

VII. El uso de técnicas de neuroimagen en el estudio de las psicosis

PAOLO TAURISANO*

DOI: <https://doi.org/10.52501/cc.242.07>

Resumen

En este capítulo se analiza el uso de técnicas de neuroimagen, especialmente la resonancia magnética funcional (fMRI), para entender la fisiopatología de la esquizofrenia y otros trastornos psiquiátricos. En psiquiatría, el diagnóstico se basa principalmente en síntomas sin correlatos biológicos claros, lo que hace que técnicas como la fMRI sean esenciales. Estas técnicas no invasivas ayudan a identificar los “fenotipos intermedios”, es decir, rasgos hereditarios cuantitativos vinculados a trastornos psiquiátricos. En el caso de la esquizofrenia, se ha observado que los pacientes tienen déficits cognitivos en tareas que involucran memoria y atención, con una activación anormal en la corteza prefrontal dorsolateral (DLPFC). Además, estos déficits también se encuentran en familiares sanos de pacientes con esquizofrenia, lo que sugiere un componente genético fuerte. El capítulo también destaca la importancia de la conectividad funcional entre regiones cerebrales clave, como la DLPFC y el estriado ventral, en la fisiopatología de la esquizofrenia. Estos hallazgos sugieren que correlatos de la fMRI podrían ser útiles como marcadores para identificar mejor los mecanismos subyacentes en estos trastornos psiquiátricos.

Palabras clave: *esquizofrenia, neuroimagen, fMRI, fenotipos intermedios*

* Doctor en Neurobiología Experimental. Investigador de la University of Bari Aldo Moro, Italy. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6140-9326>

Introducción

Las técnicas de neuroimagen están contribuyendo notablemente a la comprensión de la fisiopatología de los principales trastornos psiquiátricos. A diferencia de otros campos de la medicina, el cerebro no puede ser investigado directamente in vivo con procedimientos invasivos. Además, el diagnóstico en psiquiatría todavía es sindrómico y se basa en una constelación de síntomas sin correlatos biológicos conocidos hasta la fecha. En este contexto, las técnicas de imagen no invasivas, incluida la resonancia magnética funcional (fMRI), son herramientas cruciales para dar forma a los aspectos funcionales del cerebro, sobre todo en la base de los fenómenos emergentes, que hoy caracterizan a los aspectos clínicos de los trastornos psiquiátricos.

Es importante destacar que los principales trastornos psiquiátricos son heredables y es probable que su riesgo se explique principalmente por múltiples genes, cada uno de los cuales agrega un pequeño efecto (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium [SWGPGC], 2014; Sullivan, 2012). Por lo tanto, es crucial vincular los efectos de los genes con los fenotipos clave para los trastornos cerebrales, a fin de entender mejor las causantes fisiopatológicas. De hecho, los correlatos de fMRI se encuentran a una distancia biológica más corta de los productos de los genes en comparación con los síntomas clínicos, lo que debería aumentar la probabilidad de desambiguar la relación entre configuraciones genéticas específicas y fenotipos de fMRI específicos. Esta es, en realidad, una de las suposiciones del enfoque de criterios de dominio de investigación (RDoC), que integra información genética, de imágenes y de comportamiento con el fin de caracterizar mejor la biología de los trastornos psiquiátricos (Insel *et al.*, 2010). En este contexto, la fMRI se considera una herramienta importante para caracterizar los llamados *fenotipos intermedios* (Gottesman & Shields, 1971), es decir, rasgos hereditarios cuantitativos que se segregan con un trastorno psiquiátrico y están estrechamente relacionados con la genética molecular de la enfermedad (Bearden & Freimer 2006). Los fenotipos intermedios permiten construir un vínculo estrecho entre los genes y sus efectos biológicos y mensurables, relacionados con un trastorno psi-

quiátrico. En otras palabras, al identificar fenotipos intermedios, es más probable que podamos entender más acerca de cómo la susceptibilidad genética para padecer un trastorno psiquiátrico afecta la función cerebral. Las principales características de los fenotipos intermedios son que: 1) están presentes también en familiares sanos de pacientes que padecen el trastorno (Gottesman & Gould, 2003); 2) están fuertemente involucrados en uno o algunos mecanismos patogénicos biológicos de la enfermedad (Castellanos & Tannock, 2002); 3) tienen buenas propiedades psicométricas y son mensurables con suficiente validez y reproducibilidad. En este sentido, la fMRI de alto campo es particularmente relevante para la identificación de fenotipos intermedios porque caracteriza profundamente la actividad cerebral con alta reproducibilidad y resolución espacial, de modo que puede capturar, incluso, los efectos genéticos sutiles de relevancia para los trastornos cerebrales.

En este capítulo, nos enfocaremos primero en cómo la fMRI de campo alto (3 tesla) está ayudando a revelar los aspectos fisiopatológicos de un trastorno cerebral prototípico, es decir, esquizofrenia. En particular, describiremos primero los conceptos clave relacionados con este trastorno cerebral y su genética. Luego, describiremos los fenotipos intermedios para la esquizofrenia identificados con fMRI. Además, nos centraremos en estudios que aborden la relación entre dichos fenotipos intermedios y las variaciones genéticas de relevancia para la esquizofrenia. Finalmente, destacaremos las aplicaciones recientes de la neuroimagen funcional de alto campo como una herramienta para delinear las trayectorias de riesgo para este trastorno cerebral, utilizando el enfoque de fenotipo intermedio.

Esquizofrenia

La esquizofrenia tiene una prevalencia de por vida de aproximadamente 0.3-0.7% (American Psychiatric Association, 2013) y se considera el trastorno mental más grave e incapacitante por varias razones. En primer lugar, los síntomas de esquizofrenia, incluidos los delirios, las alucinaciones y el afecto aplanado conducen a una disminución significativa del funcionamiento personal y social de los pacientes (Tohen *et al.*, 2000). Además, se carac-

teriza por un curso crónico con recaídas frecuentes (Geller *et al.*, 2005) y la rehabilitación de los pacientes que padecen este trastorno es difícil, debido a la frecuente respuesta insuficiente al tratamiento farmacológico, que a menudo falla en la mejora personal y el funcionamiento social de los pacientes.

Numerosos estudios han demostrado convincentemente que la herencia juega un papel destacado en la fisiopatología de la esquizofrenia (Gottesman *et al.*, 1987; McGuffin *et al.*, 1987). De hecho, el 80% del riesgo de esquizofrenia se debe a factores hereditarios y/o genéticos (McGuffin & Gottesman, 1999). No obstante, la arquitectura genética probablemente compleja, heterogénea y no mendeliana (Harrison & Weinberger, 2005) de la esquizofrenia hace que sea extremadamente difícil descubrir genes causantes. No hay un solo gen que explique el riesgo genético de la esquizofrenia (Bertolino & Blasi, 2009). En este sentido, los estudios de asociación amplia del genoma (GWAS, por sus siglas en inglés) con tamaños de muestra muy grandes, sugieren que el riesgo de este trastorno cerebral se asocia con distintas variantes genéticas, cada una con un efecto pequeño (SWGPGC, 2014). En particular, el Grupo de Trabajo de Esquizofrenia del Consorcio de Genómica Psiquiátrica (PGC) analizó los datos del genoma de más de 36 000 pacientes con esquizofrenia, así como más de 113 000 sujetos sanos, e identificó 108 *loci* genéticos asociados con el diagnóstico de este trastorno cerebral (SWGPGC, 2014). Estos resultados están dando una contribución sobresaliente e impulsan estudios adicionales que investigan las vías biológicas implicadas en los mecanismos de riesgo para esta enfermedad devastadora, que no se conocen completamente hasta la fecha. No obstante, encontrar los genes para la esquizofrenia ha demostrado ser extremadamente difícil. En la actualidad se están utilizando dos enfoques teóricos para encontrar genes en la esquizofrenia: uno es libre de hipótesis y utiliza el diagnóstico clínico como el fenotipo para investigar; el otro es impulsado por hipótesis y utiliza fenotipos neurobiológicos intermedios. Es importante destacar que las interacciones geneambiente pueden ser relevantes para aumentar dicho riesgo (Bertolino & Blasi, 2009; Caspi *et al.*, 2003). Este escenario, junto con la incertidumbre y la variabilidad del fenotipo clínico (Bertolino & Blasi, 2009), hace que sea crucial la investigación de fenotipos intermedios caracterizados por resonancia magnética funcional para vincular efectos genéticos complejos a correlatos biológicos mensurables, de modo que pudiera

arrojarse nueva información sobre aspectos fisiopatológicos clave de la esquizofrenia.

fMRI y fenotipos intermedios en el enfoque del estudio sobre la esquizofrenia

Un punto de partida de los estudios de fMRI en la esquizofrenia es que los pacientes exhiben déficits al realizar tareas que desencadenan funciones cognitivas de alto orden, como memoria y atención operativas (Egan *et al.*, 2001; Kahn & Keefe, 2013; Weickert, 2000). Además, la evidencia revela que tales déficits cognitivos también están presentes en los hermanos no afectados (Egan *et al.*, 2001; Touloupoulou *et al.*, 2010). Sobre esta base, investigaciones previas dedicadas a la investigación de correlaciones neurobiológicas de estos deterioros cognitivos identificaron la activación anormal de la corteza prefrontal dorsolateral (DLPFC), como un fenotipo intermedio confiable y robusto para la esquizofrenia (Bertolino & Blasi, 2007). De hecho, esta región del cerebro es clave para la memoria de trabajo (Goldberg *et al.*, 1995) y el control atencional (Blasi *et al.*, 2007) de procesamiento. Más en detalle, una gran cantidad de literatura sugiere una menor activación prefrontal en pacientes con esquizofrenia en comparación con controles sanos durante la memoria de trabajo (hipofrontalidad) (Barch *et al.*, 2001; Perlstein *et al.*, 2001, 2003; Riehemann *et al.* 2001). Por otro lado, otros estudios proponen una interpretación más elaborada de la relación entre esquizofrenia y anomalías prefrontales dorsolaterales, postulando que la capacidad prefrontal en pacientes con esquizofrenia alcanza la saturación a un nivel más bajo de demanda de memoria de trabajo cuando se compara a los pacientes con controles normales (Bertolino *et al.*, 2006; Cannon *et al.*, 2005; Manoach, 2003; Schlösser *et al.*, 2003; Tan *et al.*, 2005, 2006). Por lo tanto, los pacientes pueden tener una mayor actividad DLPFC que los controles, con bajas demandas de memoria de trabajo debido a la necesidad de reclutar una gran cantidad de recursos prefrontales. A una carga mayor de memoria de trabajo, los pacientes pueden tener una respuesta de la DLPFC más baja, debido a la falla de realizar la tarea cuando la carga es demasiado alta para su capacidad de memoria de trabajo (Manoach, 2003).

Del mismo modo, los estudios que se centran en el control atencional y la atención selectiva sugieren una disminución de la activación en pacientes con esquizofrenia en la DLPFC (Barch *et al.*, 2001; Blasi *et al.*, 2010; Carter *et al.*, 1998, 2010; Karch *et al.*, 2009; Kerns *et al.*, 2005; Liddle *et al.*, 2006; Polli *et al.*, 2008; Quintana *et al.*, 2004; Schneider *et al.*, 2007; Weiss *et al.*, 2007) y en la corteza cingulada (Blasi *et al.*, 2005, 2007). Por otro lado, hay evidencia de hiperfrontalidad en pacientes con esquizofrenia, en comparación con los controles, en el desempeño de las tareas de control de atención (Karch *et al.*, 2009; Manoach *et al.*, 2000; Weiss *et al.*, 2003). De nuevo, una saturación más temprana de la capacidad también durante el procesamiento atencional puede reconciliar estos hallazgos aparentemente discrepantes (Blasi *et al.*, 2010). Aparte de estas interpretaciones, estos estudios confirman la fuerte implicación del córtex prefrontal dorsolateral en la fisiopatología de la esquizofrenia, lo que sugiere las anomalías en la activación funcional durante la memoria de trabajo y el control de la atención, ambas tareas son las principales características de este trastorno.

Como se indicó anteriormente, una de las características clave de los fenotipos intermedios es que también deben estar presentes en familiares sanos de pacientes que padecen la enfermedad. En esta línea de razonamiento, otros estudios han investigado si los hermanos sanos de pacientes con esquizofrenia comparten con sus familiares afectados anomalías funcionales durante el procesamiento cerebral. Por ejemplo, Callicott *et al.* (2003) demostraron que, a pesar de la ausencia de las diferencias de comportamiento significativas entre los grupos, los hermanos tenían una mayor activación de la DLPFC que los controles normales al realizar la tarea n-back, lo que sugiere que los hermanos requieren la participación de una mayor cantidad de recursos neuronales en comparación con los controles, para realizar la tarea de memoria de trabajo en el mismo nivel de competencia. Este patrón es similar a los encontrados en varios estudios previos (Brahmbatt *et al.*, 2006; Callicott *et al.*, 2000; Delawalla *et al.*, 2008; Gur *et al.*, 2007; Karch *et al.*, 2009; MacDonald *et al.*, 2009; Manoach *et al.*, 1999, 2000; Seidman *et al.*, 2006; Smieskova *et al.*, 2013; Thermenos *et al.*, 2004, Weiss *et al.*, 2003) y en consonancia con el modelo de la disminución en la capacidad prefrontal durante la cognición en la esquizofrenia (Manoach, 2003).

Los estudios recientes sobre la esquizofrenia también se han centrado en otra función clave del cerebro, es decir, el procesamiento de la recompensa. Esta es una forma de acción-resultado que aprende sobre un comportamiento organizado, que se realiza para obtener una experiencia positiva (White, 2011). De hecho, los modelos anteriores han postulado que el procesamiento de recompensas puede jugar un papel clave en la fisiopatología de la esquizofrenia (Gold *et al.*, 2008), posiblemente debido a la incapacidad de los pacientes para integrar los comentarios sobre el aprendizaje prolongado. En este contexto, varios estudios de resonancia magnética funcional han demostrado una activación anormalmente inferior del estriado ventral en pacientes con esquizofrenia durante la anticipación de recompensa, en comparación con controles sanos, así como una correlación negativa entre dicha respuesta estriatal y los puntajes de síntomas negativos (Da Silva Alves *et al.*, 2013; Esslinger *et al.*, 2012; Juckel *et al.*, 2006a, 2006b; Nielsen *et al.*, 2012; Simon *et al.*, 2015; Wolf *et al.*, 2014). De acuerdo con un papel de la recompensa subyacente de la red neuronal en la fisiopatología de la esquizofrenia, un estudio reciente que utilizó un enfoque multivariado (Koch *et al.*, 2015), se encontró que el diagnóstico de esquizofrenia se predice por el patrón de activación de varios nodos clave del sistema de recompensa (regiones frontal, temporal y mesencéfalo) (tasa de precisión del 93%). La activación en el cuerpo estriado ventral se asoció con un índice de precisión del 88% en el análisis de predicción. Además, la actividad del estriado ventral también predijo puntajes de síntomas negativos. Estos resultados sugieren que la investigación de la red cerebral, que sirve de procesamiento de la recompensa, es un objetivo prometedor para la identificación de nuevos marcadores neurobiológicos de la esquizofrenia. Por consiguiente, pocos estudios recientes que comparan la activación cerebral de controles normales y familiares de pacientes con esquizofrenia revelaron que los familiares tienen el mismo patrón de activación del estriado ventral que caracteriza a los pacientes (De Leeuw *et al.*, 2015; Grimm *et al.*, 2014) y dicha activación del estriado ventral se correlaciona negativamente con los síntomas negativos subclínicos (De Leeuw *et al.*, 2015).

En general, estos hallazgos sugieren que la actividad fMRI específica de la región durante los diferentes procesos cerebrales se asocia de manera crucial con la esquizofrenia. En particular, la respuesta de fMRI de DLPFC

durante el procesamiento cognitivo de alto orden se altera de manera constante tanto en los pacientes como en sus hermanos sanos. Los hallazgos constantes también han resaltado la relevancia putativa de la actividad estriatal ventral durante el procesamiento de recompensa para la esquizofrenia. Esta evidencia sugiere fuertemente que estos correlatos de fMRI podrían ser fenotipos intermedios útiles para este trastorno cerebral.

Un creciente cuerpo de evidencia obtenida usando fMRI de campo alto también destaca la importancia crucial para la esquizofrenia de las anomalías en la conectividad funcional entre regiones clave para memoria de trabajo y atención. En este contexto, la evidencia indica conectividad cortical (prefrontal) y subcortical (especialmente talámica) durante el procesamiento cognitivo en pacientes con esquizofrenia y en sujetos con responsabilidad genética por este trastorno (Dauvermann *et al.*, 2013; Pettersson-Yeo *et al.*, 2011; Wagner *et al.*, 2013, 2015; Whitfield-Gabrieli *et al.*, 2009), aunque también se ha encontrado evidencia de una mayor conectividad prefrontal (Whalley *et al.*, 2005). Además, otros estudios han revelado que las anomalías de conectividad relacionadas con la esquizofrenia también están presentes en regiones que no participan directamente en el procesamiento cognitivo, como los nodos de la red de modo predeterminado (DMN, por sus siglas en inglés) (Raichle *et al.*, 2001; Smith *et al.*, 2012), que se compone de un conjunto de áreas cerebrales que incluyen la corteza prefrontal medial (mPFC), la corteza cingulada posterior, el lóbulo parietal inferior, el precúneo y el lóbulo temporal medial (Sambataro *et al.*, 2013). Esta red ha estado implicada en la autorreferencia (Gusnard *et al.*, 2001) y en la introspección (Reiman & Caselli, 1999). En particular, se han encontrado anomalías en la conectividad de la DMN tanto en pacientes con esquizofrenia como en personas con riesgo genético de la enfermedad, incluso si los patrones de anomalías no siempre son consistentes (Chang *et al.*, 2014; Garrity *et al.*, 2007; Khadka *et al.*, 2013; Orliac *et al.*, 2013; Peeters *et al.*, 2015; Sambataro *et al.*, 2010; Tang *et al.*, 2013; Whalley *et al.*, 2005; Whitfield-Gabrieli *et al.*, 2009). Un estudio reciente (Antonucci *et al.*, 2016) investigó con análisis de componentes independientes la relación entre el riesgo genético para esquizofrenia y la fuerza de conectividad tanto en la DMN como en nodos de cognición durante el control atencional utilizando la tarea de control de respuesta variable (Blasi *et al.*, 2005) en pacientes con esquizofrenia, hermanos no

afectados de pacientes y controles normales. Los resultados revelaron que los pacientes con esquizofrenia y hermanos sanos, en comparación con los controles sanos, tenían una fuerza de conectividad atenuada en el tálamo izquierdo dentro de una red de control atencional y una mayor conectividad en la corteza prefrontal medial derecha dentro de la DMN. Estos resultados son congruentes con los estudios que demuestran el papel clave del tálamo en la cognición (Hulme *et al.*, 2010; Van der Werf *et al.*, 2003; Zikopoulos & Barbas, 2012), así como con aquellos que indica su activación anormal en los pacientes con la esquizofrenia y en sus hermanos sanos durante el procesamiento cognitivo (Braus *et al.*, 2002; Hazlett *et al.*, 2008; Liemburg, 2015; MacDonald *et al.*, 2009; Salgado-Pineda *et al.*, 2004). Además, son también consistentes con la hipótesis de que las disfunciones de conectividad son una característica central de la esquizofrenia, especialmente en las redes talámico-prefrontales (Anticevic *et al.*, 2014; Pergola & Suchan, 2013; Sherman & Guillery, 2006; Welsh *et al.*, 2010), de tal manera que podrían considerarse un fenotipo intermedio confiable para la esquizofrenia.

Fenotipos intermedios y la genética de la esquizofrenia

La genética de imágenes es una metodología que generalmente requiere la utilización de endofenotipos derivados de datos de neuroimágenes para probar la asociación genética de un gene candidato para la esquizofrenia relativamente bien validado “enfoque del gene candidato” (Arslan, 2015), que se realiza a través de análisis de tres niveles de complejidad: 1) nivel genético, 2) nivel neurobiológico y 3) nivel comportamental.

Es crucial vincular los fenotipos intermedios con los mecanismos patológicos biológicos de la enfermedad. Esta relación es relevante pues informa sobre los efectos de tales mecanismos en la fisiología del cerebro, así como para develar tratamientos farmacológicos para la modulación de dianas biológicas específicas, que afectan fenotipos a un nivel clave en trastornos cerebrales. Con respecto a la esquizofrenia, una gran cantidad de evidencia sugiere que el riesgo es predicho por múltiples variantes genéticas, que la dopamina juega un papel clave en su fisiopatología (Bertolino *et al.*, 1999;

Breier *et al.*, 1997; Carlsson *et al.*, 1999; Grace, 1993; SWGPGC, 2014; Weinberger, 1987) y que la variabilidad genética de una determinante importante en la señalización de dopamina es el receptor de dopamina D2 (DRD2), mismo que se asocia con el diagnóstico de la esquizofrenia (SWGPGC, 2014). Es importante destacar que D2 es el objetivo de todos los antipsicóticos hasta la fecha y modula la cognición prefrontal (Seamans & Yang, 2004). Su importancia en los trastornos psicóticos se evidencia aún más por una mayor densidad de D2 en el cuerpo estriado en los pacientes (Laruelle, 1998). Además, tanto los síntomas clínicos como los cognitivos en los pacientes con esquizofrenia, pueden estar asociados con anomalías en la señalización de D2 (Durstewitz & Seamans, 2008; Kellendonk *et al.*, 2006; Wang *et al.*, 2004). Por lo tanto, es crucial para investigar la relación entre las variaciones genéticas que afectan a la señalización de D2 y fenotipos intermedios, como se identifica con fMRI de alto campo, a fin de añadir conocimiento a la correlación del efecto entre genes y el cerebro en pacientes con esquizofrenia.

En este sentido, es importante tener en cuenta que existen dos isoformas de corte y empalme alternativo del receptor D2 (Usiello *et al.*, 2000): el largo (D2L), isoforma D2, que es principalmente postsináptico; y el corto (D2S), isoforma D2, que es especialmente presináptica y actúa como autorreceptor. La evidencia previa indica que un polimorfismo intrónico de nucleótido único (SNP), rs1076560, del receptor de dopamina D2, afecta la relación D2S/D2L, en la región prefrontal y las regiones del cuerpo estriado, con temas GG que tiene una mayor densidad de D2S que los sujetos que llevan el alelo T (Zhang *et al.*, 2007). Es importante destacar que este SNP también predice el rendimiento en sujetos sanos, así como la actividad cortical y subcortical durante la atención y la memoria de trabajo, con los sujetos homocigotos para la guanina (G), siendo un alelo más eficiente que los sujetos que llevan timina (T). Es decir, los sujetos GG mostraron una menor activación prefrontal y estriatal y un mayor rendimiento durante la memoria de trabajo en comparación con los portadores T. Otros hallazgos indican que esta variante genética interactúa con el diagnóstico de esquizofrenia en la modulación de los fenotipos cognitivos y neurobiológicos. En particular, Bertolino *et al.* en 2009 replicaron la asociación de rs1076560 con la relación de expresión D2S/D2L en sujetos sanos y encontraron resultados similares en

pacientes con esquizofrenia. Además, reportaron una interacción entre el genotipo y el diagnóstico sobre la actividad y el comportamiento prefrontal durante la memoria de trabajo. En particular, los sujetos sanos portadores de T tenían un menor rendimiento de la memoria de trabajo frente a una mayor activación prefrontoestriatal en comparación con sujetos sanos de GG. De forma diferente, los pacientes portadores del alelo T tenían una menor precisión en la memoria de trabajo, pero también una menor actividad prefrontoestriatal en relación con los pacientes con GG. Los autores interpretaron estos resultados sobre la base de un nivel diferencial de dopamina en pacientes con esquizofrenia y sujetos sanos, de modo que el procesamiento prefrontal subóptimo durante la memoria de trabajo podría ser provocado diferencialmente en este grupo de individuos. Aparte de las posibles interpretaciones, en general estos hallazgos sugieren fuertemente una relevancia clave de la variación funcional en el gene del receptor D2, en la modulación de fenotipos de esquizofrenia a nivel de sistemas cruciales, tal como se mide con fMRI de campo alto.

La señalización D2 es transducida en la neurona por diferentes vías de señalización, que permiten ajustes moleculares relacionados con D2, posiblemente relevantes para los aspectos fisiopatológicos de la esquizofrenia. En una de estas cascadas moleculares, los receptores D2 interactúan con la serina/treonina quinasa AKT1, que se fosforila para inhibir la proteína quinasa glucógeno sintasa (GSK-3 β) en una vía independiente de adenosín monofosfato cíclico (cAMP) (Freyberg *et al.*, 2010). En particular, la estimulación de D2 por dopamina inhibe AKT1 a través de desfosforilación (Beaulieu *et al.*, 2005, 2007). Este mecanismo, a su vez, modula la actividad de otra serina/treonina quinasa, GSK-3 β , que tiene betacatenina como sustrato crucial implicado en la expresión génica (Blasi *et al.*, 2011, 2013; Freyberg *et al.*, 2010). Es importante destacar que tanto AKT1 como GSK-3 β han estado involucradas en la esquizofrenia; por ejemplo, los niveles de AKT1 en linfocitos periféricos y en la corteza prefrontal se reducen en pacientes con esquizofrenia (Emamian *et al.*, 2004). Además, el gene codificador *AKT1* (14q32.32) se ha asociado con el diagnóstico de esquizofrenia (Ikeda *et al.*, 2004; Norton *et al.*, 2007; Schwab *et al.*, 2005; Tan *et al.*, 2008; Thiselton *et al.*, 2008). Asimismo, los resultados genéticos de imágenes revelaron que el alelo A de un SNP sinónimo en el gene que codifica *AKT1*

(rs1130233, G > A) se ha asociado con actividad prefrontal menos eficiente durante la memoria de trabajo. Con respecto a GSK-3 β , en estudios post-mortem la evidencia indica menor fosforilación de esta quinasa en la corteza prefrontal de pacientes con esquizofrenia (Amar *et al.*, 2008; Emamian *et al.*, 2004), así como la asociación genética de GSK-3 β con el diagnóstico (Li *et al.*, 2011; Souza *et al.*, 2008). Otros estudios también han indicado que la variación genética GSK-3 β afecta volúmenes del lóbulo temporal en pacientes con esquizofrenia (Benedetti *et al.*, 2010). Igualmente, otro estudio con fMRI (Blasi *et al.*, 2013) probó la asociación de un polimorfismo (rs12630592) en GSK-3 β con actividad cognitiva prefrontal de codificación durante el procesamiento y el espesor cortical prefrontal en seres humanos sanos. Los resultados demostraron que el genotipo TT de rs12630592 se asoció con la actividad prefrontal atenuada en la fMRI, durante el procesamiento de la memoria de trabajo y control de la atención. Además, el genotipo TT se asoció con una reducción de espesor cortical prefrontal y con el diagnóstico de la esquizofrenia.

Dada la compleja arquitectura genética de la esquizofrenia, otros estudios también han probado si en la interacción entre variantes genéticas relevantes para D2, la señalización afecta fenotipos cerebrales asociados con este trastorno cerebral. En este contexto, en otro estudio Blasi *et al.* (2011) investigaron la interacción entre el polimorfismo rs1076560 de DRD2 y el polimorfismo rs1130233 de AKT1 en multinivel, en sujetos sanos y en pacientes con esquizofrenia. Los resultados mostraron que la interacción entre el alelo T de DRD2 rs1076560 y el alelo A de rs1130233 se asoció con niveles AKT1 reducidos, una disminución de la fosforilación de GSK-3 β y alteración de la activación de la corteza cingulada durante el control de la atención. Además, en una muestra de pacientes con esquizofrenia, los autores encontraron que la interacción entre los dos alelos se asoció con una mejor respuesta después de 8 semanas de tratamiento con un antipsicótico de segunda generación. También, Blasi *et al.* (2013) investigaron la interacción entre las variaciones genéticas funcionales en genes que codifican para D2 (rs1076560) y 5HT2A (rs6314), cuya señalización converge probablemente sobre las vías moleculares comunes (De Bartolomeis *et al.*, 2013). Blasi *et al.*, en 2015, demostraron que los sujetos sanos son portadores del alelo T, ambas variantes tienen una mayor actividad prefrontal durante la

memoria y las tareas de control de la atención, así como la precisión de comportamiento más baja de trabajo en la prueba n-back. Los pacientes portadores del alelo T para rs1076560 y rs6314 de DRD2 tuvieron mejoras clínicas después del tratamiento antipsicótico, en relación con los otros grupos genotípicos.

Otros resultados agregan evidencia a la compleja interacción entre variantes genéticas en la modulación de fenotipos intermedios para la esquizofrenia. En particular, Tan *et al.* (2008) encontraron una interacción epistática entre AKT1 rs1130233 y COMT rs4680, un polimorfismo funcional localizado en el gene que codifica la catecol-O-metiltransferasa, que actúa como la enzima principal para el catabolismo de la dopamina en la corteza prefrontal. Específicamente, en individuos sanos portadores del alelo AKT1 rs1130233 A, asociado con la expresión disminuida de AKT1, y del alelo COMT rs4680 valina, que aumenta la actividad COMT en comparación con el alelo Met posiblemente disminuyendo el tono sináptico de dopamina (Chen *et al.*, 2004), se encontró una menor eficiencia prefrontal en relación con todas las demás configuraciones genotípicas AKT1-COMT, ello mientras se realizaba una tarea de memoria de trabajo durante una sesión de fMRI.

Los estudios GWAS abren una nueva época

Hoy en día, las nuevas herramientas moleculares, como los mapas de polimorfismos de nucleótido simple (SNP), han catalizado los estudios de asociación del genoma completo (GWAS), ofreciendo una mejor estrategia para el desenmarañamiento de la enorme complejidad genética de la esquizofrenia. Se han llevado a cabo más de 30 GWAS para la investigación de la esquizofrenia hasta ahora (Kanazawa *et al.*, 2017). Los SNP resultantes de estos estudios se han asignado a regiones genómicas relevantes para las vías de los sistemas glutamatérgico y dopaminérgico, así como a los mecanismos inflamatorios y de señalización del calcio, que en conjunto abren nuevos caminos para la investigación (Harrison, 2015).

De hecho, los estudios de genética de imágenes siempre han sido cuestionados por su tamaño de muestra pequeño, la falta de diseños de estudio estándar y el poder estadístico (Arslan, 2018); éstos, a su vez, causaron resul-

tados pobres e inconsistentes de metaanálisis. En este contexto, el desarrollo de consorcios y plataformas de recopilación de datos a gran escala parece ser particularmente significativo junto con el análisis de datos multivariados (Arslan, 2018). Los GWAS descodifican continuamente genes de riesgo para esquizofrenia (Kanazawa *et al.*, 2017). Los consorcios de neuroimagen global producen colecciones de escáneres cerebrales de decenas de miles de personas (Wang *et al.*, 2016). Junto con estos, también se ha adaptado un enfoque genético que analiza los datos completos del genoma con endofenotipos estructurales y funcionales del cerebro. Estos estudios son particularmente esenciales para el descubrimiento de genes, por ejemplo, un GWAS reciente de 33 536 individuos ha utilizado esta estrategia genética que condujo a la identificación de seis loci asociados significativamente con el volumen del hipocampo (Hibar *et al.*, 2017). La genética de imágenes puede usarse para la validación y descubrimiento de genes, beneficiándose del aumento del tamaño de la muestra, análisis multivariante, metaanálisis, consorcios de múltiples sitios, estudios de replicación y muchos otros, como el progreso en la tecnología de neuroimágenes.

En conjunto, estos resultados resaltan la relevancia de la fMRI para dilucidar cómo la variación genética funcional de relevancia para la esquizofrenia afecta los fenotipos cerebrales asociados de forma crucial con el trastorno. Además, son consistentes con la noción de que la arquitectura genética de la esquizofrenia es heterogénea y muy probablemente esté asociada con mecanismos interactivos entre variantes genéticas. Por lo tanto, la investigación de la asociación entre variantes genéticas únicas y fenotipos cerebrales intermedios de la esquizofrenia probablemente tendría solo una cantidad limitada de información sobre los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad. En consecuencia, los avances recientes en este campo están comenzando a abordar la relación entre los efectos poligénicos de múltiples variantes genéticas y fenotipos intermedios cerebrales. Por ejemplo, Walton *et al.* en 2014 obtuvieron un puntaje de riesgo poligénico basado en más de 600 variantes genéticas asociadas con esquizofrenia y mostraron que el aumento del riesgo poligénico para esquizofrenia predijo la ineficiencia de la DLPFC durante una tarea de memoria de trabajo, lo cual es coherente con otros informes (Walton *et al.*, 2013; Whalley *et al.*, 2015). Estos resultados refuerzan la noción de que un enfoque poligénico es capaz de detectar pa-

trones complejos de disfunciones neurales relacionadas con la esquizofrenia, lo que está en consonancia con la compleja arquitectura genética subyacente a la enfermedad. De acuerdo con esta noción, surgen novedosos e intrigantes conceptos metodológicos que están empujando este campo de investigación para el estudio de la relación entre las redes genéticas y la actividad funcional cerebral. Este enfoque integra al análisis de una gran cantidad de información genética y molecular, con el fin de identificar conjuntos biológicos implicados en trastornos cerebrales (Gaiteri *et al.*, 2014). Usando esta perspectiva, Richiardi *et al.* en 2015, informan hallazgos que sugieren que la conectividad fisiológica funcional en estado de reposo del cerebro está relacionada con la actividad coordinada de varios genes que posiblemente modulan los canales iónicos y la función sináptica. Un siguiente paso lógico de esta investigación será el estudio de la relación entre las redes de genes y los fenotipos intermedios de relevancia para la esquizofrenia.

En tema de prevención: estudios del estado mental en riesgo para la psicosis

La fMRI de campo alto permite la detección de fenotipos intermedios para la esquizofrenia, así como la investigación de su asociación con la variabilidad genética individual de relevancia para este trastorno cerebral. Sin embargo, si el riesgo de esquizofrenia está mediado genéticamente y afecta los mecanismos del neurodesarrollo (Weinberger *et al.*, 2001), es probable que las características funcionales específicas de la esquizofrenia cerebral estén presentes antes del inicio clínico del trastorno. Ampliar el conocimiento sobre las anomalías funcionales cerebrales durante el periodo de vida anterior a la esquizofrenia sería útil para la investigación clínica y la práctica con el fin de identificar temprano a las personas en riesgo de la enfermedad y podría permitir la implementación de estrategias de prevención y/o intervención dirigidas a estas personas (Yung & McGorry, 1996; Yung *et al.*, 2003).

En este sentido, la esquizofrenia a menudo está precedida a nivel clínico por una fase prodrómica, definida como un periodo crítico que puede durar desde unos días hasta alrededor de 5 años, caracterizado por una marcada alteración del comportamiento y por un significativo declive personal

y social. Además, durante el periodo prodrómico pueden aparecer algunos síntomas de tipo psicótico, que generalmente son diferentes de los que caracterizan la fase aguda de la esquizofrenia en términos de frecuencia atenuada, duración y/o intensidad. Debido a esta sintomatología atenuada, ninguno de estos síntomas podría caer en cualquier categoría de diagnóstico (Yung & McGorry, 1996; Yung *et al.*, 2003, 2005). La evidencia actual ha puesto en relieve que algunas variables clínicas podrían ser predictivas de la transición a la psicosis. Por ejemplo, altos niveles de contenido inusual de pensamientos paranoicos, funcionamiento personal, ocupacional y social bajos, historial de adicción a las drogas y exposición a eventos estresantes de la vida parecen aumentar el riesgo de conversión a psicosis aguda (Johnstone *et al.*, 2005). Estudios previos han utilizado criterios específicos para identificar la población subclínica de estado mental en riesgo (ARMS), es decir, individuos entre 15 y 30 años (Cocchi & Meneghelli, 2012) que sufren síntomas psicóticos atenuados, pero no pueden ser diagnosticado con psicosis aún (Yung *et al.*, 2005). Estudios metaanalíticos (Fusar-Poli *et al.*, 2012, 2013) y longitudinales (Cannon *et al.*, 2008; Klosterkötter *et al.*, 2001; Nelson *et al.*, 2013; Yung *et al.*, 2003) sobre sujetos con ARMS sugieren que el riesgo de transición a una psicosis completa aumenta progresivamente durante los siguientes 3 años después de su primera evaluación.

Una gran cantidad de literatura ha mostrado que los déficits cognitivos en los dominios de la memoria operativa, la atención, el funcionamiento ejecutivo, la fluidez verbal y la cognición social están presentes en los sujetos en riesgo (Fusar-Poli *et al.*, 2012), en quienes podrían considerarse como síntomas primarios (Bora *et al.*, 2010) e independiente del tratamiento farmacológico y el curso de la enfermedad (Elvevåg *et al.*, 2002); asimismo, la literatura previa sugiere que también podrían considerarse como un índice de resultado funcional y respuesta al tratamiento (Keefe *et al.*, 2005). Específicamente, se demostró que las personas en riesgo que posteriormente desarrollan psicosis, en comparación con aquellos que no la desarrollan, tienen un deterioro cognitivo más severo en varios dominios cognitivos (Woodberry *et al.*, 2008), especialmente en fluidez verbal y memoria (Giuliano *et al.*, 2012; Pflueger *et al.*, 2007). Sin embargo, los sustratos neuro-nales de los déficits cognitivos exhibidos por los sujetos con ARMS no se han investigado completamente. Además, los resultados publicados en este

contexto a menudo son débiles, también debido a los pequeños tamaños de muestra utilizados.

Los estudios de fMRI realizados hasta la fecha han indicado que las anomalías funcionales cerebrales encontradas en sujetos con ARMS son cualitativamente similares, pero menos severas, y que el ARMS tiene patrones de activación cerebral que son intermedios entre aquellos mostrados por pacientes psicóticos y controles normales (Broome *et al.*, 2009; Morey *et al.*, 2005). Por ejemplo, Morey *et al.* en 2005, encontraron que el desempeño de los sujetos durante una tarea cognitiva fue menor que en los controles sanos, pero mayor que la de los pacientes con esquizofrenia crónica y FEP. Además, la actividad de la fMRI durante la tarea de control de armas en sujetos experimentales, en comparación con los controles normales, tenía respuesta BOLD inferior en el medio y la circunvolución frontal inferior, mientras que tenían una mayor activación de estos *loci* en comparación con los pacientes de FEP y la esquizofrenia. En general, estos resultados sugieren que las anomalías conductuales y de imagen se asocian con la progresión de la enfermedad. Asimismo, también se ha sugerido que las anomalías funcionales cerebrales son anteriores a la aparición de la enfermedad y están asociadas con la vulnerabilidad a la psicosis más que con el diagnóstico en sí mismo. Por otra parte, otros estudios han indicado que los sujetos con ARMS exhiben una mayor activación que los controles normales en la región medial y en la frontal inferior (Brüne *et al.*, 2011; Fusar Poli *et al.*, 2011; Pauly *et al.*, 2010). Por otro lado, se han encontrado patrones de aumento o disminución en la activación cognitiva durante el procesamiento en los ganglios basales, precuneus, occipital, parietal, circunvolución postcentral y supramarginal en comparación con los controles (Allen *et al.*, 2010; Fusar-Poli *et al.*, 2010, 2011; Sabb *et al.*, 2010; Wood *et al.*, 2013). También, otros hallazgos indican que la hipoactivación de las regiones prefrontal, cíngulada y la corteza parietal está asociada con la transición de un estado ARMs a la plena psicosis (Smieskova *et al.*, 2010; Whalley *et al.*, 2006). En conjunto, estos resultados sugieren que los ARMS se caracterizan por anomalías funcionales cerebrales diferentes en comparación con los controles sanos y FEP. Por otro lado, la falta de consistencia de los resultados hace que sea difícil identificar claramente un patrón fisiopatológico no ambiguo que caracterice a los ARMS.

Un enfoque emergente para la caracterización de marcadores potenciales de riesgo para la psicosis es el análisis de las redes funcionales cerebrales. En este sentido, Allen *et al.*, en 2010, utilizaron técnicas dinámicas de modelado causal (DCM) para investigar la conectividad frontotemporal efectiva durante una tarea de finalización de oraciones. Los resultados de este estudio indican un aumento en la activación de la corteza del cíngulo en sujetos con ARMS en comparación con controles sanos. Además, existía una relación entre la actividad cingulada y la conectividad frontotemporal, de modo que cuanto mayor era la actividad de la corteza cingulada en ARMS, mayor era la conectividad frontotemporal, similar entre estos sujetos y controles. Estos resultados podrían sugerir que los sujetos con ARMS necesitan la activación compensatoria de la corteza cingulada para mantener niveles óptimos de conectividad frontotemporal, develando las anomalías de conectividad asociadas con la fase prodrómica de la psicosis. Del mismo modo, Lord *et al.* utilizaron en 2011 un enfoque de teoría de grafos para investigar patrones de conectividad anormal en ARMS durante una tarea de fluidez verbal; la corteza cingulada anterior (ACC) fue el centro de la red de este análisis. Los resultados revelaron que los ARMS y los controles normales no diferían en términos de conectividad global y eficiencia de las redes. Sin embargo, ACC participó menos en la contribución a las conexiones funcionales relevantes para la tarea en sujetos con ARMS sintomáticos, de sintomatología alta, en comparación con los de bajo nivel y con controles normales, como lo sugiere el análisis de la centralidad topológica. Estos resultados plantean que las anomalías de conectividad son anteriores a la aparición de la psicosis total y podrían asociarse con el riesgo de psicosis. Además, también sugieren que las técnicas avanzadas de neuroimagen podrían tener un valor predictivo para detectar anomalías asociadas con el riesgo de psicosis. En este sentido, el potencial clínico fuerte e innovador de la fMRI de alto campo para la identificación temprana de individuos en riesgo debe ser más explorado en el futuro próximo.

Conclusiones

Todos los estudios aquí reportados respaldan la noción de que la fMRI utilizada como herramienta para la investigación científica en la esquizofrenia es capaz de detectar anomalías neurobiológicas asociadas con la esquizofrenia, que tiene correlaciones clínicas heterogéneas. De hecho, la fMRI está proporcionando fenotipos cerebrales más cerca del efecto de la compleja arquitectura genética de esta enfermedad y, como tal, es probable que caracterice a los marcadores de riesgo. Estos marcadores podrían, en el futuro, proporcionar a la práctica clínica información útil sobre posibles predictores de psicosis, de modo que puedan utilizarse como objetivos de estrategias de prevención para mitigar la trayectoria del desarrollo de la esquizofrenia.

Por otro lado, la metodología de neuroimagen está en rápido progreso con la llegada de las imágenes en campos ultraelevados (Uğurbil, 2018). Además, los datos de neuroimágenes probablemente recibirán un impulso con el análisis multivariado (Kambeitz *et al.*, 2015), por lo que es probable que aumente el uso de neuroimágenes como endofenotipos. Además, el progreso reciente en GWAS ha dado lugar a un renovado optimismo para comprender la arquitectura genética de la esquizofrenia.

Sin embargo, la heterogeneidad de los hallazgos y la falta de estudios longitudinales robustos que comparen a los individuos que posteriormente desarrollan psicosis con sujetos que no lo hacen requieren mayores esfuerzos para obtener más información sobre las correlaciones cerebrales de la esquizofrenia y del riesgo de este trastorno cerebral. Esos esfuerzos también podrían ayudar a suavizar la carga social asociada con esta devastadora enfermedad, que es paradigmática del impacto relevante de las enfermedades psiquiátricas para toda la comunidad.

Referencias

Allen, P., Stephan, K. E., Mechelli, A., Day, F., Ward, N., Dalton, J., Williams, S. C., & McGuire, P. (2010). Cingulate activity and fronto-temporal connectivity in people with

- prodromal signs of psychosis. *NeuroImage*, 49(1), 947-955. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.08.038>
- Amar, S., Shaltiel, G., Mann, L., Shamir, A., Dean, B., Scarr, E., Bersudsky, Y., Belmaker, R. H., & Agam, G. (2008). Possible involvement of post-dopamine D2 receptor signalling components in the pathophysiology of schizophrenia. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 11(2), 197-205. <https://doi.org/10.1017/S1461145707007948>
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5.^a ed.). American Psychiatric Publishing.
- Anticevic, A., Cole, M. W., Repovs, G., Murray, J. D., Brumbaugh, M. S., Winkler, A. M., Savic, A., Krystal, J. H., Pearlson, G. D., & Glahn, D. C. (2014). Characterizing thalamo-cortical disturbances in schizophrenia and bipolar illness. *Cerebral Cortex*, 24(12), 3116-3130. <https://doi.org/10.1093/cercor/bht165>
- Antonucci, L. A., Taurisano, P., Fazio, L., Gelao, B., Romano, R., Quarto, T., Porcelli, A., Mancini, M., Di Giorgio, A., Caforio, G., Pergola, G., Popolizio, T., Bertolino, A., & Blasi, G. (2016). Association of familial risk for schizophrenia with thalamic and medial prefrontal functional connectivity during attentional control. *Schizophrenia Research*, 173(1-2), 23-29. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.03.014>
- Arslan A. (2015). Genes, brains, and behavior: imaging genetics for neuropsychiatric disorders. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 27(2), 81-92. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.13080185>
- . (2018). Imaging genetics of schizophrenia in the post-GWAS era. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 80(Pt B), 155-165. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.06.018>
- Barch, D. M., Carter, C. S., Braver, T. S., Sabb, F. W., MacDonald, A., 3, Noll, D. C., & Cohen, J. D. (2001). Selective deficits in prefrontal cortex function in medication-naïve patients with schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 58(3), 280-288. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.58.3.280>
- Bearden, C. E., & Freimer, N. B. (2006). Endophenotypes for psychiatric disorders: ready for primetime?. *Trends in Genetics*, 22(6), 306-313. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2006.04.004>
- Beaulieu, J. M., Sotnikova, T. D., Marion, S., Lefkowitz, R. J., Gainetdinov, R. R., & Caron, M. G. (2005). An Akt/beta-arrestin 2/PP2A signaling complex mediates dopaminergic neurotransmission and behavior. *Cell*, 122(2), 261-273. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.05.012>
- Beaulieu, J. M., Tirota, E., Sotnikova, T. D., Masri, B., Salahpour, A., Gainetdinov, R. R., Borrelli, E., & Caron, M. G. (2007). Regulation of akt signaling by D2 and D3 dopamine receptors in vivo. *The Journal of Neuroscience*, 27(4), 881-885. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5074-06.2007>
- Benedetti, F., Poletti, S., Radaelli, D., Bernasconi, A., Cavallaro, R., Falini, A., Lorenzi, C., Pirovano, A., Dallaspezia, S., Locatelli, C., Scotti, G., & Smeraldi, E. (2010). Temporal lobe grey matter volume in schizophrenia is associated with a genetic polymorphism influencing glycogen synthase kinase 3- β activity. *Genes, Brain, and Behavior*, 9(4), 365-371. <https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2010.00566.x>

- Bertolino, A., & Blasi, G. (2007). Fisiopatologia e alterazioni funzionali. En P. Pancheri (Ed.). *La schizofrenia* (pp. 259-288). Elsevier Masson.
- . (2009). The genetics of schizophrenia. *Neuroscience*, *164*(1), 288-299. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.04.038>
- Bertolino, A., Caforio, G., Petruzzella, V., Latorre, V., Rubino, V., Dimalta, S., Torraco, A., Blasi, G., Quartesan, R., Mattay, V. S., Callicott, J. H., Weinberger, D. R., & Scarabino, T. (2006). Prefrontal dysfunction in schizophrenia controlling for COMT Val158Met genotype and working memory performance. *Psychiatry Research*, *147*(2-3), 221-226. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2006.04.001>
- Bertolino, A., Fazio, L., Caforio, G., Blasi, G., Rampino, A., Romano, R., Di Giorgio, A., Taurisano, P., Papp, A., Pinsonneault, J., Wang, D., Nardini, M., Papolizio, T., & Sadee, W. (2009). Functional variants of the dopamine receptor D2 gene modulate prefronto-striatal phenotypes in schizophrenia. *Brain: a Journal of Neurology*, *132*, 417-425.
- Bertolino, A., Knable, M. B., Saunders, R. C., Callicott, J. H., Kolachana, B., Mattay, V. S., Bachevalier, J., Frank, J. A., Egan, M., & Weinberger, D. R. (1999). The relationship between dorsolateral prefrontal N-acetylaspartate measures and striatal dopamine activity in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *45*(6), 660-667. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(98\)00380-1](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(98)00380-1)
- Blasi, G., Goldberg, T. E., Elvevåg, B., Rasetti, R., Bertolino, A., Cohen, J., Alce, G., Zolnick, B., Weinberger, D. R., & Mattay, V. S. (2007). Differentiating allocation of resources and conflict detection within attentional control processing. *The European Journal of Neuroscience*, *25*(2), 594-602. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2007.05283.x>
- Blasi, G., Mattay, V. S., Bertolino, A., Elvevåg, B., Callicott, J. H., Das, S., Kolachana, B. S., Egan, M. F., Goldberg, T. E., & Weinberger, D. R. (2005). Effect of catechol-O-methyltransferase val158met genotype on attentional control. *The Journal of Neuroscience*, *25*(20), 5038-5045. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0476-05.2005>
- Blasi, G., Napolitano, F., Ursini, G., Di Giorgio, A., Caforio, G., Taurisano, P., Fazio, L., Gelao, B., Attrotto, M. T., Colagiorgio, L., Todarello, G., Piva, F., Papazacharias, A., Masellis, R., Mancini, M., Porcelli, A., Romano, R., Rampino, A., Quarto, T., Giulietti, M., ... Bertolino, A. (2013). Association of GSK-3 β genetic variation with GSK-3 β expression, prefrontal cortical thickness, prefrontal physiology, and schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, *170*(8), 868-876. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12070908>
- Blasi, G., Napolitano, F., Ursini, G., Taurisano, P., Romano, R., Caforio, G., Fazio, L., Gelao, B., Di Giorgio, A., Iacovelli, L., Sinibaldi, L., Papolizio, T., Usiello, A., & Bertolino, A. (2011). DRD2/AKT1 interaction on D2 c-AMP independent signaling, attentional processing, and response to olanzapine treatment in schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *108*(3), 1158-1163. <https://doi.org/10.1073/pnas.1013535108>
- Blasi, G., Selvaggi, P., Fazio, L., Antonucci, L. A., Taurisano, P., Masellis, R., Romano, R., Mancini, M., Zhang, F., Caforio, G., Papolizio, T., Apud, J., Weinberger, D. R., & Bertolino, A. (2015). Variation in Dopamine D2 and Serotonin 5-HT2A Receptor Genes is Associated with Working Memory Processing and Response to Treatment with An-

- tipsychotics. *Neuropsychopharmacology*, 40(7), 1600-1608. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.5>
- Blasi, G., Taurisano, P., Papazacharias, A., Caforio, G., Romano, R., Lobianco, L., Fazio, L., Di Giorgio, A., Latorre, V., Sambataro, F., Papolizio, T., Nardini, M., Mattay, V. S., Weinberger, D. R., & Bertolino, A. (2010). Nonlinear response of the anterior cingulate and prefrontal cortex in schizophrenia as a function of variable attentional control. *Cerebral Cortex*, 20(4), 837-845. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhp146>
- Bora, E., Yücel, M., & Pantelis, C. (2010). Neurocognitive markers of psychosis in bipolar disorder: a meta-analytic study. *Journal of Affective Disorders*, 127(1-3), 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.02.117>
- Brahmbhatt, S. B., Haut, K., Csernansky, J. G., & Barch, D. M. (2006). Neural correlates of verbal and nonverbal working memory deficits in individuals with schizophrenia and their high-risk siblings. *Schizophrenia Research*, 87(1-3), 191-204. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.05.019>
- Braus, D. F., Weber-Fahr, W., Tost, H., Ruf, M., & Henn, F. A. (2002). Sensory information processing in neuroleptic-naive first-episode schizophrenic patients: a functional magnetic resonance imaging study. *Archives of general psychiatry*, 59(8), 696-701. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.59.8.696>
- Breier, A., Su, T. P., Saunders, R., Carson, R. E., Kolachana, B. S., de Bartolomeis, A., Weinberger, D. R., Weisenfeld, N., Malhotra, A. K., Eckelman, W. C., & Pickar, D. (1997). Schizophrenia is associated with elevated amphetamine-induced synaptic dopamine concentrations: evidence from a novel positron emission tomography method. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94(6), 2569-2574. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.6.2569>
- Broome, M. R., Matthiasson, P., Fusar-Poli, P., Woolley, J. B., Johns, L. C., Tabraham, P., Bramon, E., Valmaggia, L., Williams, S. C., Brammer, M. J., Chitnis, X., & McGuire, P. K. (2009). Neural correlates of executive function and working memory in the 'at-risk mental state'. *The British Journal of Psychiatry: the Journal of Mental Science*, 194(1), 25-33. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.107.046789>
- Brüne, M., Ozgürdal, S., Ansorge, N., von Reventlow, H. G., Peters, S., Nicolas, V., Tegenthoff, M., Juckel, G., & Lissek, S. (2011). An fMRI study of "theory of mind" in at-risk states of psychosis: comparison with manifest schizophrenia and healthy controls. *NeuroImage*, 55(1), 329-337. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.12.018>
- Callicott, J. H., Bertolino, A., Mattay, V. S., Langheim, F. J., Duyn, J., Coppola, R., Goldberg, T. E., & Weinberger, D. R. (2000). Physiological dysfunction of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia revisited. *Cerebral Cortex*, 10(11), 1078-1092. <https://doi.org/10.1093/cercor/10.11.1078>
- Callicott, J. H., Egan, M. F., Mattay, V. S., Bertolino, A., Bone, A. D., Verchinski, B., & Weinberger, D. R. (2003). Abnormal fMRI response of the dorsolateral prefrontal cortex in cognitively intact siblings of patients with schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 160(4), 709-719. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.4.709>
- Cannon, T. D., Cadenhead, K., Cornblatt, B., Woods, S. W., Addington, J., Walker, E., Seid-

- man, L. J., Perkins, D., Tsuang, M., McGlashan, T., & Heinssen, R. (2008). Prediction of psychosis in youth at high clinical risk: a multisite longitudinal study in North America. *Archives of General Psychiatry, 65*(1), 28-37. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2007.3>
- Cannon, T. D., Glahn, D. C., Kim, J., Van Erp, T. G., Karlsgodt, K., Cohen, M. S., Nuechterlein, K. H., Bava, S., & Shirinyan, D. (2005). Dorsolateral prefrontal cortex activity during maintenance and manipulation of information in working memory in patients with schizophrenia. *Archives of General Psychiatry, 62*(10), 1071-1080. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.10.1071>
- Carlsson, A., Hansson, L. O., Waters, N., & Carlsson, M. L. (1999). A glutamatergic deficiency model of schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry. Supplement, (37)*, 2-6.
- Carter, C. S., Perlstein, W., Ganguli, R., Brar, J., Mintun, M., & Cohen, J. D. (1998). Functional hypofrontality and working memory dysfunction in schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry, 155*(9), 1285-1287. <https://doi.org/10.1176/ajp.155.9.1285>
- Carter, J. D., Bizzell, J., Kim, C., Bellion, C., Carpenter, K. L., Dichter, G., & Belger, A. (2010). Attention deficits in schizophrenia-preliminary evidence of dissociable transient and sustained deficits. *Schizophrenia Research, 122*(1-3), 104-112. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.03.019>
- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. E., Taylor, A., Craig, I. W., Harrington, H., McClay, J., Mill, J., Martin, J., Braithwaite, A., & Poulton, R. (2003). Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science, 301*(5631), 386-389. <https://doi.org/10.1126/science.1083968>
- Castellanos, F. X., & Tannock, R. (2002). Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nature Reviews. Neuroscience, 3*(8), 617-628. <https://doi.org/10.1038/nrn896>
- Chang, X., Shen, H., Wang, L., Liu, Z., Xin, W., Hu, D., & Miao, D. (2014). Altered default mode and fronto-parietal network subsystems in patients with schizophrenia and their unaffected siblings. *Brain Research, 1562*, 87-99. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.03.024>
- Chen, J., Lipska, B. K., Halim, N., Ma, Q. D., Matsumoto, M., Melhem, S., Kolachana, B. S., Hyde, T. M., Herman, M. M., Apud, J., Egan, M. F., Kleinman, J. E., & Weinberger, D. R. (2004). Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. *American Journal of Human Genetics, 75*(5), 807-821. <https://doi.org/10.1086/425589>
- Cocchi, A., & Meneghelli, A. (2012). *Rischio ad esordio psicotico: una sfida che continua. Manuale d'intervento precoce*. Edi-ermes.
- Da Silva Alves, F., Bakker, G., Schmitz, N., Abeling, N., Hasler, G., Van der Meer, J., Nederveen, A., de Haan, L., Linszen, D., & Van Amelsvoort, T. (2013). Dopaminergic modulation of the reward system in schizophrenia: a placebo-controlled dopamine depletion fMRI study. *European Neuropsychopharmacology: the Journal of the European College of Neuropsychopharmacology, 23*(11), 1577-1586. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.06.008>

- Dauvermann, M. R., Whalley, H. C., Romaniuk, L., Valton, V., Owens, D. G., Johnstone, E. C., Lawrie, S. M., & Moorhead, T. W. (2013). The application of nonlinear dynamic causal modelling for fMRI in subjects at high genetic risk of schizophrenia. *NeuroImage*, *73*, 16-29. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.01.063>
- De Bartolomeis, A., Buonaguro, E. F., & Iasevoli, F. (2013). Serotonin-glutamate and serotonin-dopamine reciprocal interactions as putative molecular targets for novel antipsychotic treatments: from receptor heterodimers to postsynaptic scaffolding and effector proteins. *Psychopharmacology*, *225*(1), 1-19. <https://doi.org/10.1007/s00213-012-2921-8>
- De Leeuw, M., Kahn, R. S., & Vink, M. (2015). Fronto-striatal dysfunction during reward processing in unaffected siblings of schizophrenia patients. *Schizophrenia Bulletin*, *41*(1), 94-103. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu153>
- Delawalla, Z., Csernansky, J. G., & Barch, D. M. (2008). Prefrontal cortex function in nonpsychotic siblings of individuals with schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *63*(5), 490-497. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.05.007>
- Durstewitz, D., & Seamans, J. K. (2008). The dual-state theory of prefrontal cortex dopamine function with relevance to catechol-o-methyltransferase genotypes and schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *64*(9), 739-749. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.05.015>
- Egan, M. F., Goldberg, T. E., Gscheidle, T., Weirich, M., Rawlings, R., Hyde, T. M., Bigelow, L., & Weinberger, D. R. (2001). Relative risk for cognitive impairments in siblings of patients with schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *50*(2), 98-107. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(01\)01133-7](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(01)01133-7)
- Elvevåg, B., Weickert, T., Wechsler, M., Coppola, R., Weinberger, D. R., & Goldberg, T. E. (2002). An investigation of the integrity of semantic boundaries in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *53*(3), 187-198. [https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(01\)00202-x](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(01)00202-x)
- Emamian, E. S., Hall, D., Birnbaum, M. J., Karayiorgou, M., & Gogos, J. A. (2004). Convergent evidence for impaired AKT1-GSK3beta signaling in schizophrenia. *Nature Genetics*, *36*(2), 131-137. <https://doi.org/10.1038/ng1296>
- Esslinger, C., Englisch, S., Inta, D., Rausch, F., Schirmbeck, F., Mier, D., Kirsch, P., Meyer-Lindenberg, A., & Zink, M. (2012). Ventral striatal activation during attribution of stimulus saliency and reward anticipation is correlated in unmedicated first episode schizophrenia patients. *Schizophrenia Research*, *140*(1-3), 114-121. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.06.025>
- Freyberg, Z., Ferrando, S. J., & Javitch, J. A. (2010). Roles of the Akt/GSK-3 and Wnt signaling pathways in schizophrenia and antipsychotic drug action. *The American Journal of Psychiatry*, *167*(4), 388-396. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.08121873>
- Fusar-Poli, P., Bonoldi, I., Yung, A. R., Borgwardt, S., Kempton, M. J., Valmaggia, L., Barale, F., Caverzasi, E., & McGuire, P. (2012). Predicting psychosis: meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Archives of General Psychiatry*, *69*(3), 220-229. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.1472>

- Fusar-Poli, P., Borgwardt, S., Bechdolf, A., Addington, J., Riecher-Rössler, A., Schultze-Lutter, F., Keshavan, M., Wood, S., Ruhrmann, S., Seidman, L. J., Valmaggia, L., Cannon, T., Velthorst, E., De Haan, L., Cornblatt, B., Bonoldi, I., Birchwood, M., McGlashan, T., Carpenter, W., McGorry, P., ... Yung, A. (2013). The psychosis high-risk state: a comprehensive state-of-the-art review. *JAMA Psychiatry, 70*(1), 107-120. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.269>
- Fusar-Poli, P., Broome, M. R., Matthiasson, P., Woolley, J. B., Mechelli, A., Johns, L. C., Tabraham, P., Bramon, E., Valmaggia, L., Williams, S. C., & McGuire, P. (2011). Prefrontal function at presentation directly related to clinical outcome in people at ultrahigh risk of psychosis. *Schizophrenia Bulletin, 37*(1), 189-198. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp074>
- Fusar-Poli, P., Howes, O. D., Allen, P., Broome, M., Valli, I., Asselin, M. C., Grasby, P. M., & McGuire, P. K. (2010). Abnormal frontostriatal interactions in people with prodromal signs of psychosis: a multimodal imaging study. *Archives of General Psychiatry, 67*(7), 683-691. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.77>
- Gaiteri, C., Ding, Y., French, B., Tseng, G. C., & Sibille, E. (2014). Beyond modules and hubs: the potential of gene coexpression networks for investigating molecular mechanisms of complex brain disorders. *Genes, Brain, and Behavior, 13*(1), 13-24. <https://doi.org/10.1111/gbb.12106>
- Garrity, A. G., Pearlson, G. D., McKiernan, K., Lloyd, D., Kiehl, K. A., & Calhoun, V. D. (2007). Aberrant "default mode" functional connectivity in schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry, 164*(3), 450-457. <https://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.3.450>
- Geller, V., Gorzaltsan, I., Shleifer, T., Belmaker, R. H., & Bersudsky, Y. (2005). Clotiapine compared with chlorpromazine in chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research, 80*(2-3), 343-347. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.07.007>
- Giuliano, A. J., Li, H., Meshulam-Gately, R. I., Sorenson, S. M., Woodberry, K. A., & Seidman, L. J. (2012). Neurocognition in the psychosis risk syndrome: a quantitative and qualitative review. *Current Pharmaceutical Design, 18*(4), 399-415. <https://doi.org/10.2174/138161212799316019>
- Gold, J. M., Waltz, J. A., Prentice, K. J., Morris, S. E., & Heerey, E. A. (2008). Reward processing in schizophrenia: a deficit in the representation of value. *Schizophrenia Bulletin, 34*(5), 835-847. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn068>
- Goldberg, T. E., Torrey, E. F., Gold, J. M., Bigelow, L. B., Ragland, R. D., Taylor, E., & Weinberger, D. R. (1995). Genetic risk of neuropsychological impairment in schizophrenia: a study of monozygotic twins discordant and concordant for the disorder. *Schizophrenia Research, 17*(1), 77-84. [https://doi.org/10.1016/0920-9964\(95\)00032-h](https://doi.org/10.1016/0920-9964(95)00032-h)
- Gottesman, I. I., McGuffin, P., & Farmer, A. E. (1987). Clinical genetics as clues to the "real" genetics of schizophrenia (a decade of modest gains while playing for time). *Schizophrenia bulletin, 13*(1), 23-47. <https://doi.org/10.1093/schbul/13.1.23>
- Gottesman, I. I., & Gould, T. D. (2003). The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *The American Journal of Psychiatry, 160*(4), 636-645. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.4.636>

- Gottesman, I. I., & Shields, J. (1971). Schizophrenia: geneticism and environmentalism. *Human Heredity*, 21(6), 517-522. <https://doi.org/10.1159/000152447>
- Grace, A. A. (1993). Cortical regulation of subcortical dopamine systems and its possible relevance to schizophrenia. *Journal of Neural Transmission. General Section*, 91(2-3), 111-134. <https://doi.org/10.1007/BF01245228>
- Grimm, O., Heinz, A., Walter, H., Kirsch, P., Erk, S., Haddad, L., Plichta, M. M., Romanczuk-Seiferth, N., Pöhlend, L., Mohnke, S., Mühleisen, T. W., Mattheisen, M., Witt, S. H., Schäfer, A., Cichon, S., Nöthen, M., Rietschel, M., Tost, H., & Meyer-Lindenberg, A. (2014). Striatal response to reward anticipation: evidence for a systems-level intermediate phenotype for schizophrenia. *JAMA Psychiatry*, 71(5), 531-539. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.9>
- Gur, R. E., Turetsky, B. I., Loughead, J., Snyder, W., Kohler, C., Elliott, M., Pratiwadi, R., Ragland, J. D., Bilker, W. B., Siegel, S. J., Kanes, S. J., Arnold, S. E., & Gur, R. C. (2007). Visual attention circuitry in schizophrenia investigated with oddball event-related functional magnetic resonance imaging. *The American Journal of Psychiatry*, 164(3), 442-449. <https://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.3.442>
- Gusnard, D. A., Akbudak, E., Shulman, G. L., & Raichle, M. E. (2001). Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: relation to a default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(7), 4259-4264. <https://doi.org/10.1073/pnas.071043098>
- Harrison, P. J. (2015). Recent genetic findings in schizophrenia and their therapeutic relevance. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 29(2), 85-96. <https://doi.org/10.1177/0269881114553647>
- Harrison, P. J., & Weinberger, D. R. (2005). Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Molecular Psychiatry*, 10(1), 40-5. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001558>
- Hazlett, E. A., Buchsbaum, M. S., Zhang, J., Newmark, R. E., Glanton, C. F., Zelmanova, Y., Haznedar, M. M., Chu, K. W., Nenadic, I., Kemether, E. M., Tang, C. Y., New, A. S., & Siever, L. J. (2008). Frontal-striatal-thalamic mediodorsal nucleus dysfunction in schizophrenia-spectrum patients during sensorimotor gating. *NeuroImage*, 42(3), 1164-1177. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.05.039>
- Hibar, D. P., Adams, H. H. H., Jahanshad, N., Chauhan, G., Stein, J. L., Hofer, E., Renteria, M. E., Bis, J. C., Arias-Vasquez, A., Ikram, M. K., Desrivières, S., Vernooij, M. W., Abramovic, L., Alhusaini, S., Amin, N., Andersson, M., Arfanakis, K., Aribisala, B. S., Armstrong, N. J., Athanasiu, L., ... Ikram, M. A. (2017). Novel genetic loci associated with hippocampal volume. *Nature Communications*, 8, 13624. <https://doi.org/10.1038/ncomms13624>
- Hulme, O. J., Whiteley, L., & Shipp, S. (2010). Spatially distributed encoding of covert attentional shifts in human thalamus. *Journal of Neurophysiology*, 104(6), 3644-3656. <https://doi.org/10.1152/jn.00303.2010>
- Ikeda, M., Iwata, N., Suzuki, T., Kitajima, T., Yamanouchi, Y., Kinoshita, Y., Inada, T., & Ozaki, N. (2004). Association of AKT1 with schizophrenia confirmed in a Japanese population. *Biological Psychiatry*, 56(9), 698-700. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.07.023>

- Insel, T., Cuthbert, B., Garvey, M., Heinssen, R., Pine, D. S., Quinn, K., Sanislow, C., & Wang, P. (2010). Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. *The American Journal of Psychiatry*, *167*(7), 748-751. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09091379>
- Johnstone, E. C., Ebmeier, K. P., Miller, P., Owens, D. G., & Lawrie, S. M. (2005). Predicting schizophrenia: findings from the Edinburgh High-Risk Study. *The British Journal of Psychiatry: the Journal of Mental Science*, *186*, 18-25. <https://doi.org/10.1192/bjp.186.1.18>
- Juckel, G., Schlagenhauf, F., Koslowski, M., Filonov, D., Wüstenberg, T., Villringer, A., Knutson, B., Kienast, T., Gallinat, J., Wrase, J., & Heinz, A. (2006a). Dysfunction of ventral striatal reward prediction in schizophrenic patients treated with typical, not atypical, neuroleptics. *Psychopharmacology*, *187*(2), 222-228. <https://doi.org/10.1007/s00213-006-0405-4>
- Juckel, G., Schlagenhauf, F., Koslowski, M., Wüstenberg, T., Villringer, A., Knutson, B., Wrase, J., & Heinz, A. (2006b). Dysfunction of ventral striatal reward prediction in schizophrenia. *NeuroImage*, *29*(2), 409-416. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.07.051>
- Kahn, R. S., & Keefe, R. S. (2013). Schizophrenia is a cognitive illness: time for a change in focus. *JAMA Psychiatry*, *70*(10), 1107-1112. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.155>
- Kambeitz, J., Kambeitz-Ilankovic, L., Leucht, S., Wood, S., Davatzikos, C., Malchow, B., Falkai, P., & Koutsouleris, N. (2015). Detecting neuroimaging biomarkers for schizophrenia: a meta-analysis of multivariate pattern recognition studies. *Neuropsychopharmacology*, *40*(7), 1742-1751. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.22>
- Kanazawa, T., Bousman, C. A., Liu, C., & Everall, I. P. (2017). Schizophrenia genetics in the genome-wide era: a review of Japanese studies. *NPJ Schizophrenia*, *3*(1), 27. <https://doi.org/10.1038/s41537-017-0028-2>
- Karch, S., Leicht, G., Giegling, I., Lutz, J., Kunz, J., Buselmeier, M., Hey, P., Spörl, A., Jäger, L., Meindl, T., Pogarell, O., Möller, H. J., Hegerl, U., Rujescu, D., & Mulert, C. (2009). Inefficient neural activity in patients with schizophrenia and nonpsychotic relatives of schizophrenic patients: evidence from a working memory task. *Journal of Psychiatric Research*, *43*(15), 1185-1194. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2009.04.004>
- Karch, S., Leicht, G., Giegling, I., Lutz, J., Kunz, J., Buselmeier, M., Hey, P., Spörl, A., Jäger, L., Meindl, T., Pogarell, O., Möller, H. J., Hegerl, U., Rujescu, D., & Mulert, C. (2009). Inefficient neural activity in patients with schizophrenia and nonpsychotic relatives of schizophrenic patients: evidence from a working memory task. *Journal of Psychiatric Research*, *43*(15), 1185-1194. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2009.04.004>
- Keefe, R. S., Eesley, C. E., & Poe, M. P. (2005). Defining a cognitive function decrement in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *57*(6), 688-691. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.01.003>
- Kellendonk, C., Simpson, E. H., Polan, H. J., Malleret, G., Vronskaya, S., Winiger, V., Moore, H., & Kandel, E. R. (2006). Transient and selective overexpression of dopamine D2

- receptors in the striatum causes persistent abnormalities in prefrontal cortex functioning. *Neuron*, 49(4), 603-615. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.01.023>
- Kerns, J. G., Cohen, J. D., MacDonald, A. W., 3rd, Johnson, M. K., Stenger, V. A., Aizenstein, H., & Carter, C. S. (2005). Decreased conflict- and error-related activity in the anterior cingulate cortex in subjects with schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 162(10), 1833-1839. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.10.1833>
- Khadka, S., Meda, S. A., Stevens, M. C., Glahn, D. C., Calhoun, V. D., Sweeney, J. A., Tamminga, C. A., Keshavan, M. S., O'Neil, K., Schretlen, D., & Pearlson, G. D. (2013). Is aberrant functional connectivity a psychosis endophenotype? A resting state functional magnetic resonance imaging study. *Biological Psychiatry*, 74(6), 458-466. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.04.024>
- Klosterkötter, J., Hellmich, M., Steinmeyer, E. M., & Schultze-Lutter, F. (2001). Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. *Archives of general psychiatry*, 58(2), 158-164. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.58.2.158>
- Koch, S. P., Hägele, C., Haynes, J. D., Heinz, A., Schlagenhauf, F., & Sterzer, P. (2015). Diagnostic classification of schizophrenia patients on the basis of regional reward-related fMRI signal patterns. *PLoS One*, 10(3), e0119089. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119089>
- Laruelle, M. (1998). Imaging dopamine transmission in schizophrenia. A review and meta-analysis. *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine: Official Publication of the Italian Association of Nuclear Medicine (AIMN) [and] the International Association of Radiopharmacology (IAR)*, 42(3), 211-221.
- Li, M., Mo, Y., Luo, X. J., Xiao, X., Shi, L., Peng, Y. M., Qi, X. B., Liu, X. Y., Yin, L. D., Diao, H. B., & Su, B. (2011). Genetic association and identification of a functional SNP at GSK3 β for schizophrenia susceptibility. *Schizophrenia Research*, 133(1-3), 165-171. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.09.013>
- Liddle, P. F., Laurens, K. R., Kiehl, K. A., & Ngan, E. T. (2006). Abnormal function of the brain system supporting motivated attention in medicated patients with schizophrenia: an fMRI study. *Psychological Medicine*, 36(8), 1097-1108. <https://doi.org/10.1017/S0033291706007677>
- Liemburg, E. J., Dlabac-De Lange, J. J., Bais, L., Knegtering, H., van Osch, M. J., Renken, R. J., & Aleman, A. (2015). Neural correlates of planning performance in patients with schizophrenia--relationship with apathy. *Schizophrenia Research*, 161(2-3), 367-375. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.11.028>
- Lord, L. D., Allen, P., Expert, P., Howes, O., Lambiotte, R., McGuire, P., Bose, S. K., Hyde, S., & Turkheimer, F. E. (2011). Characterization of the anterior cingulate's role in the at-risk mental state using graph theory. *NeuroImage*, 56(3), 1531-1539. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.02.012>
- MacDonald, A. W. III, Thermenos, H. W., Barch, D. M., & Seidman, L. J. (2009). Imaging genetic liability to schizophrenia: systematic review of fMRI studies of patients' nonpsychotic relatives. *Schizophrenia Bulletin*, 35(6), 1142-1162. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn053>
- Manoach D. S. (2003). Prefrontal cortex dysfunction during working memory perfor-

- mance in schizophrenia: reconciling discrepant findings. *Schizophrenia Research*, 60(2-3), 285-298. [https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(02\)00294-3](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(02)00294-3)
- Manoach, D. S., Press, D. Z., Thangaraj, V., Searl, M. M., Goff, D. C., Halpern, E., Saper, C. B., & Warach, S. (1999). Schizophrenic subjects activate dorsolateral prefrontal cortex during a working memory task, as measured by fMRI. *Biological psychiatry*, 45(9), 1128-1137. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(98\)00318-7](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(98)00318-7)
- Manoach, D. S., Gollub, R. L., Benson, E. S., Searl, M. M., Goff, D. C., Halpern, E., Saper, C. B., & Rauch, S. L. (2000). Schizophrenic subjects show aberrant fMRI activation of dorsolateral prefrontal cortex and basal ganglia during working memory performance. *Biological Psychiatry*, 48, 99-109.
- McGuffin, P., Farmer, A., & Gottesman, I. I. (1987). Is there really a split in schizophrenia? The genetic evidence. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 150, 581-592. <https://doi.org/10.1192/bjp.150.5.581>
- McGuffin, P., & Gottesman, I. I. (1999). Risk factors for schizophrenia. *The New England Journal of Medicine*, 341(5), 370-372.
- Morey, R. A., Inan, S., Mitchell, T. V., Perkins, D. O., Lieberman, J. A., & Belger, A. (2005). Imaging frontostriatal function in ultra-high-risk, early, and chronic schizophrenia during executive processing. *Archives of General Psychiatry*, 62(3), 254-262. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.3.254>
- Nelson, B., Thompson, A., & Yung, A. R. (2013). Not all first-episode psychosis is the same: preliminary evidence of greater basic self-disturbance in schizophrenia spectrum cases. *Early Intervention in Psychiatry*, 7(2), 200-204. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7893.2012.00381.x>
- Nielsen, M. Ø., Rostrup, E., Wulff, S., Bak, N., Lublin, H., Kapur, S., & Glenthøj, B. (2012). Alterations of the brain reward system in antipsychotic naïve schizophrenia patients. *Biological Psychiatry*, 71(10), 898-905. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.02.007>
- Norton, N., Williams, H. J., Dwyer, S., Carroll, L., Peirce, T., Moskvina, V., Segurado, R., Nikolov, I., Williams, N. M., Ikeda, M., Iwata, N., Owen, M. J., & O'Donovan, M. C. (2007). Association analysis of AKT1 and schizophrenia in a UK case control sample. *Schizophrenia Research*, 93(1-3), 58-65. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.02.006>
- Orliac, F., Naveau, M., Joliot, M., Delcroix, N., Razafimandimby, A., Brazo, P., Dollfus, S., & Delamillieure, P. (2013). Links among resting-state default-mode network, salience network, and symptomatology in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 148(1-3), 74-80. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.05.007>
- Pauly, K., Seiferth, N. Y., Kellermann, T., Ruhrmann, S., Daumann, B., Backes, V., Klosterkötter, J., Shah, N. J., Schneider, F., Kircher, T. T., & Habel, U. (2010). The interaction of working memory and emotion in persons clinically at risk for psychosis: an fMRI pilot study. *Schizophrenia Research*, 120(1-3), 167-176. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.12.008>
- Peeters, S. C., Van Bronswijk, S., Van de Ven, V., Gronenschild, E. H., Goebel, R., Van Os, J., Marcelis, M., & Genetic Risk and Outcome of Psychosis. (2015). Cognitive correlates of frontoparietal network connectivity 'at rest' in individuals with differential risk for psychotic disorder. *European Neuropsychopharmacology: the Journal of the Euro-*

- pean College of Neuropsychopharmacology, 25(11), 1922-1932. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.08.007>
- Pergola, G., & Suchan, B. (2013). Associative learning beyond the medial temporal lobe: many actors on the memory stage. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 7, 162. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2013.00162>
- Perlstein, W. M., Carter, C. S., Noll, D. C., & Cohen, J. D. (2001). Relation of prefrontal cortex dysfunction to working memory and symptoms in schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 158(7), 1105-1113. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.7.1105>
- Perlstein, W. M., Dixit, N. K., Carter, C. S., Noll, D. C., & Cohen, J. D. (2003). Prefrontal cortex dysfunction mediates deficits in working memory and prepotent responding in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 53(1), 25-38. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(02\)01675-x](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(02)01675-x)
- Pettersson-Yeo, W., Allen, P., Benetti, S., McGuire, P., & Mechelli, A. (2011). Dysconnectivity in schizophrenia: where are we now?. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 35(5), 1110-1124. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.11.004>
- Pflueger, M. O., Gschwandtner, U., Stieglitz, R. D., & Riecher-Rössler, A. (2007). Neuropsychological deficits in individuals with an at risk mental state for psychosis-working memory as a potential trait marker. *Schizophrenia Research*, 97(1-3), 14-24. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.09.003>
- Polli, F. E., Barton, J. J., Thakkar, K. N., Greve, D. N., Goff, D. C., Rauch, S. L., & Manoach, D. S. (2008). Reduced error-related activation in two anterior cingulate circuits is related to impaired performance in schizophrenia. *Brain: a Journal of Neurology*, 131(Pt 4), 971-986. <https://doi.org/10.1093/brain/awm307>
- Quintana, J., Wong, T., Ortiz-Portillo, E., Marder, S. R., & Mazziotta, J. C. (2004). Anterior cingulate dysfunction during choice anticipation in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 132(2), 117-130. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2004.06.005>
- Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., & Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(2), 676-682. <https://doi.org/10.1073/pnas.98.2.676>
- Reiman, E. M., & Caselli, R. J. (1999). Alzheimer's disease. *Maturitas*, 31(3), 185-200. [https://doi.org/10.1016/s0378-5122\(98\)00110-8](https://doi.org/10.1016/s0378-5122(98)00110-8)
- Richiardi, J., Altmann, A., Milazzo, A. C., Chang, C., Chakravarty, M. M., Banaschewski, T., Barker, G. J., Bokde, A. L., Bromberg, U., Büchel, C., Conrod, P., Fauth-Bühler, M., Flor, H., Frouin, V., Gallinat, J., Garavan, H., Gowland, P., Heinz, A., Lemaître, H., Mann, K. F., ... IMAGEN consortium. (2015). BRAIN NETWORKS. Correlated gene expression supports synchronous activity in brain networks. *Science*, 348(6240), 1241-1244. <https://doi.org/10.1126/science.1255905>
- Riehemann, S., Volz, H. P., Stützer, P., Smesny, S., Gaser, C., & Sauer, H. (2001). Hypofrontality in neuroleptic-naive schizophrenic patients during the Wisconsin Card Sorting Test—a fMRI study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 251(2), 66-71. <https://doi.org/10.1007/s004060170055>

- Sabb, F. W., Van Erp, T. G., Hardt, M. E., Dapretto, M., Caplan, R., Cannon, T. D., & Bearden, C. E. (2010). Language network dysfunction as a predictor of outcome in youth at clinical high risk for psychosis. *Schizophrenia Research, 116*(2-3), 173-183. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.09.042>
- Salgado-Pineda, P., Junqué, C., Vendrell, P., Baeza, I., Bargalló, N., Falcón, C., & Bernardo, M. (2004). Decreased cerebral activation during CPT performance: structural and functional deficits in schizophrenic patients. *NeuroImage, 21*(3), 840-847. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.10.027>
- Sambataro, F., Blasi, G., Fazio, L., Caforio, G., Taurisano, P., Romano, R., Di Giorgio, A., Gelao, B., Lo Bianco, L., Papazacharias, A., Popolizio, T., Nardini, M., & Bertolino, A. (2010). Treatment with olanzapine is associated with modulation of the default mode network in patients with Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology, 35*(4), 904-912. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.192>
- Sambataro, F., Fazio, L., Taurisano, P., Gelao, B., Porcelli, A., Mancini, M., Sinibaldi, L., Ursini, G., Masellis, R., Caforio, G., Di Giorgio, A., Niccoli-Asabella, A., Popolizio, T., Blasi, G., & Bertolino, A. (2013). DRD2 genotype-based variation of default mode network activity and of its relationship with striatal DAT binding. *Schizophrenia Bulletin, 39*(1), 206-216. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr128>
- Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. (2014). Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature, 511*(7510), 421-427. <https://doi.org/10.1038/nature13595>
- Schlösser, R., Gesierich, T., Kaufmann, B., Vucurevic, G., Hunsche, S., Gawehn, J., & Stoeter, P. (2003). Altered effective connectivity during working memory performance in schizophrenia: a study with fMRI and structural equation modeling. *NeuroImage, 19*(3), 751-763. [https://doi.org/10.1016/s1053-8119\(03\)00106-x](https://doi.org/10.1016/s1053-8119(03)00106-x)
- Schneider, F., Habel, U., Reske, M., Kellermann, T., Stöcker, T., Shah, N. J., Zilles, K., Braus, D. F., Schmitt, A., Schlösser, R., Wagner, M., Frommann, I., Kircher, T., Rapp, A., Meisenzahl, E., Ufer, S., Ruhrmann, S., Thienel, R., Sauer, H., Henn, F. A., ... Gaebel, W. (2007). Neural correlates of working memory dysfunction in first-episode schizophrenia patients: an fMRI multi-center study. *Schizophrenia Research, 89*(1-3), 198-210. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.07.021>
- Schwab, S. G., Hoefgen, B., Hanses, C., Hassenbach, M. B., Albus, M., Lerer, B., Trixler, M., Maier, W., & Wildenauer, D. B. (2005). Further evidence for association of variants in the AKT1 gene with schizophrenia in a sample of European sib-pair families. *Biological Psychiatry, 58*(6), 446-450. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.05.005>
- Seamans, J. K., & Yang, C. R. (2004). The principal features and mechanisms of dopamine modulation in the prefrontal cortex. *Progress in Neurobiology, 74*(1), 1-58. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2004.05.006>
- Seidman, L. J., Thermenos, H. W., Poldrack, R. A., Peace, N. K., Koch, J. K., Faraone, S. V., & Tsuang, M. T. (2006). Altered brain activation in dorsolateral prefrontal cortex in adolescents and young adults at genetic risk for schizophrenia: an fMRI study of

- working memory. *Schizophrenia Research*, 85(1-3), 58-72. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.03.019>
- Sherman, S. M., & Guillery, R. W. (2006). *Exploring the thalamus and its role in cortical function*. MIT Press.
- Simon, J. J., Cordeiro, S. A., Weber, M. A., Friederich, H. C., Wolf, R. C., Weisbrod, M., & Kaiser, S. (2015). Reward system dysfunction as a neural substrate of symptom expression across the general population and patients with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 41(6), 1370-1378. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv067>
- Smieskova, R., Fusar-Poli, P., Allen, P., Bendfeldt, K., Stieglitz, R. D., Drewe, J., Radue, E. W., McGuire, P. K., Riecher-Rössler, A., & Borgwardt, S. J. (2010). Neuroimaging predictors of transition to psychosis-a systematic review and meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 34(8), 1207-1222. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiorev.2010.01.016>
- Smieskova, R., Marmy, J., Schmidt, A., Bendfeldt, K., Riecher-Russler, A., Walter, M., Lang, U. E., & Borgwardt, S. (2013). Do subjects at clinical high risk for psychosis differ from those with a genetic high risk?-A systematic review of structural and functional brain abnormalities. *Current Medicinal Chemistry*, 20(3), 467-481. <https://doi.org/10.2174/0929867311320030018>
- Smith, S. M., Miller, K. L., Moeller, S., Xu, J., Auerbach, E. J., Woolrich, M. W., Beckmann, C. F., Jenkinson, M., Andersson, J., Glasser, M. F., Van Essen, D. C., Feinberg, D. A., Yacoub, E. S., & Ugurbil, K. (2012). Temporally-independent functional modes of spontaneous brain activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(8), 3131-3136. <https://doi.org/10.1073/pnas.1121329109>
- Souza, R. P., Romano-Silva, M. A., Lieberman, J. A., Meltzer, H. Y., Wong, A. H., & Kennedy, J. L. (2008). Association study of GSK3 gene polymorphisms with schizophrenia and clozapine response. *Psychopharmacology*, 200(2), 177-186. <https://doi.org/10.1007/s00213-008-1193-9>
- Sullivan, P. F. (2012). Puzzling over schizophrenia: schizophrenia as a pathway disease. *Nature Medicine*, 18(2), 210-211. <https://doi.org/10.1038/nm.2670>
- Tan, H. Y., Choo, W. C., Fones, C. S., & Chee, M. W. (2005). fMRI study of maintenance and manipulation processes within working memory in first-episode schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 162(10), 1849-1858. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.10.1849>
- Tan, H. Y., Nicodemus, K. K., Chen, Q., Li, Z., Brooke, J. K., Honea, R., Kolachana, B. S., Straub, R. E., Meyer-Lindenberg, A., Sei, Y., Mattay, V. S., Callicott, J. H., & Weinberger, D. R. (2008). Genetic variation in AKT1 is linked to dopamine-associated prefrontal cortical structure and function in humans. *The Journal of Clinical Investigation*, 118(6), 2200-2208. <https://doi.org/10.1172/JCI34725>
- Tan, H. Y., Nicodemus, K. K., Chen, Q., Li, Z., Brooke, J. K., Honea, R., Kolachana, B. S., Straub, R. E., Meyer-Lindenberg, A., Sei, Y., Mattay, V. S., Callicott, J. H., & Weinberger, D. R. (2008). Genetic variation in AKT1 is linked to dopamine-associated prefrontal cortical structure and function in humans. *The Journal of Clinical Investigation*, 118(6), 2200-2208. <https://doi.org/10.1172/JCI34725>

- Tan, H. Y., Sust, S., Buckholtz, J. W., Mattay, V. S., Meyer-Lindenberg, A., Egan, M. F., Weinberger, D. R., & Callicott, J. H. (2006). Dysfunctional prefrontal regional specialization and compensation in schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, *163*(11), 1969-1977. <https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.11.1969>
- Tang, J., Liao, Y., Song, M., Gao, J. H., Zhou, B., Tan, C., Liu, T., Tang, Y., Chen, J., & Chen, X. (2013). Aberrant default mode functional connectivity in early onset schizophrenia. *PLoS One*, *8*(7), e71061. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071061>
- Thermenos, H. W., Seidman, L. J., Breiter, H., Goldstein, J. M., Goodman, J. M., Poldrack, R., Faraone, S. V., & Tsuang, M. T. (2004). Functional magnetic resonance imaging during auditory verbal working memory in nonpsychotic relatives of persons with schizophrenia: a pilot study. *Biological Psychiatry*, *55*(5), 490-500. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2003.11.014>
- Thiselton, D. L., Vladimirov, V. I., Kuo, P. H., McClay, J., Wormley, B., Fanous, A., O'Neill, F. A., Walsh, D., Van den Oord, E. J., Kendler, K. S., & Riley, B. P. (2008). AKT1 is associated with schizophrenia across multiple symptom dimensions in the Irish study of high density schizophrenia families. *Biological Psychiatry*, *63*(5), 449-457. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.06.005>
- Tohen, M., Strakowski, S. M., Zarate, C., Jr, Hennen, J., Stoll, A. L., Suppes, T., Faedda, G. L., Cohen, B. M., Gebre-Medhin, P., & Baldessarini, R. J. (2000). The McLean-Harvard first-episode project: 6-month symptomatic and functional outcome in affective and nonaffective psychosis. *Biological Psychiatry*, *48*(6), 467-476. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(00\)00915-x](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(00)00915-x)
- Touloupoulou, T., Goldberg, T. E., Mesa, I. R., Picchioni, M., Rijdsdijk, F., Stahl, D., Cherny, S. S., Sham, P., Faraone, S. V., Tsuang, M., Weinberger, D. R., Seidman, L. J., & Murray, R. M. (2010). Impaired intellect and memory: a missing link between genetic risk and schizophrenia?. *Archives of General Psychiatry*, *67*(9), 905-913. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.99>
- Uğurbil, K. (2018). Imaging at ultrahigh magnetic fields: history, challenges, and solutions. *NeuroImage*, *168*, 7-32. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.07.007>
- Usiello, A., Baik, J. H., Rougé-Pont, F., Picetti, R., Dierich, A., LeMeur, M., Piazza, P. V., & Borrelli, E. (2000). Distinct functions of the two isoforms of dopamine D2 receptors. *Nature*, *408*(6809), 199-203. <https://doi.org/10.1038/35041572>
- Van der Werf, Y. D., Scheltens, P., Lindeboom, J., Witter, M. P., Uylings, H. B., & Jolles, J. (2003). Deficits of memory, executive functioning and attention following infarction in the thalamus; a study of 22 cases with localised lesions. *Neuropsychologia*, *41*(10), 1330-1344. [https://doi.org/10.1016/s0028-3932\(03\)00059-9](https://doi.org/10.1016/s0028-3932(03)00059-9)
- Wagner, G., Koch, K., Schachtzabel, C., Schultz, C. C., Gaser, C., Reichenbach, J. R., Sauer, H., Bär, K. J., & Schlösser, R. G. (2013). Structural basis of the fronto-thalamic dysconnectivity in schizophrenia: a combined DCM-VBM study. *NeuroImage: Clinical*, *3*, 95-105. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2013.07.010>
- Walton, E., Geisler, D., Lee, P. H., Hass, J., Turner, J. A., Liu, J., Sponheim, S. R., White, T., Wassink, T. H., Roessner, V., Gollub, R. L., Calhoun, V. D., & Ehrlich, S. (2014). Prefron-

- tal inefficiency is associated with polygenic risk for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 40(6), 1263-1271. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt174>
- Walton, E., Turner, J., Gollub, R. L., Manoach, D. S., Yendiki, A., Ho, B. C., Sponheim, S. R., Calhoun, V. D., & Ehrlich, S. (2013). Cumulative genetic risk and prefrontal activity in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 39(3), 703-711. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr190>
- Wang, L., Alpert, K. I., Calhoun, V. D., Cobia, D. J., Keator, D. B., King, M. D., Kogan, A., Landis, D., Tallis, M., Turner, M. D., Potkin, S. G., Turner, J. A., & Ambite, J. L. (2016). SchizConnect: Mediating neuroimaging databases on schizophrenia and related disorders for large-scale integration. *NeuroImage*, 124(Pt B), 1155-1167. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.06.065>
- Wang, M., Vijayraghavan, S., & Goldman-Rakic, P. S. (2004). Selective D2 receptor actions on the functional circuitry of working memory. *Science*, 303(5659), 853-856. <https://doi.org/10.1126/science.1091162>
- Weickert, T. W., Goldberg, T. E., Gold, J. M., Bigelow, L. B., Egan, M. F., & Weinberger, D. R. (2000). Cognitive impairments in patients with schizophrenia displaying preserved and compromised intellect. *Archives of General Psychiatry*, 57(9), 907-913. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.9.907>
- Weinberger D. R. (1987). Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Archives of general psychiatry*, 44(7), 660-669. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1987.01800190080012>
- Weinberger, D. R., Egan, M. F., Bertolino, A., Callicott, J. H., Mattay, V. S., Lipska, B. K., Berman, K. F., & Goldberg, T. E. (2001). Prefrontal neurons and the genetics of schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 50(11), 825-844. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(01\)01252-5](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(01)01252-5)
- Weiss, E. M., Golaszewski, S., Mottaghy, F. M., Hofer, A., Hausmann, A., Kemmler, G., Kremser, C., Brinkhoff, C., Felber, S. R., & Fleischhacker, W. W. (2003). Brain activation patterns during a selective attention test—a functional MRI study in healthy volunteers and patients with schizophrenia. *Psychiatry Research*, 123(1), 1-15. [https://doi.org/10.1016/s0925-4927\(03\)00019-2](https://doi.org/10.1016/s0925-4927(03)00019-2)
- Weiss, E. M., Siedentopf, C., Golaszewski, S., Mottaghy, F. M., Hofer, A., Kremser, C., Felber, S., & Fleischhacker, W. W. (2007). Brain activation patterns during a selective attention test—a functional MRI study in healthy volunteers and unmedicated patients during an acute episode of schizophrenia. *Psychiatry Research*, 154(1), 31-40. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2006.04.009>
- Welsh, R. C., Chen, A. C., & Taylor, S. F. (2010). Low-frequency BOLD fluctuations demonstrate altered thalamocortical connectivity in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 36(4), 713-722. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn145>
- Whalley, H. C., Hall, L., Romaniuk, L., Macdonald, A., Lawrie, S. M., Sussmann, J. E., & McIntosh, A. M. (2015). Impact of cross-disorder polygenic risk on frontal brain activation with specific effect of schizophrenia risk. *Schizophrenia Research*, 161(2-3), 484-489. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.10.046>
- Whalley, H. C., Simonotto, E., Marshall, I., Owens, D. G., Goddard, N. H., Johnstone, E. C.,

- & Lawrie, S. M. (2005). Functional disconnectivity in subjects at high genetic risk of schizophrenia. *Brain: a Journal of Neurology*, 128(Pt 9), 2097-2108. <https://doi.org/10.1093/brain/awh556>
- Whalley, H. C., Simonotto, E., Moorhead, W., McIntosh, A., Marshall, I., Ebmeier, K. P., Owens, D. G., Goddard, N. H., Johnstone, E. C., & Lawrie, S. M. (2006). Functional imaging as a predictor of schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 60(5), 454-462. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.11.013>
- White, N. M. (2011). Reward: What is it? How can it be inferred from behavior?. En J. A. Gottfried (edit.). *Neurobiology of sensation and reward* (pp. 45-60). CRC Press/Taylor & Francis.
- Whitfield-Gabrieli, S., Thermenos, H. W., Milanovic, S., Tsuang, M. T., Faraone, S. V., McCarley, R. W., Shenton, M. E., Green, A. I., Nieto-Castanon, A., LaViolette, P., Wojcik, J., Gabrieli, J. D., & Seidman, L. J. (2009). Hyperactivity and hyperconnectivity of the default network in schizophrenia and in first-degree relatives of persons with schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(4), 1279-1284. <https://doi.org/10.1073/pnas.0809141106>
- Wolf, D. H., Satterthwaite, T. D., Kantrowitz, J. J., Katchmar, N., Vandekar, L., Elliott, M. A., & Ruparel, K. (2014). Amotivation in schizophrenia: integrated assessment with behavioral, clinical, and imaging measures. *Schizophrenia Bulletin*, 40(6), 1328-1337. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu026>
- Wood, S. J., Reniers, R. L., & Heinz, K. (2013). Neuroimaging findings in the at-risk mental state: a review of recent literature. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne de Psychiatrie*, 58(1), 13-18. <https://doi.org/10.1177/070674371305800104>
- Woodberry, K. A., Giuliano, A. J., & Seidman, L. J. (2008). Premorbid IQ in schizophrenia: a meta-analytic review. *The American Journal of Psychiatry*, 165(5), 579-587. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.07081242>
- Yung, A. R., & McGorry, P. D. (1996). The prodromal phase of first-episode psychosis: past and current conceptualizations. *Schizophrenia Bulletin*, 22(2), 353-370. <https://doi.org/10.1093/schbul/22.2.353>
- Yung, A. R., Phillips, L. J., Yuen, H. P., Francey, S. M., McFarlane, C. A., Hallgren, M., & McGorry, P. D. (2003). Psychosis prediction: 12-month follow up of a high-risk ("prodromal") group. *Schizophrenia Research*, 60(1), 21-32. [https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(02\)00167-6](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(02)00167-6)
- Yung, A. R., Yuen, H. P., McGorry, P. D., Phillips, L. J., Kelly, D., Dell'Olio, M., Francey, S. M., Cosgrave, E. M., Killackey, E., Stanford, C., Godfrey, K., & Buckby, J. (2005). Mapping the onset of psychosis: the comprehensive assessment of at-risk mental states. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 39(11-12), 964-971. <https://doi.org/10.1080/j.1440-1614.2005.01714.x>
- Zhang, Y., Bertolino, A., Fazio, L., Blasi, G., Rampino, A., Romano, R., Lee, M. L., Xiao, T., Papp, A., Wang, D., & Sadée, W. (2007). Polymorphisms in human dopamine D2 receptor gene affect gene expression, splicing, and neuronal activity during working memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(51), 20552-20557. <https://doi.org/10.1073/pnas.0707106104>

Zikopoulos, B., & Barbas, H. (2012). Pathways for emotions and attention converge on the thalamic reticular nucleus in primates. *The Journal of Neuroscience: the Official Journal of the Society for Neuroscience*, 32(15), 5338-5350. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4793-11.2012>