

综 述

精神分裂症的脑网络特征与症状的联系

梁佳琳¹, 谢 烨², 库逸轩^{2,*}¹深圳大学心理学院, 深圳 518067; ²中山大学心理学系脑与心理健康研究中心, 广州 510006

摘 要: 精神分裂症的起因尚未明确, 与之相关的脑机制异常也未得到统一的结论。近年来精神分裂症患者的症状与大脑功能连接脑网络之间的关系逐渐受到研究者的重视, 因此也引起该领域学者对其中问题的广泛讨论。本文对精神分裂症相关的静息态和任务态功能连接和脑网络研究进行综述, 详细梳理精神分裂症患者症状与大规模脑网络特征之间的关系, 以期精神分裂症诊断与治疗提出新的研究方向。

关键词: 精神分裂症; 脑网络; 症状; 静息态功能磁共振; 任务态功能磁共振

中图分类号: R749.3; R445.2

The relationship between brain networks and symptoms of schizophrenia

LIANG Jia-Lin¹, XIE Ye², KU Yi-Xuan^{2,*}¹School of Psychology, Shenzhen University, Shenzhen 518067, China; ²Brain and Mental Well-being Center, Department of Psychology, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510006, China

Abstract: The pathogenesis of schizophrenia (SCZ) is not yet clear, and the pathological changes of the brain activity remains debatable. There are still numerous unresolved issues and debates regarding the relationship between functional connection of the brain network and the symptoms of SCZ. In this paper, we provide a comprehensive review of recent research progresses on resting-state and task-based brain networks, which covers the symptoms of SCZ. Furthermore, we discuss the relationship between large-scale brain networks and SCZ symptoms, and propose possible future research directions in the field of SCZ diagnosis and treatment.

Key words: schizophrenia; brain network; symptoms; resting-state fMRI; task-based fMRI

1 精神分裂症的症状

精神分裂症是一组病因未明的重性精神病, 临床上往往表现为症状各异的综合征, 主要分为阳性症状和阴性症状^[1]。20 世纪 70 年代初, 研究者提出精神分裂症认知障碍是区别于其阳性症状和阴性症状的又一典型病症^[2], 但直到 80 年代, 精神分裂症所表现出的认知功能损伤才引起研究者的广泛关注, 并逐渐得到大量的研究证明^[3]。

1.1 诊断标准

目前国际上常用的诊断精神分裂症的量表为 DSM-IV-TR (DSM5 于 2013 年出版, 并取消精神分裂症各亚型), 欧洲及亚洲地区常用 ICD-10 和 ICD-11, 国内常用的诊断量表为中国精神障碍分类与诊断标准 CCMD-3。三个诊断标准对于精神分裂症的症状分类和描述大体相似, 诊断标准中除了典型的阴性症状和阳性症状, 还会涉及到人格的改变、

Received 2020-09-13 Accepted 2021-03-11

Research from the corresponding author's laboratory was supported by the National Social Science Foundation of China (No. 17ZDA323), the Shanghai Committee of Science and Technology (No. 19ZR1416700), and the One Hundred Talents Program at Sun Yat-sen University.

*Corresponding author. E-mail: kuyixuan@mail.sysu.edu.cn; kuyixuan@gmail.com

认知功能的缺失以及社会功能的受损。其中 DSM 和 CCMD 诊断标准更具有临床实用性，并且操作性更强，而 ICD 则将重点更多的放在描述性症状上^[4]。三种诊断标准最大的不同在于症状存在时间的不同要求标准：DSM 要求症状至少持续 6 个月，且存在阴、阳性症状至少 1 个月；ICD 的标准则是特征性症状在至少 1 个月的大部分时间内存在；CCMD 规定符合标准及严重程度的症状持续 1 个月以上。

症状表现不明确或者处于疾病早期的患者在临床诊断中存在困难，很多精神障碍的表现症状均有可能出现在精神分裂症患者身上。所以，在诊断过程中还需注意鉴别诊断，包括心境障碍、人格障碍、器质性病变等^[4]。

1.2 阳性症状

精神分裂症的阳性症状常表现为过度且异常的行为，所以在发病初期更容易被察觉，在临床上也更容易被诊断。常见的阳性症状包括幻觉、妄想和思维混乱^[1]。幻觉是指在没有任何外部刺激的情况下产生的感官知觉，其中幻听是最为常见的典型症状^[5]。妄想和思维混乱都属于思维障碍。妄想是思维内容障碍中最常见的一种症状，患者妄想的通常都是对自己不利的内容，例如被害妄想、躯体妄想等。思维混乱常表现为进行混乱且夸张的联想，并在行为和言语表达上毫无逻辑，所以我们通常无法与这类症状的精神分裂症患者进行正常的、符合逻辑的交流。

1.3 阴性症状

如果用“更多”、“增加”这类词语来形容阳性症状，那么“下降”、“匮乏”这类词语则可以用来形容阴性症状。阴性症状包括情感淡漠、快感缺失、言语贫乏等^[6]。情感淡漠是指精神分裂症患者在患病过程中出现的情感活动逐渐衰退，内心情感体验匮乏，对身边的任何事物都无动于衷，社会性退缩的现象。情感淡漠的患者会有一定的情绪反应，但是他们表达自己情绪困难^[7]，因此通常表现出面无表情状态。快感缺失即体验快乐的能力下降，属于情感体验上的缺陷，常见于重度抑郁症和精神分裂症患者^[8]，患者难以体会到快乐，对于痛苦的体验能力也同样存在缺陷^[9]。言语贫乏指日常表达减少，患者更多是通过简短的话语来表达，例如“嗯”、“可以”和“不知道”等。这既包括患者思维的障碍，也包括患者表述自己思维的障碍。精神分裂症的阴

性症状较少能引起临床注意，患者常常在第一次精神发作之前就已表现出明显的阴性症状^[10]。所以阴性症状也是精神分裂症的典型症状类型，对阴性症状的研究有助于临床上对精神分裂症的早期诊断。

1.4 认知障碍

精神分裂症患者的认知功能障碍被认为是较阴性、阳性症状更为基础的功能缺陷，所以对患者的日常生活影响也更为明显^[11]。

认知功能障碍包括在选择性注意、信息加工处理能力、工作记忆能力、思维等多方面认知功能的障碍^[12-14]。精神分裂症患者在选择性注意方面的障碍表现为无法持续维持注意力的执行控制^[15]，从而无法有效抑制不相关信息^[16, 17]。具有信息处理能力缺陷的精神分裂症患者主要表现在无法对接收到的外界刺激进行适当的加工处理从而进行合理整合信息，主要表现为视听觉障碍等^[18]。工作记忆 (working memory) 缺陷是精神分裂症患者更常见、更突出的障碍，大量研究表明精神分裂症患者即使不存在感知觉上的障碍，也会在工作记忆上表现出明显的缺陷^[19-21]。精神分裂症患者的工作记忆容量被证明存在明显缺陷，但在精度上的缺陷却存在争议^[22]。研究显示，精神分裂症患者的工作记忆精度与正常人无异^[23]，也有研究则表明精神分裂症患者工作记忆精度与正常人相比显著下降^[24]。本研究组也针对精神分裂症患者的工作记忆精度进行研究，发现精神分裂症患者的工作记忆精度的稳定性变差，即在项目和试次间具有更大的变异性，患者资源分配的变异程度与阴性症状存在显著正相关^[25]。结合诸多研究，精度问题可能与其他因素，如记忆负荷、症状类型等具有紧密联系，因此还需要我们进行进一步的考察。

精神分裂症的发病症状繁多且复杂，但结合相关的病理研究，这三种症状相互之间可能存在一定的联系。精神分裂症患者的认知功能障碍与阴性症状之间的联系被认为是由于两者具有相似的神经生理缺陷^[26]，例如关于精神分裂症认知功能障碍和阴性症状的研究都曾报告过患者存在 γ 振荡和大脑功能网络的紊乱^[27, 28]。同时，也有研究表明工作记忆的缺陷可以引起精神分裂症患者的阳性症状^[29]。然而这三种症状类型之间的关系尚不明确，未来的研究需要从多方面去考虑其神经生理机制，深入了解三者之间在神经生理基础上可能存在的联系，为临床治疗提供新的思路。

2 精神分裂症和脑网络

精神分裂症由于其复杂的症状表现,在临床诊断上仍然存在诸多困难。因此,对精神分裂症的神经病理基础进行研究十分重要,它能帮助我们对该精神疾病本身有更深入的了解,并在临床上促进实现对患者准确的病情诊断和治疗。而在神经生理机制的研究中,功能磁共振成像 (functional magnetic resonance imaging, fMRI) 是一项十分重要的技术手段。

fMRI 可以通过检测人体血流含氧量的变化来测量大脑的活动^[30],是一种非侵入、无辐射的研究技术。它的时间分辨率较低,但是空间分辨率较高,可以对病变的脑区进行精确的定位^[31]。所以,使用 fMRI 技术来研究精神分裂症脑网络成为研究的新方向。精神分裂症患者通常都存在多个脑区的异常以及脑区之间连接异常,利用 fMRI 技术来分析脑网络的功能连接特点,能够较好地筛选出精神分裂症患者^[32]。静息态和任务态是研究精神分裂症功能脑网络的两大方法,能够从不同的方面对精神分裂症的脑网络进行研究分析。

2.1 静息态脑网络

大脑静息状态 (resting state) 是指大脑在不做特定任务时的静息态脑活动状态,有利于观察非任务特异性的脑网络。静息状态下的脑神经活动所消耗的能量更高,约占总能耗的 60%,相比之下,大脑在执行任务相关的认知活动时所消耗的能量仅占用 0.5%~1%,而更广泛持续的脑活动可能更有利于检测患者大脑存在的异常现象^[33]。更重要的是,静息态脑成像过程中患者配合度较高,不需要患者执行任何复杂的认知操作,只需要保持清醒即可。正因为相比任务态更容易采集到质量合格的数据,静息态数据采集的研究数量比任务态更多。观察静息态下精神分裂症患者大脑功能的异常将有助于我们认识其病理基础。

尽管有很多针对具体脑区与精神分裂症症状之间关系的研究,但是精神分裂症的复杂症状不能仅仅映射到单一的脑区。精神分裂症患者几乎整个脑部都存在结构和功能上的异常,额叶、顶叶和枕叶是主要的异常脑区^[34–36]。精神分裂症涉及到多个脑区之间的结构连接、功能连接异常,存在各种脑区之间的相互作用,这也是精神分裂症目前仍然病因未明的一个重要原因。

近年来结合图论发展起来的脑网络研究能针对多个脑区之间的相互作用进行研究。内在连通网络

(intrinsic connectivity network, ICN) 是根据大脑在静息状态下观察到的大脑区域之间的相互作用而构建的大规模脑网络^[37]。静息态脑网络可以根据大脑不同区域活动相关性的计算原则划分成为相对独立而又分工合作的模块^[38],包括中央执行网络 (central executive network, CEN)、默认模式网络 (default mode network, DMN)、突显网络 (salience network, SN) 等。在针对精神分裂症症状相关的脑网络研究中, van den Heuvel 等认为阳性症状与全脑的结构网络连接度降低有关,但与 DMN 的内侧前额叶增强的功能连接相关;阴性症状则与全脑的功能连接度降低有关,却与 DMN 子网络的结构功能耦合增加相关^[39]。

2.1.1 DMN

DMN 作为与精神分裂症症状相关的关键脑网络,近年来得到了广泛的研究^[40–42],但其结构和功能上的异常如何导致不同的精神分裂症症状这一问题仍未有明确的定论。

DMN 主要包括前中线、后中线、后外侧三个分区,前中线包括内侧前额叶和前扣带回,后中线包括后扣带回和楔前叶,后外侧区域主要包括双侧角回^[43]。DMN 脑区在静息状态下具有比任务状态下更高的激活程度^[35],并参与自我参照、内省以及情景记忆等心理过程^[44]。相比正常人的 DMN,精神分裂症患者的 DMN 被证明存在超活跃性以及超连通性^[43],在任务过程中该网络表现出失活失败,即相比正常人反而激活相关脑区,这种异常激活被认为与其过多地投入自我参照相关的内在加工过程有关^[45]。

研究表明精神分裂症患者 DMN 功能连接的异常与其阳性症状,包括幻觉、妄想、思维障碍等症状有关^[41]。新近的精神分裂症研究将 DMN 分成了前后两个亚区,分别为前默认模式网络 (anterior DMN, aDMN) 和后默认模式网络 (posterior DMN, pDMN)^[46]。两个脑区各有独特的作用:aDMN 在需要明确的自我参照的认知任务中会优先激活;pDMN 则主要参与自省等内在心理活动,并在自传体记忆中起重要作用^[47]。因此这两部分脑网络在静息状态下通常处于更加活跃的状态^[48]。进一步研究表明 aDMN 和 pDMN 之间功能连接存在时间上的延迟,功能连接程度的大小和延迟时间与患者的思维障碍存在明显的负相关^[46, 49]。所以我们可以将其作为锚点,来探索 DMN 内部的功能连接存在哪些时间及空间上的异常。aDMN 与 SN 之间也存在时

间延迟的功能连接，由 aDMN 到 SN 的连通滞后性和精神分裂症患者的情感淡漠等阴性症状呈正相关^[46, 50]。目前的研究表明，脑网络之间的功能连接异常与患者的阴性和阳性症状存在相关，但具体对应不同症状的功能异常具有的特定特征仍然需要我们进一步探索。未来的研究可以从特定脑区延展到多个脑区，探究脑区之间功能连接的特征与不同精神分裂症症状之间的关联，从而为精神分裂症的病理以及诊断和干预提供思路。

2.1.2 CEN

CEN 的核心脑区主要包括背外侧前额叶皮层 (dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC) 和顶叶皮层，参与工作记忆、目标导向相关的认知任务，起到执行控制的作用^[37, 51-53]。早期的精神分裂症工作记忆脑机制研究大部分集中在前额叶皮层部分^[54]，与正常人相比，精神分裂症患者的前额叶皮层，尤其是作为 CEN 中重要组成部分的 DLPFC 的功能存在显著衰退^[55]。CEN 和 DMN 两个网络之间属于拮抗关系，精神分裂症患者的两网络之间整合存在缺陷，且拮抗关系越弱，阳性症状则越严重^[50, 56, 57]。CEN 在精神分裂症患者的任务态研究中表现出的激活程度与认知表现之间的关系尚不明确。其背后的生理机制需要更深入的研究。激活程度的改变是否由于 CEN 内侧和外侧脑区间功能连接异常所致？脑区间的功能连接异常是否存在一些特定的时间前后顺序，从而导致对不同患者的研究会出现不同的结果？未来研究应该从空间、时间两方面去共同考虑 CEN 对认知过程的影响。

2.1.3 SN

SN 主要由脑岛和前扣带回组成，主要参与显著性事件的监测和处理^[52]，并在 CEN 和 DMN 的活动之间起着调控作用。研究表明精神分裂症患者的 SN 存在功能连接上的异常^[58, 59]。有研究指出，在情绪调节中起关键作用的杏仁核与 SN 存在大量功能连接，而 SN 对内部和外部刺激信息映射处理的异常，可能是精神分裂症患者出现情感淡漠症状的原因^[60]。更进一步，SN 对内部刺激信息显著性的异常检测处理，与精神分裂症患者的幻觉、妄想、认知扭曲等阳性症状也有显著相关^[45, 61]。脑岛作为 SN 中的重要脑区，受到了大量的关注，研究表明精神分裂症患者脑岛功能异常的程度与其幻觉严重性存在显著正相关^[62, 63]。

有研究提出 SN 的作用是负责大脑连接的默认

模式和任务相关状态之间的切换^[64, 65]。也就是说，它处在 CEN 与 DMN 之间，通过对内外刺激的监测来调控两个网络。因此 SN 的异常必然会对另外两个网络造成影响。在处理认知任务的过程中，SN 通常会增强与 DMN 的连通性和激活水平，同时减少 CEN 的激活水平及其内部连通性，从而大大降低精神分裂症患者的认知水平^[66]。SN 作为一个中心脑网络，可以作为临床研究的一个集中点，对其网络连接异常性的研究有利于解决和预防由此引发的其他脑区的异常。

2.2 任务态脑活动

对正常被试的研究，任务态 fMRI 是比静息态更常用的研究方法。当大脑执行某项任务时，任务相关的脑区可以观察到显著的信号变化。任务态 fMRI 有助于我们了解大脑的神经活动与任务相关的认知行为之间的联系。精神分裂症相关的任务研究通过将精神分裂症患者与正常人任务时的磁共振脑区信号变化作比较，能更有针对性地揭示出精神分裂症患者在特定认知活动时对应的脑机制的异常。目前关于精神分裂症患者认知行为的任务态研究主要集中在记忆、语言、执行功能和内隐学习等方面，本文主要总结工作记忆和注意两方面的研究。

2.2.1 工作记忆

有关精神分裂症工作记忆的 meta 分析显示，患者工作记忆的视觉、听觉以及中央执行子成分均存在明显缺陷，这些缺陷不能简单地用智商差异来解释，其背后存在更复杂的大脑机制异常^[67]。早期的精神分裂症工作记忆脑机制研究大部分集中在前额叶皮层部分^[54]，它起着执行控制的作用^[53]。DLPFC 在工作记忆的编码、维持、提取等阶段都起着至关重要的作用，并对信息进行执行和调控^[68]。精神分裂症患者工作记忆表现下降与前额叶皮层的激活下降有关，此外，他们还存在左右两侧大脑连接异常的情况，尤其是在额叶和颞叶^[69]。精神分裂症患者左右两侧的 DLPFC 表现出更为强烈的相关性，这意味着可能存在异于常人的代偿结构^[70]，以帮助他们顺利完成工作记忆任务。位于顶上小叶内侧的楔前叶 (precuneus) 在工作记忆过程中需要更大的激活水平才能完成与正常人同等程度的记忆负荷^[71]。楔前叶负责收集外界信息和刺激进行处理分配，是工作记忆编码期的关键脑区之一。楔前叶与 DLPFC 之间也存在很强的功能连接，有学者认为精神分裂

症患者前额叶的激活不足会导致一个代偿机制的产生,也就是楔前叶会弥补一部分由 DLPFC 激活不足所导致的认知功能障碍^[72]。

众多采用不同范式研究精神分裂症患者工作记忆的研究表明精神分裂症患者存在与任务模式无关的广泛认知记忆障碍^[17](见表 1^[73–80])。在相关脑机制研究方面,不同研究对工作记忆任务中 DLPFC 的激活情况报告了激活不足^[84]、过度激活^[85]、无差异^[86]等不同的结果。为此,Callicott 和 Krug 等人认为 DLPFC 激活水平与记忆负荷之间为倒 U 型曲线关系,而非简单的增加或激活(图 1)^[87, 88]。该理论认为精神分裂症患者与正常人在执行工作记忆任务时,随着记忆负荷的增加,DLPFC 脑区激活会出现倒 U 型曲线变化,具体来说,在个体工作记忆容量范围内,DLPFC 脑区的激活水平会随记忆负荷增加而增大,同时,精神分裂症患者需要更多的 DLPFC 脑区激活来完成同样的记忆任务。而当记忆负荷超过个体容量的时候,DLPFC 脑区激活会随记忆负荷的增加出现明显下降。精神分裂症患者的工作记忆容量显著低于正常人^[24],所以精神分裂症患者的 DLPFC 脑区激活的倒 U 曲线会呈现整体左移的现象,反映了患者整个工作记忆系统运行的低效。

DLPFC 作为 CEN 的重要脑区之一,其倒 U 型

的激活模式是否也是 CEN 脑网络的激活模式还需要进一步的验证,未来的研究可以从 DLPFC 这一特定脑区拓展到 CEN 网络,以 CEN 脑网络为对象来研究其与工作记忆及其他认知功能损害之间的关系。同时,楔前叶作为 DMN 的后中线脑区之一,它与 DLPFC 之间的代偿机制能否延伸到 DMN 与 CEN 之间的代偿,也需要进一步的探讨。

2.2.2 注意

有关注意的相关研究表明注意障碍也是精神分裂症患者主要的认知障碍之一^[89, 90](见表 1^[81–83]),同时也可能对患者的阴、阳性症状产生中介作用^[91, 92]。研究表明精神分裂症患者注意障碍和患者的脑区异常有紧密联系,患者的前额叶及颞顶联合区的功能连接都表现出显著的下降^[93, 94]。

注意加工上的缺陷会导致患者在信息加工上的困难。Chapman 和 McGhie 首次提出精神分裂症患者在选择性注意方面存在缺陷^[16],无法有效抑制不相关信息^[17],所以在干扰存在的情况下,患者保持正常的工作记忆是更为困难的,需要更多的资源^[95]。这一观点为揭示精神分裂症患者的工作记忆效率低下的问题提供了可能的答案,即他们会花费更多认知资源和时间在不必要的干扰信息上,从而影响工作记忆过程。此后,Gray 和 Gold 等人提出,分配性注意力(divided attention)的受损可能导致精神分

表1. 精神分裂症患者工作记忆与注意的研究

Table 1. Studies of working memory and attention in schizophrenia patients

Reference	Research topics	Paradigms	Subjects	Results
Gold <i>et al.</i> ^[73]	Auditory working memory	LNS	30 Normal subjects; 36 Patients	Patients with schizophrenia were impaired in working memory, which may be a critical determinant of one aspect of WCST performance in schizophrenia.
Hill <i>et al.</i> ^[74]	Verbal working memory	CVLT	67 Normal subjects; 62 Patients	Prefrontal dysfunction is a contributor to verbal memory deficits in schizophrenia.
Bagner <i>et al.</i> ^[75]	Verbal comprehension working memory	Reading Span Task	28 Normal subjects; 27 Patients	Patients with schizophrenia were impaired in language comprehension, which was strongly correlated with working memory.
Newcomer <i>et al.</i> ^[76]	Declarative memory	Paragraph Recall Task	11 Normal subjects; 20 Patients (10 SCZ, 10 bipolar disorder)	Memory performance can be improved in patients with schizophrenia by increasing circulating glucose availability.
Glahn <i>et al.</i> ^[77]	Spatial working memory	SDRT	42 Normal subjects; 38 Patients	Deficits in the encoding or storage aspects of short-term spatial mnemonic processing may be an effective endophenotypic marker for schizophrenia.

To be continued

Continued

Reference	Research topics	Paradigms	Subjects	Results
Conklin <i>et al.</i> ^[78]	Face recognition memory	WMS-III Faces Subtests; WMS-III Forward Spatial Span Task; RAVLT	56 Normal subjects; 72 Patients (39 SCZ, 33 first-degree biological relatives)	Both schizophrenia patients and their relatives were impaired in working memory; recognition memory for faces was associated with positive symptoms in the schizophrenia.
Perry <i>et al.</i> ^[79]	Working memory	WMS-III Digit Span forward and backward Test; WMS-III Spatial Span (forward and backward); WMS-III Letter-Number Sequencing; WAIS-R Vocabulary subtest; WCST; ACT; Category test	Study 1: 50 Patients; 50 Normal subjects; Study 2: 28 Patients; 21 Normal subjects; Study 3: 40 Patients; 40 Normal subjects; Study 4: 37 Patients; 34 Normal subjects	Multiple heterogeneous groups of schizophrenia patients demonstrated impaired performance on tests of both transient and more complex executive-functioning working memory tasks.
Pukrop <i>et al.</i> ^[80]	Working memory	LNS; DST; TMT-B; SDRT; SOPT; DUAL; CPT; WCST	45 Normal subjects; 66 Patients	Patients with schizophrenia were impaired in working memory, which is not a unitary concept but rather should be conceptually differentiated as functions of transient storage/active rehearsal capacity and central executive manipulation.
Egeland <i>et al.</i> ^[81]	Selective attention	CPT; Dichotic listening test; Stroop test; SRT; SEQ	50 Normal subjects; 103 Patients (53 SCZ, 50 unipolar major depression)	Impairment in focusing attention and avoiding distraction is specific to schizophrenia, whereas both clinical groups display a speed reduction.
Oltmanns ^[82]	Selective attention	Digit-span test; Word-span test	12 Normal subjects; 24 Patients (12 SCZ, 12 manics)	Distraction interferes with schizophrenics' and manics' information processing at some level beyond the comparatively passive stages of recognition and sensory storage.
Carter <i>et al.</i> ^[83]	Selective attention	Stroop test	15 Normal subjects; 14 Patients	Patients with schizophrenia failed to activate the anterior cingulate gyrus during selective attention performance.

LNS, Letter-Number Sequencing Test; WCST, Wisconsin Card Sorting Test; CVLT, California Verbal Learning Test; SCZ, Schizophrenia; SDRT, Spatial Delayed-Response Task; WMS-III, Wechsler Memory Scale--Third Edition; RAVLT, Rey Auditory Verbal Learning Test; WAIS-R, Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised; ACT, Auditory Consonant Trigrams; DST, Digit-Symbol Test; TMT-B, Trail-Making-Test B; SOPT, Subject Ordered Pointing Task; DUAL, Dual Tasking; CPT, Continuous Performance Test; SRT, Simple Reaction Time Test; SEQ, Sequential Reaction Time Test.

裂症患者“过度聚焦”问题的出现,患者无法将注意力分配到较为广阔的空间区域,亦或者说,将注意力过度集中在一个较小的范围内,而无法将注意力分配给周围的其他信息^[96]。“过度聚焦”也能够很好地解释精神分裂症患者工作记忆正确率低下的现象,他们无法把认知资源正确地分布到刺激物上,只能对少量的刺激做出反应。对于刺激的“过度聚焦”也可能是患者阳性症状的基础,直接加重患者

的症状表现^[97]。Gold 等进一步的研究表明,精神分裂症患者在强调自上而下的控制机制时,可以将注意力集中在相关信息源上并且成功过滤掉干扰信息^[12]。综合已有的研究,精神分裂症患者的注意缺陷与注意系统,特别是自上而下注意系统之间的关系,以及三重脑网络间的相互作用对其产生的影响,还需要进一步深入的探究。

2.3 三重网络模型

DMN、CEN 和 SN 之间存在协同工作机制,这一系统被称为三重脑网络模型 (triple-network model)^[98]。CEN 参与对外任务相关的心理过程,DMN 参与对内无外界刺激的心理过程,而 SN 在中间影响着两者之间的动态交互^[50, 66],如图 2 所示。三重网络模型这一新兴模型被用于多种精神疾病的病理学研究,并在近年来也逐渐被应用于精神分裂症的研究^[51, 98],因为他们在广泛的认知任务以及精神分裂症症状中很容易突显并被识别出来。

在正常情况下,CEN 在 SN 的调控下,在外界刺激驱动的认知活动或情感任务中表现出明显的激活增加,而精神分裂症患者与正常人相比会存在显

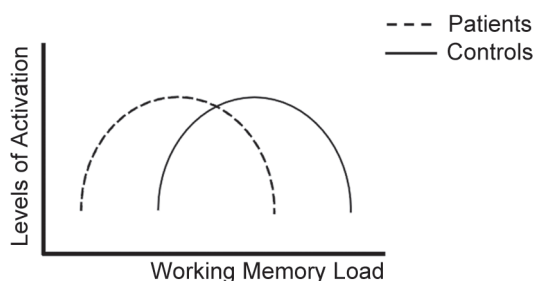


图 1. 工作记忆的倒U曲线

Fig. 1. Inverted U-curve of working memory. Graphical representation of the relationship between working memory and the level of activation in dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC).

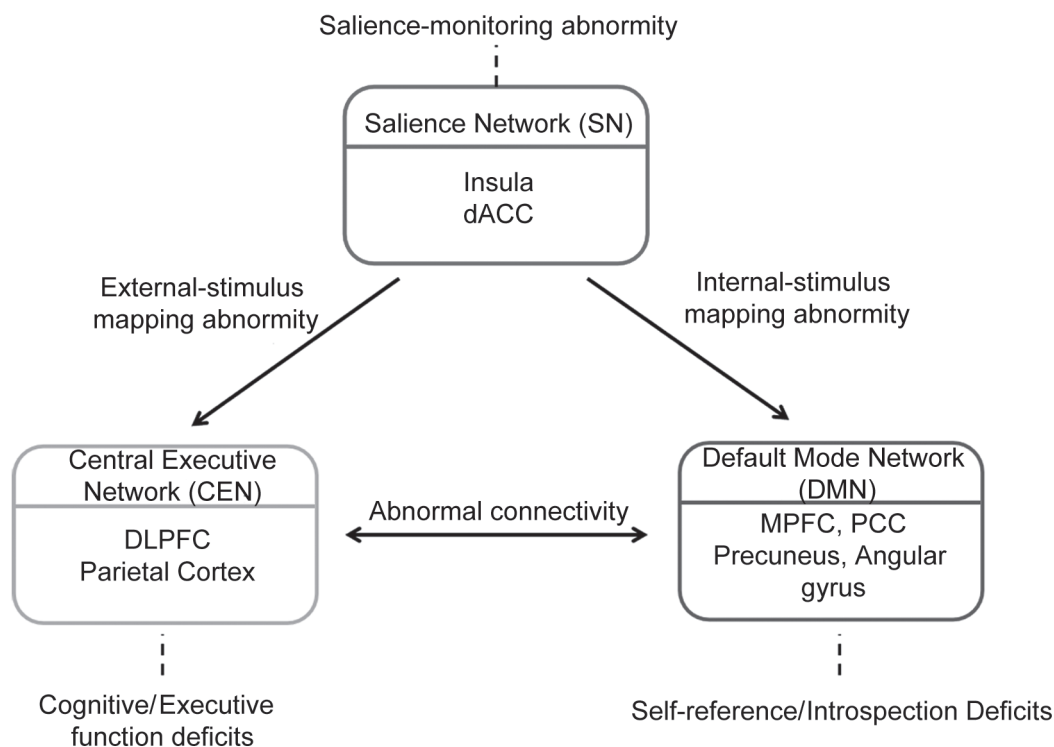


图 2. 异常三重脑网络模型

Fig. 2. Abnormal triple-network model schematic. Graphical representation of the abnormal triple-network model. Each box represents a brain subnetwork. dACC, dorsal anterior cingulate cortex; DLPFC, dorsolateral prefrontal cortex; MPFC, medial prefrontal cortex; PCC, post cingulate cortex.

著的激活不足,从而导致患者出现各种认知障碍和其他病症。DMN 在大脑无刺激、处于休息状态的时候会存在明显激活,而在执行任务相关功能的时候呈现出显著失活。精神分裂症患者在 SN 对内部心理刺激检测异常的情况下,执行任务相关过程时 DMN 处于过度激活状态,而后也有研究指正此过程是属于对 DMN 失活的失败^[45, 66]。

三个脑网络之间的动态交互是极为复杂的,将其作为一个整体模型来进行研究将有助于我们发现其中的规律性。有研究显示,精神分裂症患者的三重脑网络在静息态下存在更强的功能连通性^[99]。在进一步对三重网络模型进行的静息态功能成像研究中,研究者使用动态功能连接的分析方法来研究三个脑网络之间的动态交互^[51]。研究结果显示,精神分裂症患者脑网络状态活动的持续性显著降低,同时呈现出显著增加的变异性,并且患者脑状态的变异程度越大,则患者的阳性症状越严重。这与幻觉、妄想等阳性症状是由于患者大脑对刺激显著性异常检测的研究结果一致^[61]。该研究结果表明三重网络模型的变异程度与阴性症状和认知障碍并没有显著相关,这可能也从反面印证了精神分裂症患者的认知功能障碍可能更多与阴性症状有关的观点^[26, 100]。

之前的研究表明了 SN 在三重网络模型中起着关键作用,所以在后续研究中将 SN 作为一个靶点,有助于进一步研究疾病相关的病理的纵向发展,特别是 SN 在前期存在的功能障碍,比如对 DMN 和 CEN 调控失败等,与临床发现的症状之间的关系。这将有助于早期的诊断和干预,防止大脑的异常在脑网络中进一步的扩散,在发病早期进行治疗。特别是精神分裂症患者的阴性症状通常在早期难以被发现^[10],对与阴性症状相关的 SN、DMN^[101, 102]进行深入研究,将有利于临床的早期诊断,防止多病齐发、难以确认病灶的情况发生。

3 展望

总体来说,精神分裂症的症状和脑网络的关联主要在静息态磁共振研究中体现较多,主要表现为:阳性症状与 DMN 和 SN 模块间以及模块内部的连接异常有关,主要体现在其连接状态变异性强,稳定性和持久性弱;阴性症状与各脑网络之间的功能连接减慢、减弱有关;认知障碍与三重网络模型中三个脑网络都存在关联,无论是 DMN 内部的过度激活还是 CEN 的激活不足都对患者的认知功能产

生影响。在任务态情况下,CEN 和 SN 脑网络也进一步与工作记忆、注意等认知功能相关,SN 对于外部刺激的错误映射以及 CEN 在任务过程中的效率低下都会导致患者的认知障碍。未来研究可以在以下几个方面进一步展开。

3.1 提高脑网络指标的预测性

人的大脑内部结构及功能十分复杂,既不是遵照某种完整的规律,也不是完全的随机化。功能脑网络的提出为我们寻求一些特定的规律提供了全新的思路。三重网络模型作为目前范围广、覆盖全面的脑网络模型,是未来任务态研究的一个重要方向。它能够在多种认知任务中被识别出来,并且其激活水平与认知任务的负荷成比例地增加或减少^[51]。根据已有研究,CEN 对大脑的认知调控起着重要作用^[51],其异常与患者的认知障碍有显著相关;DMN 的超连通性和失活失败更是与阴性、阳性症状及认知障碍都有显著联系^[45],同时其具有不同功能的亚区在功能连接的时域特征影响精神分裂症患者的表现^[103, 104];SN 对大脑不同状态的转换至关重要。有关三重网络模型的静息态研究证明其异常能够很好地对精神分裂症患者进行分类,预测其阳性症状^[51],但该研究并没有得到明确的与阴性症状和认知障碍相关的结果。在任务过程中该网络对内部和外部刺激的不合理分配是导致患者病症的原因之一^[64]。

未来研究应该将各个脑网络数据整合出更为全面细致的多模态数据,关注网络模块之间,特别是这三个关键网络,以及模块内部不同亚区之间的相互作用,通过关注脑网络连接在时间和空间上的特征,探究其与精神分裂症患者行为或病症之间的对应关系,细化各个脑网络指标对于患者症状的预测性,这将有助于我们梳理各病症的神经机制,找出各病症可能存在的共同生理基础,推动临床对患者进行更加精确的预测,为临床提供有利的治疗方向。

3.2 加强任务态与行为的关联研究

精神分裂症是一种综合性的精神疾病,包含了多种症状和亚型,对于临床的研究和治疗都仍然存在很多困难。它的病因十分复杂,至今也没有一个明确的定论,但是针对脑网络的研究给临床提供了一个有力的靶点。静息态脑网络和任务态脑网络都在一定程度上帮助我们一窥精神分裂症神经病理,相比静息态研究,任务态研究由于数据采集存在一定难度,还未能精神分裂症中发挥出更大的作用。除了进一步进行相关静息态网络的深入研究,我们

还应该加强对患者认知加工脑机制的研究, 进一步探究精神分裂症患者行为及其任务态脑网络之间的关系。

认知障碍作为精神分裂症症状之一, 被认为通常早于阴性、阳性症状出现, 并且对患者的日常生活影响更大^[11]。要了解其背后的神经机制, 任务态磁共振研究必不可少。所以, 对患者存在缺陷的认知行为进行研究, 探究其过程中脑网络的异常状态, 将有助于我们理解大脑任务态下的神经活动机制。而在之前一些任务态研究中, 患者在执行任务的过程中, CEN 激活不足、DMN 失活失败是较多得到的研究结果。这样的结果也将为未来的研究提供深入的方向, 比如这两个网络之间是否属于代偿关系、具体的代偿机制究竟是如何、能否明确其时间和空间上的特点等, 都将进一步揭示精神分裂症背后的神经病理机制。

3.3 多中心联合的大数据研究

在大规模的脑网络研究中, 不仅要关注患者脑网络空间上存在的异常, 也需要在纵向上对脑网络异常的发展扩散进行研究。关于精神分裂症的脑研究目前已有一定的积累, 但不同研究结果之间存在差异, 因此也难以形成一致的结论, 发展出统一的理论。比如在 DMN 相关的研究中, 有研究结果显示该脑网络的激活程度与精神分裂症阴性症状呈负相关^[102], 而有研究显示该网络异常仅与阳性症状和认知障碍存在显著相关性^[43]。不同的研究使用的精神分裂症患者不同, 得出的结论肯定也会存在差异。未来针对精神分裂症的相关研究, 将朝着发展大规模数据的方向发展, 而目前获取大数据的有效方法之一, 便是进行多中心联合的大数据研究。多中心联合的大数据研究有助于通过多方合作实现大样本、多症状、多任务等条件, 提高结果可信度, 加深我们对精神分裂症病理的理解, 从而促进相应的神经病理理论的形成。

随着未来脑网络模型的逐渐发展成熟, 我们能够对精神分裂症患者大脑内部的大规模网络有更清楚的认识, 包括其内部异常的结构组织和功能连接, 这对精神病理学和临床研究及治疗都有着重要的意义。在精神分裂症的临床治疗中, 患者使用的药物基本都是针对他们的阴、阳性症状的传统药物, 这些药物在很大程度上会对患者的认知功能造成进一步损伤^[105], 而结合经颅直流电刺激 (transcranial direct current stimulation, tDCS)、经颅磁刺激 (tran-

scranial magnetic stimulation, TMS) 等技术对脑区进行直接干预可以对患者的阴、阳性症状及认知障碍进行有效治疗^[106–109]。因此对精神分裂症患者大脑特别是脑网络的研究有助于发现阴、阳性症状及认知障碍所涉及的病理机制, 从而结合先进技术对脑区及脑区之间的互动进行干预, 为精神分裂症患者提供更加深入有效的治疗。

参考文献

- Haier RJ. The diagnosis of schizophrenia: A review of recent developments. *Schizophr Bull* 1980; 6(3): 417–428.
- Zhao JP (赵靖平), Yang DS. Research progress on cognitive function in schizophrenia. *Chin J Psychiatry* (中华精神科杂志) 1998; 31: 58 (in Chinese with English abstract).
- Johnson I, Ben Azouz O, Kebir O, Dellagi L, Amado I, Tabbane K. Evaluation of correlations between cognitive performances and clinical dimensions of schizophrenia. *Tunis Med* 2009; 87(10): 664–669 (in French with English abstract).
- Lu L (陆林). *Shen YuCun's Psychiatry*. 6th ed. Beijing: People's Medical Publishing House (人民卫生出版社), 2017, 315–319 (in Chinese).
- Flaum M, Schultz SK. The core symptoms of schizophrenia. *Ann Med* 1996; 28(6): 525–531.
- Andreasen NC. Negative symptoms in schizophrenia. Definition and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39(7): 784–788.
- Kring AM, Neale JM. Do schizophrenic patients show a disjunctive relationship among expressive, experiential, and psychophysiological components of emotion? *J Abnorm Psychol* 1996; 105(2): 249–257.
- Meehl PE. Schizotaxia, schizotypy, schizophrenia. *Am Psychol* 1962; 17: 827–838.
- Bell CC. DSM-IV: Diagnostic and statistical manual of mental disorders. *JAMA* 1994; 272(10): 828–829.
- Piskulic D, Addington J, Cadenhead KS, Cannon TD, Cornblatt BA, Heinssen R, Perkins DO, Seidman LJ, Tsuang MT, Walker EF, Woods SW, McGlashan TH. Negative symptoms in individuals at clinical high risk of psychosis. *Psychiatry Res* 2012; 196(2–3): 220–224.
- Medalia A, Lim R. Treatment of cognitive dysfunction in psychiatric disorders. *J Psychiatr Pract* 2004; 10(1): 17–25.
- Gold JM, Robinson B, Leonard CJ, Hahn B, Chen S, McMahon RP, Luck SJ. Selective attention, working memory, and executive function as potential independent sources of cognitive dysfunction in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2018; 44(6): 1227–1234.
- Sternberg S. Memory scanning: new findings and current

- controversies. *Q J Exp Psychol* 1975; 27(1): 1–23.
- 14 Gold JM, Harvey PD. Cognitive deficits in schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am* 1993; 16(2): 295–312.
- 15 Mathalon DH, Heinks T, Ford JM. Selective attention in schizophrenia: sparing and loss of executive control. *Am J Psychiatry* 2004; 161(5): 872–881.
- 16 Chapman J, McGhie A. An approach to the psychotherapy of cognitive dysfunction in schizophrenia. *Br J Med Psychol* 1963; 36: 253–260.
- 17 Lee J, Park S. Working memory impairments in schizophrenia: a meta-analysis. *J Abnorm Psychol* 2005; 114(4): 599–611.
- 18 Tollefson GD. Cognitive function in schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry* 1996; 57 Suppl 11: 31–39.
- 19 Park S, Holzman PS. Schizophrenics show spatial working memory deficits. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49(12): 975–982.
- 20 Dickinson D, Iannone VN, Wilk CM, Gold JM. General and specific cognitive deficits in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2004; 55(8): 826–833.
- 21 Gold JM. Cognitive deficits as treatment targets in schizophrenia. *Schizophr Res* 2004; 72(1): 21–28.
- 22 Erickson MA, Hahn B, Leonard CJ, Robinson B, Gray B, Luck SJ, Gold J. Impaired working memory capacity is not caused by failures of selective attention in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2015; 41(2): 366–373.
- 23 Gold JM, Hahn B, Zhang WW, Robinson BM, Kappenman ES, Beck VM, Luck SJ. Reduced capacity but spared precision and maintenance of working memory representations in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67(6): 570–577.
- 24 Xie W, Cappiello M, Park HB, Deldin P, Chan RCK, Zhang W. Schizotypy is associated with reduced mnemonic precision in visual working memory. *Schizophr Res* 2018; 193: 91–97.
- 25 Zhao YJ, Ma T, Ran X, Zhang L, Zhang RY, Ku Y. Atypically larger variability of resource allocation accounts for visual working memory deficits in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2019; 85 (10): S208–S209.
- 26 Jalbrzikowski M, Murty VP, Stan PL, Saifullah J, Simmonds D, Foran W, Luna B. Differentiating between clinical and behavioral phenotypes in first-episode psychosis during maintenance of visuospatial working memory. *Schizophr Res* 2018; 197: 357–364.
- 27 Cardin JA, Carlén M, Meletis K, Knoblich U, Zhang F, Deisseroth K, Tsai LH, Moore CI. Driving fast-spiking cells induces gamma rhythm and controls sensory responses. *Nature* 2009; 459(7247): 663–667.
- 28 McCutcheon RA, Reis Marques T, Howes OD. Schizophrenia-An overview. *JAMA Psychiatry* 2020; 77(2): 201–210.
- 29 Sharma T, Antonova L. Cognitive function in schizophrenia. Deficits, functional consequences, and future treatment. *Psychiatr Clin North Am* 2003; 26(1): 25–40.
- 30 Logothetis NK, Pauls J, Augath M, Trinath T, Oeltermann A. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature* 2001; 412(6843): 150–157.
- 31 Roger TK. Introduction: A biopsychology festschrift in honor of Lelon J. Peacock. *J Gen Psychol* 1993; 120(1): 5.
- 32 Arbabshirani MR, Castro E, Calhoun VD. Accurate classification of schizophrenia patients based on novel resting-state fMRI features. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc* 2014; 2014: 6691–6694.
- 33 Camchong J, MacDonald AW 3rd, Bell C, Mueller BA, Lim KO. Altered functional and anatomical connectivity in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2011; 37(3): 640–650.
- 34 Lei W, Li M, Deng W, Zhou Y, Ma X, Wang Q, Guo W, Li Y, Jiang L, Han Y, Huang C, Hu X, Li T. Sex-specific patterns of aberrant brain function in first-episode treatment-naive patients with schizophrenia. *Int J Mol Sci* 2015; 16(7): 16125–16143.
- 35 Raichle ME, Snyder AZ. A default mode of brain function: a brief history of an evolving idea. *Neuroimage* 2007; 37(4): 1083–1090; discussion 1097–1099.
- 36 van den Heuvel MP, Mandl RC, Stam CJ, Kahn RS, Hulshoff Pol HE. Aberrant frontal and temporal complex network structure in schizophrenia: a graph theoretical analysis. *J Neurosci* 2010; 30(47): 15915–15926.
- 37 Fox MD, Raichle ME. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat Rev Neurosci* 2007; 8(9): 700–711.
- 38 Power JD, Cohen AL, Nelson SM, Wig GS, Barnes KA, Church JA, Vogel AC, Laumann TO, Miezin FM, Schlaggar BL, Petersen SE. Functional network organization of the human brain. *Neuron* 2011; 72(4): 665–678.
- 39 van den Heuvel MP, Fornito A. Brain networks in schizophrenia. *Neuropsychol Rev* 2014; 24(1): 32–48.
- 40 Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1124: 1–38.
- 41 Garrity AG, Pearlson GD, McKiernan K, Lloyd D, Kiehl KA, Calhoun VD. Aberrant “default mode” functional connectivity in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2007; 164(3): 450–457.
- 42 Zhou Y, Liang M, Tian L, Wang K, Hao Y, Liu H, Liu Z, Jiang T. Functional disintegration in paranoid schizophrenia using resting-state fMRI. *Schizophr Res* 2007; 97(1–3): 194–205.
- 43 Whitfield-Gabrieli S, Ford JM. Default mode network activity and connectivity in psychopathology. *Annu Rev*

- Clin Psychol 2012; 8: 49–76.
- 44 Sestieri C, Corbetta M, Romani GL, Shulman GL. Episodic memory retrieval, parietal cortex, and the default mode network: functional and topographic analyses. *J Neurosci* 2011; 31(12): 4407–4420.
 - 45 Pomarol-Clotet E, Salvador R, Sarró S, Gomar J, Vila F, Martínez A, Guerrero A, Ortiz-Gil J, Sans-Sansa B, Capdevila A, Cebamanos JM, McKenna PJ. Failure to deactivate in the prefrontal cortex in schizophrenia: dysfunction of the default mode network? *Psychol Med* 2008; 38(8): 1185–1193.
 - 46 Hare SM, Ford JM, Mathalon DH, Damaraju E, Bustillo J, Belger A, Lee HJ, Mueller BA, Lim KO, Brown GG, Preda A, van Erp TGM, Potkin SG, Calhoun VD, Turner JA. Salience-default mode functional network connectivity linked to positive and negative symptoms of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2019; 45(4): 892–901.
 - 47 Whitfield-Gabrieli S, Moran JM, Nieto-Castañón A, Triantafyllou C, Saxe R, Gabrieli JD. Associations and dissociations between default and self-reference networks in the human brain. *Neuroimage* 2011; 55(1): 225–232.
 - 48 Gusnard DA, Raichle ME. Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2(10): 685–694.
 - 49 La C, Mossahebi P, Nair VA, Bendlin BB, Birn R, Meyerand ME, Prabhakaran V. Age-related changes in inter-network connectivity by component analysis. *Front Aging Neurosci* 2015; 7: 237.
 - 50 Manoliu A, Riedl V, Zherdin A, Mühlau M, Schwerthöffer D, Scherr M, Peters H, Zimmer C, Förstl H, Bäuml J, Wohlschläger AM, Sorg C. Aberrant dependence of default mode/central executive network interactions on anterior insular salience network activity in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2014; 40(2): 428–437.
 - 51 Supekar K, Cai W, Krishnadas R, Palaniyappan L, Menon V. Dysregulated brain dynamics in a triple-network saliency model of schizophrenia and its relation to psychosis. *Biol Psychiatry* 2019; 85(1): 60–69.
 - 52 Seeley WW, Menon V, Schatzberg AF, Keller J, Glover GH, Kenna H, Reiss AL, Greicius MD. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *J Neurosci* 2007; 27(9): 2349–2356.
 - 53 Baddeley A. *Working Memory*. New York, NY: Oxford University Press, 1986.
 - 54 Newman SD, Just MA, Keller TA, Roth J, Carpenter PA. Differential effects of syntactic and semantic processing on the subregions of Broca's area. *Brain Res Cogn Brain Res* 2003; 16(2): 297–307.
 - 55 Potkin SG, Turner JA, Brown GG, McCarthy G, Greve DN, Glover GH, Manoach DS, Belger A, Diaz M, Wible CG, Ford JM, Mathalon DH, Gollub R, Lauriello J, O'Leary D, van Erp TG, Toga AW, Preda A, Lim KO; FBIRN. Working memory and DLPFC inefficiency in schizophrenia: the FBIRN study. *Schizophr Bull* 2009; 35(1): 19–31.
 - 56 Sridharan D, Levitin DJ, Menon V. A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105(34): 12569–12574.
 - 57 Lee WH, Doucet GE, Leibu E, Frangou S. Resting-state network connectivity and metastability predict clinical symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res* 2018; 201: 208–216.
 - 58 White TP, Joseph V, Francis ST, Liddle PF. Aberrant salience network (bilateral insula and anterior cingulate cortex) connectivity during information processing in schizophrenia. *Schizophr Res* 2010; 123(2–3): 105–115.
 - 59 Tu PC, Hsieh JC, Li CT, Bai YM, Su TP. Cortico-striatal disconnection within the cingulo-opercular network in schizophrenia revealed by intrinsic functional connectivity analysis: a resting fMRI study. *Neuroimage* 2012; 59(1): 238–247.
 - 60 Tahmasian M, Knight DC, Manoliu A, Schwerthöffer D, Scherr M, Meng C, Shao J, Peters H, Doll A, Khazaie H, Drzezga A, Bäuml J, Zimmer C, Förstl H, Wohlschläger AM, Riedl V, Sorg C. Aberrant intrinsic connectivity of hippocampus and amygdala overlap in the fronto-insular and dorsomedial-prefrontal cortex in major depressive disorder. *Front Hum Neurosci* 2013; 7: 639.
 - 61 Palaniyappan L, Mallikarjun P, Joseph V, White TP, Liddle PF. Reality distortion is related to the structure of the salience network in schizophrenia. *Psychol Med* 2011; 41(8): 1701–1708.
 - 62 O'Daly OG, Frangou S, Chitnis X, Shergill SS. Brain structural changes in schizophrenia patients with persistent hallucinations. *Psychiatry Res* 2007; 156(1): 15–21.
 - 63 Jardri R, Pouchet A, Pins D, Thomas P. Cortical activations during auditory verbal hallucinations in schizophrenia: a coordinate-based meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2011; 168(1): 73–81.
 - 64 Menon V, Uddin LQ. Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Struct Funct* 2010; 214: 655–667.
 - 65 Doucet G, Naveau M, Petit L, Delcroix N, Zago L, Crivello F, Jobard G, Tzourio-Mazoyer N, Mazoyer B, Mellet E, Joliot M. Brain activity at rest: a multiscale hierarchical functional organization. *J Neurophysiol* 2011; 105(6): 2753–2763.
 - 66 Nekovarova T, Fajnerova I, Horacek J, Spaniel F. Bridging

- disparate symptoms of schizophrenia: a triple network dysfunction theory. *Front Behav Neurosci* 2014; 8: 171.
- 67 Forbes NF, Carrick LA, McIntosh AM, Lawrie SM. Working memory in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychol Med* 2009; 39(6): 889–905.
 - 68 Habeck C, Rakitin BC, Moeller J, Scarmeas N, Zarahn E, Brown T, Stern Y. An event-related fMRI study of the neural networks underlying the encoding, maintenance, and retrieval phase in a delayed-match-to-sample task. *Brain Res Cogn Brain Res* 2005; 23(2–3): 207–220.
 - 69 Kubicki M, Westin CF, Nestor PG, Wible CG, Frumin M, Maier SE, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW, Shenton ME. Cingulate fasciculus integrity disruption in schizophrenia: a magnetic resonance diffusion tensor imaging study. *Biol Psychiatry* 2003; 54(11): 1171–1180.
 - 70 Wheeler AL, Chakravarty MM, Lerch JP, Pipitone J, Daskalakis ZJ, Rajji TK, Mulsant BH, Voineskos AN. Disrupted prefrontal interhemispheric structural coupling in schizophrenia related to working memory performance. *Schizophr Bull* 2014; 40(4): 914–924.
 - 71 Cairo TA, Liddle PF, Woodward TS, Ngan ET. The influence of working memory load on phase specific patterns of cortical activity. *Brain Res Cogn Brain Res* 2004; 21(3): 377–387.
 - 72 Kim MA, Tura E, Potkin SG, Fallon JH, Manoach DS, Calhoun VD; FBIRN, Turner JA. Working memory circuitry in schizophrenia shows widespread cortical inefficiency and compensation. *Schizophr Res* 2010; 117(1): 42–51.
 - 73 Gold JM, Carpenter C, Randolph C, Goldberg TE, Weinberger DR. Auditory working memory and Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54(2): 159–165.
 - 74 Hill SK, Beers SR, Kmiec JA, Keshavan MS, Sweeney JA. Impairment of verbal memory and learning in antipsychotic-naïve patients with first-episode schizophrenia. *Schizophr Res* 2004; 68(2–3): 127–136.
 - 75 Bagner DM, Melinder MR, Barch DM. Language comprehension and working memory language comprehension and working memory deficits in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2003; 60(2–3): 299–309.
 - 76 Newcomer JW, Craft S, Fucetola R, Moldin SO, Selke G, Paras L, Miller R. Glucose-induced increase in memory performance in patients with schizophrenia. *Schizophr Bull* 1999; 25(2): 321–335.
 - 77 Glahn DC, Therman S, Manninen M, Huttunen M, Kaprio J, Lönnqvist J, Cannon TD. Spatial working memory as an endophenotype for schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2003; 53(7): 624–626.
 - 78 Conklin HM, Calkins ME, Anderson CW, Dinzeo TJ, Iacono WG. Recognition memory for faces in schizophrenia patients and their first-degree relatives. *Neuropsychologia* 2002; 40(13): 2314–2324.
 - 79 Perry W, Heaton RK, Potterat E, Roebuck T, Minassian A, Braff DL. Working memory in schizophrenia: transient “online” storage versus executive functioning. *Schizophr Bull* 2001; 27(1): 157–176.
 - 80 Pukrop R, Matuschek E, Ruhrmann S, Brockhaus-Dumke A, Tendolcar I, Bertsch A, Klosterkötter J. Dimensions of working memory dysfunction in schizophrenia. *Schizophr Res* 2003; 62(3): 259–268.
 - 81 Egeland J, Rund BR, Sundet K, Landrø NI, Asbjørnsen A, Lund A, Roness A, Stordal KI, Hugdahl K. Attention profile in schizophrenia compared with depression: differential effects of processing speed, selective attention and vigilance. *Acta Psychiatr Scand* 2003; 108(4): 276–284.
 - 82 Oltmanns TF. Selective attention in schizophrenic and manic psychoses: the effect of distraction on information processing. *J Abnorm Psychol* 1978; 87(2): 212–225.
 - 83 Carter CS, Mintun M, Nichols T, Cohen JD. Anterior cingulate gyrus dysfunction and selective attention deficits in schizophrenia: [¹⁵O]H₂O PET study during single-trial Stroop task performance. *Am J Psychiatry* 1997; 154(12): 1670–1675.
 - 84 Driesen NR, Leung HC, Calhoun VD, Constable RT, Gueorguieva R, Hoffman R, Skudlarski P, Goldman-Rakic PS, Krystal JH. Impairment of working memory maintenance and response in schizophrenia: functional magnetic resonance imaging evidence. *Biol Psychiatry* 2008; 64(12): 1026–1034.
 - 85 Manoach DS, Gollub RL, Benson ES, Searl MM, Goff DC, Halpern E, Saper CB, Rauch SL. Schizophrenic subjects show aberrant fMRI activation of dorsolateral prefrontal cortex and basal ganglia during working memory performance. *Biol Psychiatry* 2000; 48(2): 99–109.
 - 86 Van Snellenberg JX, Torres IJ, Thornton AE. Functional neuroimaging of working memory in schizophrenia: task performance as a moderating variable. *Neuropsychology* 2006; 20(5): 497–510.
 - 87 Callicott JH, Mattay VS, Verchinski BA, Marenco S, Egan MF, Weinberger DR. Complexity of prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia: more than up or down. *Am J Psychiatry* 2003; 160(12): 2209–2215.
 - 88 Krug A, Dietsche B, Zöllner R, Yüksel D, Nöthen MM, Forstner AJ, Rietschel M, Dannlowski U, Baune BT, Maier R, Witt SH, Kircher T. Polygenic risk for schizophrenia affects working memory and its neural correlates in healthy subjects. *Schizophr Res* 2018; 197: 315–320.
 - 89 Hoonakker M, Doignon-Camus N, Bonnefond A. Sustain-

- ing attention to simple visual tasks: a central deficit in schizophrenia? A systematic review. *Ann N Y Acad Sci* 2017; 1408(1): 32–45.
- 90 Braff DL. Information processing and attention dysfunctions in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1993; 19(2): 233–259.
 - 91 Cornblatt BA, Keilp JG. Impaired attention, genetics, and the pathophysiology of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1994; 20(1): 31–46.
 - 92 Orellana G, Slachevsky A. Executive functioning in schizophrenia. *Front Psychiatry* 2013; 4: 35.
 - 93 Keedy SK, Rosen C, Khine T, Rajarethinam R, Janicak PG, Sweeney JA. An fMRI study of visual attention and sensorimotor function before and after antipsychotic treatment in first-episode schizophrenia. *Psychiatry Res* 2009; 172(1): 16–23.
 - 94 Roiser JP, Wigton R, Kilner JM, Mendez MA, Hon N, Friston KJ, Joyce EM. Dysconnectivity in the frontoparietal attention network in schizophrenia. *Front Psychiatry* 2013; 4: 176.
 - 95 Cameron AM, Geffen GM, Kavanagh DJ, Wright MJ, McGrath JJ, Geffen LB. Event-related potential correlates of impaired visuospatial working memory in schizophrenia. *Psychophysiology* 2003; 40(5): 702–715.
 - 96 Gray BE, Hahn B, Robinson B, Harvey A, Leonard CJ, Luck SJ, Gold JM. Relationships between divided attention and working memory impairment in people with schizophrenia. *Schizophr Bull* 2014; 40(6): 1462–1471.
 - 97 Morris R, Griffiths O, Le Pelley ME, Weickert TW. Attention to irrelevant cues is related to positive symptoms in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2013; 39(3): 575–582.
 - 98 Menon V. Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model. *Trends Cogn Sci* 2011; 15(10): 483–506.
 - 99 Krishnadas R, Ryali S, Chen T, Uddin L, Supekar K, Palaniyappan L, Menon V. Resting state functional hyperconnectivity within a triple network model in paranoid schizophrenia. *Lancet* 2014; 383(S1): S65.
 - 100 Carbon M, Correll CU. Thinking and acting beyond the positive: the role of the cognitive and negative symptoms in schizophrenia. *CNS Spectr* 2014; 19 Suppl 1: 38–52; quiz 35–7, 53.
 - 101 Palaniyappan L, Liddle PF. Does the salience network play a cardinal role in psychosis? An emerging hypothesis of insular dysfunction. *J Psychiatry Neurosci* 2012; 37(1): 17–27.
 - 102 Mingoia G, Wagner G, Langbein K, Maitra R, Smesny S, Dietzek M, Burmeister HP, Reichenbach JR, Schlösser RG, Gaser C, Sauer H, Nenadic I. Default mode network activity in schizophrenia studied at resting state using probabilistic ICA. *Schizophr Res* 2012; 138(2–3): 143–149.
 - 103 Qin P, Liu Y, Shi J, Wang Y, Duncan N, Gong Q, Weng X, Northoff G. Dissociation between anterior and posterior cortical regions during self-specificity and familiarity: a combined fMRI-meta-analytic study. *Hum Brain Mapp* 2012; 33(1): 154–164.
 - 104 Washington SD, VanMeter JW. Anterior-posterior connectivity within the default mode network increases during maturation. *Int J Med Biol Front* 2015; 21: 207–218.
 - 105 Cohen JD, Servan-Schreiber D. A theory of dopamine function and its role in cognitive deficits in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1993; 19(1): 85–104.
 - 106 Hasan A, Strube W, Palm U, Wobrock T. Repetitive noninvasive brain stimulation to modulate cognitive functions in schizophrenia: A systematic review of primary and secondary outcomes. *Schizophr Bull* 2016; 42 Suppl 1(Suppl 1): S95–S109.
 - 107 Daskalakis ZJ, Farzan F, Barr MS, Maller JJ, Chen R, Fitzgerald PB. Long-interval cortical inhibition from the dorso-lateral prefrontal cortex: a TMS-EEG study. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33(12): 2860–2869.
 - 108 Schwippel T, Papazova I, Strube W, Fallgatter AJ, Hasan A, Plewnia C. Beneficial effects of anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) on spatial working memory in patients with schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 2018; 28(12): 1339–1350.
 - 109 Eichhammer P, Wiegand R, Kharraz A, Langguth B, Binder H, Hajak G. Cortical excitability in neuroleptic-naive first-episode schizophrenic patients. *Schizophr Res* 2004; 67(2–3): 253–259.