiological evidence for a defect in neuronal mechanisms involved in sensory gating in schizophrenia. Biol Psychiatry, 17: 639-654.
250. Siegel C, Waldo M, Mizner G, Adler LE, Freedman R. (1984) Deficits in sensory gating in schizophrenic patients and their relatives. Evidence obtained with auditory evoked responses. Arch Gen Psychiatry, 41: 607-612.
251. Judd LL, McAdams L, Budnick B, Braff DL. (1992) Sensory gating deficits in schizophrenia: new results. Am J Psychiatry, 149: 488-493.
252. Erwin RJ, Shtasel D, Gur RE. (1994) Effects of medication history on midlatency auditory evoked responses in schizophrenia. Schizophr Res, 11: 251-258.
253. Stevens KE, Johnson RG, Rose GM. (1997) Rats reared in social isolation show schizophrenia-like changes in auditory gating. Pharmacol Biochem Behav, 58: 1031-1036.

254. Boutros NN, Belger A, Campbell D, D'Souza C, Krystal J. (1999) Comparison of four components of sensory gating in schizophrenia and normal subjects: a preliminary report. Psychiatry Res, 88: 119-130.
255. Freedman R, Adler LE, Waldo MC, Pachtman E, Franks RD. (1983) Neurophysiological evidence for a defect in inhibitory pathways in schizophrenia: comparison of medicated and drug-free patients. Biol Psychiatry, 18: 537-551.
256. Jin Y, Potkin SG. (1996) P50 changes with visual interference in normal subjects: a sensory distraction model for schizophrenia. Clin Electroencephalogr, 27: 151-154.
257. Stevens KE, Wear KD. (1997) Normalizing effects of nicotine and a novel nicotinic agonist on hippocampal auditory gating in two animal models. Pharmacol Biochem Behav, 57: 869-874.
258. Clementz BA, Blumenfeld LD. (2001) Multichannel electroencephalographic assessment of auditory evoked response suppression in schizophrenia. Exp Brain Res, 139: 377-390.
259. Moxon KA, Gerhardt GA, Adler LE. (2003) Dopaminergic modulation of the P50 auditory-evoked potential in a computer model of the CA3 region of the hippocampus: its relationship to sensory gating in schizophrenia. Biol Cybern, 88: 265-275.
260. Adler LE, Olincy A, Waldo M, Harris JG, Griffith J, Stevens K, Flach K, Nagamoto H, Bickford P, Leonard S, Freedman R. (1998) Schizophrenia, sensory gating, and nicotinic receptors. Schizophr Bull, 24: 189-202.
261. Frangou S, Sharma T, Alarcon G, Sigmudsson T, Takei N, Binnie C, Murray RM. (1997) The Maudsley Family Study, II: Endogenous event-related potentials in familial schizophrenia. Schizophr Res, 23: 45-53.
262. Boutros NN, Korzyukov O, Jansen B, Feingold A, Bell M. (2004) Sensory gating deficits during the mid-latency phase of information processing in medicated schizophrenia patients. Psychiatry Res, 126: 203-215.
263. Clementz BA, Keil A, Kissler J. (2004) Aberrant brain dynamics in schizophrenia: delayed buildup and prolonged decay of the visual steady-state response. Brain Res Cogn Brain Res, 18: 121-129.
264. Ford JM, Hillyard SA. (1981) Event-related potentials (ERPs) to interruptions of a steady rhythm. Psychophysiology, 18: 322-330.
265. Roth WT, Pfefferbaum A, Kelly AF, Berger PA, Kopell BS. (1981) Auditory event-related potentials in schizophrenia and depression. Psychiatry Res, 4: 199-212.
266. Sams M, Alho K, Naatanen R. (1983) Sequential effects on the ERP in discriminating two stimuli. Biol Psychol, 17: 41-58.
267. Paavilainen P, Karlsson ML, Reinikainen K, Naatanen R. (1989) Mismatch negativity to change in spatial location of an auditory stimulus. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 73: 129-141.
268. Alho K, Winkler I, Escera C, Huotilainen M, Virtanen J, Jaaskelainen IP, Pekkonen E, Ilmoniemi RJ. (1998) Processing of novel sounds and frequency changes in the human auditory cortex: magnetoencephalographic recordings. Psychophysiology, 35: 211-224.
269. Ceponiene R, Cheour M, Naatanen R. (1998) Interstimulus interval and auditory event-related potentials in children: evidence for multiple generators. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 108: 345-354.

270. Escera C, Alho K, Winkler I, Naatanen R. (1998) Neural mechanisms of involuntary attention to acoustic novelty and change. J Cogn Neurosci, 10: 590-604.
271. Schall U, Catts SV, Karayanidis F, Ward PB. (1999) Auditory event-related potential indices of fronto-temporal information processing in schizophrenia syndromes: valid outcome prediction of clozapine therapy in a three-year follow-up. Int J Neuropsychopharmacol, 2: 83-93.
272. Spencer KM, Dien J, Donchin E. (2001) Spatiotemporal analysis of the late ERP responses to deviant stimuli. Psychophysiology, 38: 343-358.
273. Shelley AM, Ward PB, Catts SV, Michie PT, Andrews S, McConaghy N. (1991) Mismatch negativity: an index of a preattentive processing deficit in schizophrenia. Biol Psychiatry, 30: 1059-1062.
274. Javitt DC, Doneshka P, Zylberman I, Ritter W, Vaughan HG, Jr. (1993) Impairment of early cortical processing in schizophrenia: an event-related potential confirmation study. Biol Psychiatry, 33: 513-519.
275. Javitt DC, Steinschneider M, Schroeder CE, Arezzo JC. (1996) Role of cortical N-methyl-D-aspartate receptors in auditory sensory memory and mismatch negativity generation: implications for schizophrenia. Proc Natl Acad Sci U S A, 93: 11962-11967.
276. Jessen F, Fries T, Kucharski C, Nishimura T, Hoenig K, Maier W, Falkai P, Heun R. (2001) Amplitude reduction of the mismatch negativity in first-degree relatives of patients with schizophrenia. Neurosci Lett, 309: 185-188.
277. Friston K, Brown HR, Siemerkus J, Stephan KE. (2016) The dysconnection hypothesis (2016). Schizophr Res, 176: 83-94.
278. Mathalon DH, Ford JM, Pfefferbaum A. (2000) Trait and state aspects of P300 amplitude reduction in schizophrenia: a retrospective longitudinal study. Biol Psychiatry, 47: 434-449.
279. Basar E, Guntekin B. (2013) Review of delta, theta, alpha, beta, and gamma response oscillations in neuropsychiatric disorders. Suppl Clin Neurophysiol, 62: 303-341.
280. Pantev C, Makeig S, Hoke M, Galambos R, Hampson S, Gallen C. (1991) Human auditory evoked gamma-band magnetic fields. Proc Natl Acad Sci U S A, 88: 8996-9000.
281. Singer W, Gray CM. (1995) Visual feature integration and the temporal correlation hypothesis. Annu Rev Neurosci, 18: 555-586.
282. Hall MH, Taylor G, Salisbury DF, Levy DL. (2011) Sensory gating event-related potentials and oscillations in schizophrenia patients and their unaffected relatives. Schizophr Bull, 37: 1187-1199.
283. Leicht G, Kirsch V, Giegling I, Karch S, Hantschk I, Moller HJ, Pogarell O, Hegerl U, Rujescu D, Mulert C. (2010) Reduced early auditory evoked gamma-band response in patients with schizophrenia. Biol Psychiatry, 67: 224-231.
284. Galambos R, Makeig S, Talmachoff PJ. (1981) A 40-Hz auditory potential recorded from the human scalp. Proc Natl Acad Sci U S A, 78: 2643-2647.
285. Brenner CA, Kieffaber PD, Clementz BA, Johannesen JK, Shekhar A, O'Donnell BF, Hetrick WP. (2009) Event-related potential abnormalities in schizophrenia: a failure to "gate in" salient information? Schizophr Res, 113: 332-338.

286. Spencer KM, Nestor PG, Niznikiewicz MA, Salisbury DF, Shenton ME, McCarley RW. (2003) Abnormal neural synchrony in schizophrenia. J Neurosci, 23: 7407-7411.
287. Spencer KM, Nestor PG, Perlmutter R, Niznikiewicz MA, Klump MC, Frumin M, Shenton ME, McCarley RW. (2004) Neural synchrony indexes disordered perception and cognition in schizophrenia. Proc Natl Acad Sci U S A, 101: 17288-17293.
288. Uhlhaas PJ, Linden DE, Singer W, Haenschel C, Lindner M, Maurer K, Rodriguez E. (2006) Dysfunctional long-range coordination of neural activity during Gestalt perception in schizophrenia. J Neurosci, 26: 8168-8175.
289. Green MF, Mintz J, Salveson D, Nuechterlein KH, Breitmeyer B, Light GA, Braff DL. (2003) Visual masking as a probe for abnormal gamma range activity in schizophrenia. Biol Psychiatry, 53: 1113-1119.
290. Williams LM, Whitford TJ, Gordon E, Gomes L, Brown KJ, Harris AW. (2009) Neural synchrony in patients with a first episode of schizophrenia: tracking relations with grey matter and symptom profile. J Psychiatry Neurosci, 34: 21-29.
291. Wynn JK, Light GA, Breitmeyer B, Nuechterlein KH, Green MF. (2005) Event-related gamma activity in schizophrenia patients during a visual backward-masking task. Am J Psychiatry, 162: 2330-2336.
292. Arnfred SM, Morup M, Thalbitzer J, Jansson L, Parnas J. (2011) Attenuation of beta and gamma oscillations in schizophrenia spectrum patients following hand posture perturbation. Psychiatry Res, 185: 215-224.
293. Ford JM, Roach BJ, Faustman WO, Mathalon DH. (2008) Out-of-synch and out-of-sorts: dysfunction of motor-sensory communication in schizophrenia. Biol Psychiatry, 63: 736-743.
294. Urbach TP, Kutas M. (2006) Interpreting event-related brain potential (ERP) distributions: implications of baseline potentials and variability with application to amplitude normalization by vector scaling. Biol Psychol, 72: 333-343.
295. Winterer G, Coppola R, Goldberg TE, Egan MF, Jones DW, Sanchez CE, Weinberger DR. (2004) Prefrontal broadband noise, working memory, and genetic risk for schizophrenia. Am J Psychiatry, 161: 490-500.
296. Hong LE, Summerfelt A, Mitchell BD, McMahon RP, Wonodi I, Buchanan RW, Thaker GK. (2008) Sensory gating endophenotype based on its neural oscillatory pattern and heritability estimate. Arch Gen Psychiatry, 65: 1008-1016.
297. Turetsky BI, McGue C, Ramsey L, Siegel SJ, Gur RE. (2006) Persistent auditory-evoked gamma band oscillations in schizophrenia. Biological Psychiatry, 59: 84s-84s.
298. Brockhaus-Dumke A, Mueller R, Faigle U, Klosterkoetter J. (2008) Sensory gating revisited: Relation between brain oscillations and auditory evoked potentials in schizophrenia. Schizophrenia Research, 99: 238-249.
299. Itil TM, Saletu B, Davis S. (1972) EEG findings in chronic schizophrenics based on digital computer period analysis and analog power spectra. Biol Psychiatry, 5: 1-13.
300. Itil TM, Saletu B, Davis S, Allen M. (1974) Stability studies in schizophrenics and normals using computer-analyzed EEG. Biol Psychiatry, 8: 321-335.
301. Fenton GW, Fenwick PB, Dollimore J, Dunn TL, Hirsch SR. (1980) EEG spectral analysis in schizophrenia. Br J Psychiatry, 136: 445-455.

302. Giannitrapani D, Kayton L. (1974) Schizophrenia and EEG spectral analysis. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 36: 377-386.
303. Venables NC, Bernat EM, Sponheim SR. (2009) Genetic and disorder-specific aspects of resting state EEG abnormalities in schizophrenia. Schizophr Bull, 35: 826-839.
304. Miyauchi T, Tanaka K, Hagimoto H, Miura T, Kishimoto H, Matsushita M. (1990) Computerized EEG in schizophrenic patients. Biol Psychiatry, 28: 488-494.
305. Tekell JL, Hoffmann R, Hendrickse W, Greene RW, Rush AJ, Armitage R. (2005) High frequency EEG activity during sleep: characteristics in schizophrenia and depression. Clin EEG Neurosci, 36: 25-35.
306. Tikka SK, Garg S, Sinha VK, Nizamie SH, Goyal N. (2015) Resting State Dense Array Gamma Oscillatory Activity as a Response Marker for Cerebellar-Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in Schizophrenia. J ECT, 31: 258-262.
307. Tikka SK, Yadav S, Nizamie SH, Das B, Tikka DL, Goyal N. (2014) Schneiderian first rank symptoms and gamma oscillatory activity in neuroleptic naive first episode schizophrenia: a 192 channel EEG study. Psychiatry Investig, 11: 467-475.
308. Khanna A, Pascual-Leone A, Michel CM, Farzan F. (2015) Microstates in resting-state EEG: current status and future directions. Neurosci Biobehav Rev, 49: 105-113.
309. Musso F, Brinkmeyer J, Mobascher A, Warbrick T, Winterer G. (2010) Spontaneous brain activity and EEG microstates. A novel EEG/fMRI analysis approach to explore resting-state networks. Neuroimage, 52: 1149-1161.
310. Yuan H, Zotev V, Phillips R, Drevets WC, Bodurka J. (2012) Spatiotemporal dynamics of the brain at rest--exploring EEG microstates as electrophysiological signatures of BOLD resting state networks. Neuroimage, 60: 2062-2072.
311. Tomescu MI, Rihs TA, Becker R, Britz J, Custo A, Grouiller F, Schneider M, Debbane M, Eliez S, Michel CM. (2014) Deviant dynamics of EEG resting state pattern in 22q11.2 deletion syndrome adolescents: A vulnerability marker of schizophrenia? Schizophr Res, 157: 175-181.
312. Tomescu MI, Rihs TA, Roinishvili M, Karahanoglu FI, Schneider M, Menghetti S, Van De Ville D, Brand A, Chkonia E, Eliez S, Herzog MH, Michel CM, Cappe C. (2015) Schizophrenia patients and 22q11.2 deletion syndrome adolescents at risk express the same deviant patterns of resting state EEG microstates: A candidate endophenotype of schizophrenia. Schizophr Res Cogn, 2: 159-165.
313. Yoshimura M, Koenig T, Irisawa S, Isotani T, Yamada K, Kikuchi M, Okugawa G, Yagyu T, Kinoshita T, Strik W, Dierks T. (2007) A pharmaco-EEG study on antipsychotic drugs in healthy volunteers. Psychopharmacology (Berl), 191: 995-1004.
314. Kikuchi M, Koenig T, Wada Y, Higashima M, Koshino Y, Strik W, Dierks T. (2007) Native EEG and treatment effects in neuroleptic-naive schizophrenic patients: time and frequency domain approaches. Schizophr Res, 97: 163-172.
315. Koenig T, Lehmann D, Merlo MC, Kochi K, Hell D, Koukkou M. (1999) A deviant EEG brain microstate in acute, neuroleptic-naive schizophrenics at rest. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 249: 205-211.
316. Kindler J, Hubl D, Strik WK, Dierks T, Koenig T. (2011) Resting-state EEG in schizophrenia: auditory verbal hallucinations are related to shortening of specific microstates. Clin Neurophysiol, 122: 1179-1182.

317. Lehmann D, Faber PL, Galderisi S, Herrmann WM, Kinoshita T, Koukkou M, Mucci A, Pascual-Marqui RD, Saito N, Wackermann J, Winterer G, Koenig T. (2005) EEG microstate duration and syntax in acute, medication-naive, first-episode schizophrenia: a multi-center study. Psychiatry Res, 138: 141-156.
318. Nishida K, Morishima Y, Yoshimura M, Isotani T, Irisawa S, Jann K, Dierks T, Strik W, Kinoshita T, Koenig T. (2013) EEG microstates associated with salience and frontoparietal networks in frontotemporal dementia, schizophrenia and Alzheimer's disease. Clin Neurophysiol, 124: 1106-1114.
319. Galderisi S, Mucci A, Volpe U, Boutros N. (2009) Evidence-based medicine and electrophysiology in schizophrenia. Clin EEG Neurosci, 40: 62-77.
320. Chang WP, Arfken CL, Sangal MP, Boutros NN. (2011) Probing the relative contribution of the first and second responses to sensory gating indices: a meta-analysis. Psychophysiology, 48: 980-992.
321. Bramon E, Rabe-Hesketh S, Sham P, Murray RM, Frangou S. (2004) Meta-analysis of the P300 and P50 waveforms in schizophrenia. Schizophr Res, 70: 315-329.
322. Umbricht D, Krljes S. (2005) Mismatch negativity in schizophrenia: a meta-analysis. Schizophr Res, 76: 1-23.
323. Qiu YQ, Tang YX, Chan RC, Sun XY, He J. (2014) P300 aberration in first-episode schizophrenia patients: a meta-analysis. PLoS One, 9: e97794.
324. Wang K, Cheung EF, Gong QY, Chan RC. (2011) Semantic processing disturbance in patients with schizophrenia: a meta-analysis of the N400 component. PLoS One, 6: e25435.
325. Zhou H, Tang J, Zheng H. (2015) Machine learning for medical applications. Scientific World Journal, 2015: 825267.
326. Chu C, Hsu AL, Chou KH, Bandettini P, Lin C, Alzheimer's Disease Neuroimaging I. (2012) Does feature selection improve classification accuracy? Impact of sample size and feature selection on classification using anatomical magnetic resonance images. Neuroimage, 60: 59-70.
327. Winterer G, Ziller M, Dorn H, Frick K, Mulert C, Wuebben Y, Herrmann WM. (2000) Frontal dysfunction in schizophrenia--a new electrophysiological classifier for research and clinical applications. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 250: 207-214.
328. Neuhaus AH, Popescu FC, Grozea C, Hahn E, Hahn C, Opgen-Rhein C, Urbanek C, Dettling M. (2011) Single-subject classification of schizophrenia by event-related potentials during selective attention. Neuroimage, 55: 514-521.
329. Neuhaus AH, Popescu FC, Bates JA, Goldberg TE, Malhotra AK. (2013) Single-subject classification of schizophrenia using event-related potentials obtained during auditory and visual oddball paradigms. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 263: 241-247.
330. Laton J, Van Schependom J, Gielen J, Decoster J, Moons T, De Keyser J, De Hert M, Nagels G. (2014) Single-subject classification of schizophrenia patients based on a combination of oddball and mismatch evoked potential paradigms. J Neurol Sci, 347: 262-267.
331. Prasad PD, Halahalli HN, John JP, Majumdar KK. (2014) Single-trial EEG classification using logistic regression based on ensemble synchronization. IEEE J Biomed Health Inform, 18: 1074-1080.

332. Ravan M, Hasey G, Reilly JP, MacCrimmon D, Khodayari-Rostamabad A. (2015) A machine learning approach using auditory odd-ball responses to investigate the effect of Clozapine therapy. Clin Neurophysiol, 126: 721-730.
333. Dvey-Aharon Z, Fogelson N, Peled A, Intrator N. (2015) Schizophrenia detection and classification by advanced analysis of EEG recordings using a single electrode approach. PLoS One, 10: e0123033.
334. Johannesen JK, Bi J, Jiang R, Kenney JG, Chen CA. (2016) Machine learning identification of EEG features predicting working memory performance in schizophrenia and healthy adults. Neuropsychiatr Electrophysiol, 2: 3.
335. Shim M, Hwang HJ, Kim DW, Lee SH, Im CH. (2016) Machine-learning-based diagnosis of schizophrenia using combined sensor-level and source-level EEG features. Schizophr Res, 176: 314-319.
336. Taylor JA, Matthews N, Michie PT, Rosa MJ, Garrido MI. (2017) Auditory prediction errors as individual biomarkers of schizophrenia. Neuroimage Clin, 15: 264-273.
337. Santos-Mayo L, San-Jose-Revuelta LM, Arribas JI. (2017) A Computer-Aided Diagnosis System With EEG Based on the P3b Wave During an Auditory Odd-Ball Task in Schizophrenia. IEEE Trans Biomed Eng, 64: 395-407.
338. Hiesh MH, Lam Andy YY, Shen CP, Chen W, Lin FS, Sung HY, Lin JW, Chiu MJ, Lai F. (2013) Classification of schizophrenia using Genetic Algorithm-Support Vector Machine (GA-SVM). Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2013: 6047-6050.
339. Jeong JW, Wendimagegn TW, Chang E, Chun Y, Park JH, Kim HJ, Kim HT. (2017) Classifying Schizotypy Using an Audiovisual Emotion Perception Test and Scalp Electroencephalography. Front Hum Neurosci, 11: 450.
340. Thilakvathi B, Devi SS, Bhanu K, Malaippan M. (2017) EEG signal complexity analysis for schizophrenia during rest and mental activity. Biomedical Research-India, 28: 1-9.
341. Khodayari-Rostamabad A, Reilly JP, Hasey G, Debruin H, Maccrimmon D. (2010) Diagnosis of psychiatric disorders using EEG data and employing a statistical decision model. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2010: 4006-4009.
342. Zhao Q, Hu B, Li Y, Peng H, Li L, Liu Q, Li Y, Shi Q, Feng J. (2013) An Alpha resting EEG study on nonlinear dynamic analysis for schizophrenia. doi:10.1109/NER.2013.6695977
343. Koul A, Becchio C, Cavallo A. (2018) Cross-Validation Approaches for Replicability in Psychology. Front Psychol, 9: 1117.
344. Herculano-Houzel S, Munk MH, Neuenschwander S, Singer W. (1999) Precisely synchronized oscillatory firing patterns require electroencephalographic activation. J Neurosci, 19: 3992-4010.
345. Uhlhaas PJ. (2013) Dysconnectivity, large-scale networks and neuronal dynamics in schizophrenia. Curr Opin Neurobiol, 23: 283-290.
346. White RS, Siegel SJ. (2016) Cellular and circuit models of increased resting-state network gamma activity in schizophrenia. Neuroscience, 321: 66-76.
347. Lewis DA, Levitt P. (2002) Schizophrenia as a disorder of neurodevelopment. Annu Rev Neurosci, 25: 409-432.
348. Rutter L, Carver FW, Holroyd T, Nadar SR, Mitchell-Francis J, Apud J, Weinberger DR, Coppola R. (2009) Magnetoencephalographic gamma power reduction in

patients with schizophrenia during resting condition. Hum Brain Mapp, 30: 3254-3264.
349. Kim JS, Shin KS, Jung WH, Kim SN, Kwon JS, Chung CK. (2014) Power spectral aspects of the default mode network in schizophrenia: an MEG study. BMC Neurosci, 15: 104.
350. Gandal MJ, Edgar JC, Klook K, Siegel SJ. (2012) Gamma synchrony: towards a translational biomarker for the treatment-resistant symptoms of schizophrenia. Neuropharmacology, 62: 1504-1518.
351. Bzdok D, Meyer-Lindenberg A. (2018) Machine Learning for Precision Psychiatry: Opportunities and Challenges. Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging, 3: 223-230.
352. Michel CM, Koenig T. (2018) EEG microstates as a tool for studying the temporal dynamics of whole-brain neuronal networks: A review. Neuroimage, 180: 577-593.
353. Bzdok D, Altman N, Krzywinski M. (2018) Statistics versus machine learning. Nat Methods, 15: 233-234.
354. Burns PB, Rohrich RJ, Chung KC. (2011) The levels of evidence and their role in evidence-based medicine. Plast Reconstr Surg, 128: 305-310.
355. Hua J, Xiong Z, Lowey J, Suh E, Dougherty ER. (2005) Optimal number of features as a function of sample size for various classification rules. Bioinformatics, 21: 1509-1515.
356. Varoquaux G, Raamana PR, Engemann DA, Hoyos-Idrobo A, Schwartz Y, Thirion B. (2017) Assessing and tuning brain decoders: Cross-validation, caveats, and guidelines. Neuroimage, 145: 166-179.
357. Derogatis LR, Rickels K, Rock AF. (1976) The SCL-90 and the MMPI: a step in the validation of a new self-report scale. Br J Psychiatry, 128: 280-289.
358. Unoka Z, Rózsa S, Ko N, Kállai J, Fábián Á, Simon L. (2004) Validity and reliability of the SCL-90 in a Hungarian population sample. Psychiatr. Hung., 19: 235-243.
359. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. (1987) The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. Schizophr Bull, 13: 261-276.
360. Woods SW. (2003) Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. J Clin Psychiatry, 64: 663-667.
361. Leucht S, Samara M, Heres S, Patel MX, Woods SW, Davis JM. (2014) Dose equivalents for second-generation antipsychotics: the minimum effective dose method. Schizophr Bull, 40: 314-326.
362. Delorme A, Mullen T, Kothe C, Akalin Acar Z, Bigdely-Shamlo N, Vankov A, Makeig S. (2011) EEGLAB, SIFT, NFT, BCILAB, and ERICA: new tools for advanced EEG processing. Comput Intell Neurosci, 2011: 130714.
363. Mognon A, Jovicich J, Bruzzone L, Buiatti M. (2011) ADJUST: An automatic EEG artifact detector based on the joint use of spatial and temporal features. Psychophysiology, 48: 229-240.
364. Delorme A, Palmer J, Onton J, Oostenveld R, Makeig S. (2012) Independent EEG sources are dipolar. PLoS One, 7: e30135.
365. Andreou C, Faber PL, Leicht G, Schoettle D, Polomac N, Hanganu-Opatz IL, Lehmann D, Mulert C. (2014) Resting-state connectivity in the prodromal phase of schizophrenia: insights from EEG microstates. Schizophr Res, 152: 513-520.

366. Thatcher RW, Palmero-Soler E, North DM, Biver CJ. (2016) Intelligence and eeg measures of information flow: efficiency and homeostatic neuroplasticity. Scientific Reports, 6.
367. Pascual-Marqui RD, Michel CM, Lehmann D. (1995) Segmentation of brain electrical activity into microstates: model estimation and validation. IEEE Trans Biomed Eng, 42: 658-665.
368. Poulsen AT, Pedroni A, Langer N, Hansen LK. (2018) Microstate EEGlab toolbox: An introductory guide. bioRxiv, doi:10.1101/289850: 289850.
369. Hochberg Y, Benjamini Y. (1990) More powerful procedures for multiple significance testing. Stat Med, 9: 811-818.
370. Joreskog KG. (1966) Testing a simple structure hypothesis in factor analysis. Psychometrika, 31: 165-178.
371. Varoquaux G. (2018) Cross-validation failure: Small sample sizes lead to large error bars. Neuroimage, 180: 68-77.
372. Fawcett T. (2006) An introduction to ROC analysis. Pattern Recognition Letters, 27: 861-874.
373. Levine SZ, Rabinowitz J. (2009) A population-based examination of the role of years of education, age of onset, and sex on the course of schizophrenia. Psychiatry Res, 168: 11-17.
374. Tomescu MI, Rihs TA, Rochas V, Hardmeier M, Britz J, Allali G, Fuhr P, Eliez S, Michel CM. (2018) From swing to cane: Sex differences of EEG resting-state temporal patterns during maturation and aging. Dev Cogn Neurosci, 31: 58-66.
375. Liddle PF. (1996) Functional imaging--schizophrenia. Br Med Bull, 52: 486-494.
376. Andreasen NC. (2000) Schizophrenia: the fundamental questions. Brain Res Brain Res Rev, 31: 106-112.
377. Koenig T, Lehmann D, Saito N, Kuginuki T, Kinoshita T, Koukkou M. (2001) Decreased functional connectivity of EEG theta-frequency activity in first-episode, neuroleptic-naive patients with schizophrenia: preliminary results. Schizophr Res, 50: 55-60.
378. Meyer-Lindenberg A, Poline JB, Kohn PD, Holt JL, Egan MF, Weinberger DR, Berman KF. (2001) Evidence for abnormal cortical functional connectivity during working memory in schizophrenia. Am J Psychiatry, 158: 1809-1817.
379. Malaspina D, Harkavy-Friedman J, Corcoran C, Mujica-Parodi L, Printz D, Gorman JM, Van Heertum R. (2004) Resting neural activity distinguishes subgroups of schizophrenia patients. Biol Psychiatry, 56: 931-937.
380. Bluhm RL, Miller J, Lanius RA, Osuch EA, Boksman K, Neufeld RW, Theberge J, Schaefer B, Williamson P. (2007) Spontaneous low-frequency fluctuations in the BOLD signal in schizophrenic patients: anomalies in the default network. Schizophr Bull, 33: 1004-1012.
381. Zhou Y, Liang M, Tian L, Wang K, Hao Y, Liu H, Liu Z, Jiang T. (2007) Functional disintegration in paranoid schizophrenia using resting-state fMRI. Schizophr Res, 97: 194-205.
382. Benetti S, Mechelli A, Picchioni M, Broome M, Williams S, McGuire P. (2009) Functional integration between the posterior hippocampus and prefrontal cortex is impaired in both first episode schizophrenia and the at risk mental state. Brain, 132: 2426-2436.

383. Salvador R, Sarro S, Gomar JJ, Ortiz-Gil J, Vila F, Capdevila A, Bullmore E, McKenna PJ, Pomarol-Clotet E. (2010) Overall brain connectivity maps show cortico-subcortical abnormalities in schizophrenia. Hum Brain Mapp, 31: 2003-2014.
384. Rotarska-Jagiela A, van de Ven V, Oertel-Knochel V, Uhlhaas PJ, Vogeley K, Linden DE. (2010) Resting-state functional network correlates of psychotic symptoms in schizophrenia. Schizophr Res, 117: 21-30.
385. Camchong J, MacDonald AW, 3rd, Bell C, Mueller BA, Lim KO. (2011) Altered functional and anatomical connectivity in schizophrenia. Schizophr Bull, 37: 640-650.
386. Andreou C, Nolte G, Leicht G, Polomac N, Hanganu-Opatz IL, Lambert M, Engel AK, Mulert C. (2015) Increased Resting-State Gamma-Band Connectivity in First-Episode Schizophrenia. Schizophr Bull, 41: 930-939.
387. Uhlhaas PJ. (2011) The adolescent brain: implications for the understanding, pathophysiology, and treatment of schizophrenia. Schizophr Bull, 37: 480-483.
388. Perrin JS, Leonard G, Perron M, Pike GB, Pitiot A, Richer L, Veillette S, Pausova Z, Paus T. (2009) Sex differences in the growth of white matter during adolescence. Neuroimage, 45: 1055-1066.
389. Uhlhaas PJ, Roux F, Singer W, Haenschel C, Sireteanu R, Rodriguez E. (2009) The development of neural synchrony reflects late maturation and restructuring of functional networks in humans. Proc Natl Acad Sci U S A, 106: 9866-9871.
390. Diez A, Suazo V, Casado P, Martin-Loeches M, Molina V. (2014) Gamma power and cognition in patients with schizophrenia and their first-degree relatives. Neuropsychobiology, 69: 120-128.
391. Diez A, Suazo V, Casado P, Martin-Loeches M, Perea MV, Molina V. (2014) Frontal gamma noise power and cognitive domains in schizophrenia. Psychiatry Res, 221: 104-113.
392. Pearlson GD, Petty RG, Ross CA, Tien AY. (1996) Schizophrenia: a disease of heteromodal association cortex? Neuropsychopharmacology, 14: 1-17.
393. Milz P, Pascual-Marqui RD, Achermann P, Kochi K, Faber PL. (2017) The EEG microstate topography is predominantly determined by intracortical sources in the alpha band. Neuroimage, 162: 353-361.
394. Michel CM, Koenig T, Brandeis D, Gianotti LRR, Wackermann J. Electrical Neuroimaging, doi:DOI: 10.1017/CBO9780511596889. Cambridge University Press, Cambridge, 2009
395. Van de Ville D, Britz J, Michel CM. (2010) EEG microstate sequences in healthy humans at rest reveal scale-free dynamics. Proc Natl Acad Sci U S A, 107: 18179-18184.
396. Stam CJ, van Straaten EC. (2012) The organization of physiological brain networks. Clin Neurophysiol, 123: 1067-1087.
397. Balu DT. (2016) The NMDA Receptor and Schizophrenia: From Pathophysiology to Treatment. Adv Pharmacol, 76: 351-382.
398. Frohlich J, Van Horn JD. (2014) Reviewing the ketamine model for schizophrenia. J Psychopharmacol, 28: 287-302.
399. Stephan KE, Friston KJ, Frith CD. (2009) Dysconnection in schizophrenia: from abnormal synaptic plasticity to failures of self-monitoring. Schizophr Bull, 35: 509-527.

Saját publikációk jegyzéke

12.1 A disszertációhoz kapcsolódó közlemények

Baradits M, Kakuszi B, Balint S, Fullajtar M, Mod L, Bitter I, Czobor P. (2019) Alterations in resting-state gamma activity in patients with schizophrenia: a high-density EEG study. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 269: 429-437.

Baradits M, Bitter I, Czobor P. (2020) Multivariate patterns of EEG microstate parameters and their role in the discrimination of patients with schizophrenia from healthy controls. Psychiatry Res, 288: 112938.

12.2 A disszertációtól független közlemények

Czobor P, Kakuszi B, **Baradits M**, Bálint S, Bitter I. (2017). Új elektrofiziológiai vizsgálatok a pszichiátriában. Orvostovábbképző Szemle, 24(1), 23–28.

13. Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretném megköszönni témavezetőmnek, Dr. Czobor Pálnak a szakmai támogatását. Köszönöm a kutatócsoport tagjainak támogatását. Németh Kornélnak, hogy bevezetett az elemzésekhez szükséges programozási ismeretekbe, Dr. Fullajtár Máténak a kutatásban résztvevő betegek bevonásával kapcsolatban nyújtott segítségét és Bálint Sárának a folyamatos támogatást és az alanyok bevonásával kapcsolatban nyújtott segítségét. Köszönöm Kakuszi Brigittának és Kaldenecker Erzsébetnek az EEG felvételek elkészítésében nyújtott segítségét.

Köszönöm Prof Dr. Réthelyi Jánosnak, a Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika jelenlegi igazgatójának a támogatást, lehetőséget és motivációt.

Köszönöm Prof. Dr. Bitter Istvánnak, a Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika korábbi igazgatójának, hogy a kutatást és abban való részvételemet lehetővé tette.

Külön köszönöm feleségemnek, családomnak és barátaimnak a támogatást és kitartást.

Nem utolsó sorban, köszönöm valamennyi résztvevőnek a vizsgálatban való közreműködést.