

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE
FACULTE DE MÉDECINE DE MARSEILLE
ECOLE DOCTORALE : Sciences de la Vie et de la Santé

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 7 Décembre 2015

Par Mme Catherine FAGET-AGIUS

Née le 22 Mai 1982, à Marseille (13)

**Etude des bases neurales structurales et fonctionnelles
des troubles cognitifs et de la qualité de vie dans la schizophrénie
par imagerie cérébrale multimodale**

Pour obtenir le grade de DOCTORAT d'AIX-MARSEILLE UNIVERSITÉ

SPÉCIALITÉ : NEUROSCIENCES

Membres du Jury de la Thèse :

Christophe LANÇON, Directeur, PU-PH, Marseille
Maxime GUYE, Co-Directeur, PU-PH, Marseille
Renaud JARDRI, Rapporteur, PU-PH, Lille
Jack Foucher, Rapporteur, MCU-PH, Strasbourg
Raphaël GAILLARD, PU-PH, Paris

Remerciements

Ce travail de thèse est l'aboutissement d'un travail d'équipe et de collaboration entre trois services dans lesquels je prends plaisir à travailler, le service universitaire de psychiatrie dirigé Professeur Lançon, le CEMEREM dirigé par le Professeur Guye et le laboratoire de santé publique et maladie chronique dirigé par le Professeur Auquier.

Mes remerciements s'adressent en premier lieu au Professeur Lançon à qui je tiens à exprimer ma profonde gratitude. C'est un immense honneur et bonheur de pouvoir travailler à vos côtés. Je vous remercie infiniment pour la confiance et le soutien précieux que vous m'apportez.

Je remercie le Professeur Maxime Guye et le Professeur Jean-Philippe Ranjeva pour m'avoir chaleureusement accueilli au sein du CEMEREM et pour avoir accepté d'encadrer mon travail de thèse. Je vous dois toutes mes connaissances sur l'IRM que vous m'avez transmises avec patience et pédagogie. Je considère comme une chance de pouvoir travailler avec des personnes expérimentées comme vous et vous remercie de me permettre de continuer cette collaboration.

Je remercie le Professeur Auquier pour avoir accepté d'accueillir mon travail de thèse dans son laboratoire. La justesse et la pertinence de vos remarques ont été d'une aide précieuse.

Je remercie chaleureusement le Docteur Laurent Boyer pour ses précieux conseils et son soutien. Ta disponibilité m'a été précieuse et les échanges que nous avons sont toujours formateurs et constructifs. J'ai beaucoup de plaisir et de chance de travailler avec toi.

Je remercie vivement le Professeur Eric Guedj pour sa disponibilité ainsi que pour la rigueur et la finesse de ses conseils. Je te suis reconnaissante de m'avoir transmis une réflexion scientifique à travers le compagnonnage que constituent tes relectures toujours précieuses des articles. Je suis ravie de pouvoir continuer à collaborer avec toi.

Je remercie le Professeur Jardri et le Docteur Foucher pour m'avoir fait l'honneur d'expertiser ce travail en acceptant d'en être rapporteurs. Je remercie également le Professeur Raphaël Gaillard de m'avoir fait l'honneur de siéger à mon jury de thèse.

Mes pensées vont également à Elisabeth Soulier avec qui j'ai partagé les moments les plus agréables de ces années de thèse. J'ai beaucoup apprécié ta bonne humeur, ton implication et ton professionnalisme. Les Mardi après midi (créneau de passation de l'IRM par les patients) étaient attendus avec impatience. Je tiens à te témoigner ma profonde amitié.

Je remercie également plus particulièrement Véronique Gimenez pour son accueil toujours chaleureux et nos petites conversations, Danielle Rousseau pour sa gentillesse et sa compréhension, Wafaa Zaaraoui pour ses encouragements, son écoute et ses conseils et Sylviane Confort-Gouny pour son accueil et son professionnalisme.

Je remercie toute l'équipe du CEMEREM / CRMBM et notamment Angèle et Natalina qui m'ont précédé dans la soutenance, Maxime, Ben et Soraya qui partagent le bureau avec moi, Adile, Manu, Jonathan, Grégoire, Arnaud, Virginie et Patrick pour leur gentillesse.

Je remercie toute l'équipe médicale et paramédicale du service de psychiatrie du Professeur Lançon pour m'offrir un cadre de travail agréable et pour avoir su s'adapter à mes courses entre mes activités cliniques et mes activités de recherche à travers plusieurs hôpitaux.

Je souhaite enfin dédier ce travail de thèse à mes parents, à mon oncle Louis, ma tante Arlette, ma grand-mère Catherine et mon grand-père Jérôme. Maman et Papa je vous serai éternellement reconnaissante pour tout le soutien indéfectible et le réconfort que vous m'apportez. C'est grâce à vous si j'en suis là.

Résumé:

« Etude des bases neurales structurales et fonctionnelles des troubles cognitifs et de la qualité de vie dans la schizophrénie par imagerie cérébrale multimodale »

Les troubles cognitifs et la qualité de vie (QV) ont été proposés comme des facteurs prédictifs du pronostic fonctionnel et de l'évolution de la schizophrénie.

L'objectif principal de ce travail de thèse est de caractériser par une approche multimodale d'imagerie les bases neurales structurales et fonctionnelles qui sous-tendent les troubles cognitifs et la QV dans la schizophrénie. L'objectif secondaire est de tester la valeur prédictive des troubles cognitifs et de la QV pour l'évolution et le fonctionnement dans la schizophrénie.

Nous avons d'abord exploré les profils d'activation cérébrale au cours d'une tâche de mémoire de travail entre des patients qui ont une courte durée d'évolution de la maladie et des patients qui ont une longue durée d'évolution de la maladie. Nous avons retrouvé une différence d'organisation fonctionnelle avec une hyper activation de certaines régions cérébrales chez les patients avec une longue durée d'évolution de la maladie comparativement aux patients avec une courte durée d'évolution de la maladie.

Nous avons ensuite étudié les bases neurales structurales de la QV dans la schizophrénie. Nous avons mis en évidence qu'une QV altérée était associée à des changements plus importants de la microstructure cérébrale dans des régions altérées par le processus pathologique de la schizophrénie.

Nous avons enfin étudié les réseaux cérébraux fonctionnels qui sous-tendent la QV dans la schizophrénie. Nous rapportons que des régions cérébrales impliquées dans la prise de décision, dans le traitement des informations à caractère émotionnel et dans les cognitions sociales sont également impliquées dans les différentes dimensions de la QV dans la schizophrénie.

D'une part nos travaux suggèrent qu'une réorganisation fonctionnelle dans le réseau cérébral impliqué dans la mémoire de travail joue un rôle compensateur lors de l'évolution de la schizophrénie permettant le maintien des performances cognitives. D'autre part, nos résultats laissent supposer que la QV serait l'expression précoce des anomalies cérébrales induites par les processus pathologiques de la schizophrénie et nous donnent donc des informations sur ce qui est mesuré par la QV. Nos travaux donnent des informations sur les bases neurales structurales et fonctionnelles qui font des troubles cognitifs et de la QV des facteurs pronostics de la schizophrénie.

Mots clés : schizophrénie, IRM fonctionnelle, mémoire de travail, durée de la maladie, qualité de vie, imagerie par transfert d'aimantation, SPECT, prise de décision, traitement des émotions, cognitions sociales

Abstract:

“Structural and functional neural basis of cognitive impairment and quality of life in schizophrenia: a multimodal neuroimaging study”

Cognitive impairment and quality of life (QoL) have been proposed as predictors of functional prognosis and evolution of schizophrenia.

We conducted a multimodal neuroimaging approach combining the study of working memory activation with fMRI, the study of microstructural abnormalities associated with impaired QoL using MTI and the study of the functional brain substrate of QoL using SPECT. We aimed to characterize structural and functional neural basis of cognitive impairment and QoL in schizophrenia. We secondarily aimed to test the predictive value of cognitive impairment and QOL for the evolution and functioning in schizophrenia.

First, we explored brain activation during a working memory task between patients with short disease duration and patients with long disease duration. We found a functional reorganization in patients with long schizophrenia duration having brain hyperactivations relative to short schizophrenia duration patients.

Secondly, we investigated and compared microstructural abnormalities in patients with preserved QoL and impaired QoL. We showed that patients with impaired QoL had more microstructural changes in brain regions affected by the disease process of schizophrenia.

Finally, we studied the neural substrate of QoL in schizophrenia. We reported that brain regions involved in cognitions, emotional information processing and social cognition underlie the different QoL dimensions in schizophrenia.

On the one hand, our findings suggest that a functional reorganization in the working memory neural network plays a compensatory role in the schizophrenia course allowing the maintenance of cognitive performances. On the other hand, our results suggest that QoL could be the early expression of brain abnormalities induced by the disease process of schizophrenia. All together, our studies improve the understanding of the predictive value of cognitive impairment and QOL in schizophrenia by showing their structural and functional neural basis.

Key words : schizophrenia, functional MRI, working memory, disease duration, quality of life, magnetization transfer ratio, SPECT, decision making, emotional processing, social cognition

Sommaire

Chapitre 1 : INTRODUCTION.....	1
1. Problématiques et Objectifs.....	1
1.1. Existe-t-il des différences de performance et de profil d'activation cérébrale pour une tâche de mémoire de travail entre des patients ayant une courte durée d'évolution de la maladie et des patients ayant une longue durée d'évolution de la maladie ?.....	2
1.2. Existe-t-il des différences neuronales entre des patients qui ont une QV préservée et des patients qui ont une QV altérée ?.....	3
1.3. Quels sont les réseaux cérébraux qui sous-tendent le concept de QV ?.....	3
2. La schizophrénie.....	3
2.1. L'étiologie de la schizophrénie: l'hypothèse neurodéveloppementale...4	
2.1.1. La vulnérabilité génétique.....	4
2.1.2. L'interaction gène-environnement.....	5
2.2. La neurobiologie de la schizophrénie.....	7
2.2.1. L'implication du système dopaminergique.....	7
2.2.2. Le rôle du système glutamatergique.....	9
2.2.3. Le rôle du système GABAergique.....	10
2.2.4. Physiopathologie de la schizophrénie.....	11
2.3. L'imagerie cérébrale de la schizophrénie :.....	12
2.3.1. Imagerie volumétrique par IRM.....	13
2.3.1.1. Principes physiques de l'IRM.....	13
2.3.1.2. Acquisition de l'IRM volumétrique.....	15
2.3.1.3. Résultats.....	16
2.3.2. Imagerie structurale par IRM.....	17
2.3.2.1. Principes physiques.....	18
2.3.2.2. Résultats.....	19
2.3.3. Imagerie fonctionnelle par SPECT.....	21
2.3.3.1. Principes physiques.....	21
2.3.3.2. Résultats.....	21
2.4. Symptômes schizophréniques.....	23
2.4.1. Dimension positive.....	23
2.4.2. Dimension négative.....	24
2.4.3. Dimension désorganisée.....	24
2.5. Diagnostic de la schizophrénie.....	25
2.5.1. Diagnostic selon la dixième édition de la Classification Internationale des Maladies (CIM 10).....	25
2.5.2. Diagnostic selon la cinquième édition du Diagnostic and Statistical Manual of mental disorder (DSM V).....	26
3. Les troubles cognitifs associés à la schizophrénie.....	27
3.1. Description clinique.....	28
3.1.1. Déficits attentionnels.....	28

3.1.2.	Déficits mnésiques.....	29
3.1.2.1.	Mémoire de travail.....	29
3.1.2.2.	Mémoire épisodique.....	31
3.1.3.	Déficits des fonctions exécutives.....	32
3.1.3.1.	Catégorisation.....	32
3.1.3.2.	Flexibilité cognitive.....	33
3.1.3.3.	Inhibition.....	34
3.1.3.4.	Organisation et planification.....	34
3.1.4.	Déficits de la vitesse de traitement de l'information.....	35
3.1.5.	Déficits du langage.....	35
3.1.6.	Déficits des cognitions sociales.....	36
3.2.	L'imagerie cérébrale des troubles cognitifs.....	37
3.2.1.	Principes physiques de l'IRM fonctionnelle d'activation.....	37
3.2.2.	Réseaux neuronaux impliqués dans les troubles cognitifs.....	38
3.2.2.1.	Focus sur la mémoire de travail.....	39
3.3.	Evolution des troubles cognitifs.....	41
3.4.	Implications fonctionnelles.....	42
4.	La qualité de vie dans la schizophrénie.....	44
4.1.	Les bases conceptuelles de la qualité de vie.....	44
4.2.	Construction de l'échelle de qualité de vie S-QoL.....	45
4.3.	Déterminants de la qualité de vie dans la schizophrénie.....	46
4.4.	Qualité de vie et rémission symptomatique et fonctionnelle dans la schizophrénie.....	48
4.5.	Les limites du concept de qualité de vie.....	49
Chapitre 2 : PARTIE EXPERIMENTALE.....		51
1. Etude par IRM structurale et fonctionnelle du système de la mémoire de travail durant les dix premières années d'évolution de la schizophrénie.....		51
1.1.	Résumé de l'étude.....	51
1.2.	Etude 1 : Structural and functional reorganization of working memory system during the first decade in schizophrenia. A cross-sectional study. <i>Schizophr Res</i> , 2013; 151(1-3):48-60.....	52
1.3.	Conclusion de l'étude.....	65
2. Etude par IRM pondérée en transfert d'aimantation (MTI) du substratum neuronal de la QV chez des patients atteints de schizophrénie.....		66
2.1.	Résumé de l'étude.....	66
2.2.	Etude 2: Neural substrate of quality of life in patients with schizophrenia: a magnetisation transfer imaging study. <i>Scientific Reports</i> . 2015. (Under review).....	67
2.3.	Conclusion de l'étude.....	95

3. Etude par une analyse multidimensionnelle en SPECT des réseaux neuronaux fonctionnels impliqués dans la QV chez des patients atteints de schizophrénie.....	95
3.1. Résumé de l'étude.....	96
3.2. Etude 3 : Functional brain substrate of quality of life in patients with schizophrenia: a brain SPECT multidimensional analysis. <i>Psychiatry Research Neuroimaging</i> . 2015.(Under review).....	97
3.3. Conclusion de l'étude.....	130
 Chapitre 3: DISCUSSION GENERALE.....	131
1. Neuroplasticité et troubles cognitifs dans la schizophrénie.....	132
2. Modifications cérébrales qui sous-tendent une QV altérée dans la schizophrénie.....	134
3. Réseaux neuronaux fonctionnels impliqués dans la QV.....	135
4. Validité des troubles cognitifs et de la QV comme facteurs prédictifs de l'évolution et du fonctionnement dans la schizophrénie.....	138
5. Perspectives de recherche.....	141
 Bibliographie.....	143

Chapitre 1 : INTRODUCTION

1. Problématiques et Objectifs

La schizophrénie est une pathologie psychiatrique dont l'expression clinique est hétérogène. Les symptômes positifs, négatifs et de désorganisation, bien que constituant toujours la base du diagnostic de schizophrénie, ne sont plus la seule cible de la prise en charge thérapeutique. En effet, parmi les recommandations de la Haute Autorité de Santé concernant la prise en charge de la schizophrénie un des objectifs est de préserver les capacités cognitives et les capacités d'adaptation pour contribuer à l'autonomie et à la qualité de vie (Haute Autorité de Santé, 2007). Les performances cognitives sont altérées de manière globale dans la schizophrénie et ce avant même l'apparition des premiers symptômes psychotiques. Cette altération est constamment présente avec une certaine stabilité malgré la chronicisation de la maladie. De plus, ce déficit cognitif global est responsable bien plus que les symptômes psychotiques d'incapacités fonctionnelles importantes et persistantes et a été proposé comme un facteur du pronostic fonctionnel (Bowie et al., 2008). La qualité de vie (QV), dont l'évaluation et l'amélioration est aussi une cible de la prise en charge thérapeutique de la schizophrénie, a également été associée à la rémission fonctionnelle. Des niveaux élevés de QV ont été associés à de bons niveaux de fonctionnement (Boyer et al., 2013b) (Haro et al., 2014). En outre, la QV semble pouvoir être proposée comme une mesure prédictive de la tendance évolutive de la schizophrénie, puisqu'il a été démontré une valeur prédictive de la QV sur la rémission symptomatique et sur la rechute (Boyer et al., 2013a). Les troubles cognitifs et la QV sont donc des facteurs importants pour appréhender l'évolution de la schizophrénie et le handicap fonctionnel qui en découle. Cependant les mécanismes neuronaux qui font des troubles cognitifs et de la QV des facteurs prédictifs de l'évolution et du fonctionnement dans la schizophrénie demeurent encore inconnus.

Ce travail de thèse a pour objectif principal de caractériser par une approche multimodale d'imagerie les bases neurales structurales et fonctionnelles qui sous-tendent les troubles

cognitifs et la QV dans la schizophrénie. L'objectif secondaire est de tester la valeur prédictive des troubles cognitifs et de la QV pour l'évolution et le fonctionnement dans la schizophrénie.

Pour cela, nous avons déterminé trois problématiques de recherche auxquelles nous nous efforcerons de répondre :

1/ Existe-t-il des différences de performance cognitive et de profil d'activation cérébrale pour une tâche de mémoire de travail entre des patients ayant une courte durée d'évolution de la maladie et des patients ayant une longue durée d'évolution de la maladie ?

2/ Existe-t-il des différences structurales entre des patients qui ont une QV préservée et des patients qui ont une QV altérée ?

3/ Quels sont les réseaux cérébraux qui sous-tendent le concept de QV ?

1.1. Existe-t-il des différences de performance et de profil d'activation cérébrale pour une tâche de mémoire de travail entre des patients ayant une courte durée d'évolution de la maladie et des patients ayant une longue durée d'évolution de la maladie ?

Nous avons choisi d'explorer les troubles cognitifs à travers la mémoire de travail car la mémoire de travail est une fonction cognitive complexe qui met en jeu en plus des processus mnésiques, des processus attentionnels et des capacités d'inhibition. De plus, les altérations de la mémoire de travail sont fréquentes (Goldman-Rakic, 1994), présentes dès le début de la maladie (Lee and Park, 2005) et persistantes de manière stable (Honey et al., 2002) tout au long de l'évolution de la maladie (Jahshan et al., 2010).

Nous avons exploré les profils d'activation cérébrale au cours d'une tâche de mémoire de travail entre des patients qui ont une courte durée d'évolution de la maladie et des patients qui ont une longue durée d'évolution de la maladie (**étude 1**) (Faget-Agius et al., 2013a).

1.2.Existe-t-il des différences neuronales entre des patients qui ont une QV préservée et des patients qui ont une QV altérée ?

Afin de mieux comprendre ce qui est mesuré par la QV, nous avons cherché à savoir si des altérations de la microstructure cérébrale pouvaient être corrélées à la QV. Nous avons utilisé l'imagerie par transfert d'aimantation (MTI) car c'est une technique sensible aux altérations de la microstructure cérébrale qu'elle met en évidence avant les modifications morphométriques. Nous avons choisi d'appréhender la QV grâce à la S-QoL 18 de manière dichotomique en nous intéressant à un groupe de patients ayant une QV préservée et à un groupe de patients ayant une QV altérée pour explorer une éventuelle différence microstructurale entre ces deux profils de QV (**étude 2**) (Faget-Agius et al., 2015b)

1.3.Quels sont les réseaux cérébraux qui sous-tendent le concept de QV ?

Nous voulions également étudier les réseaux cérébraux fonctionnels qui pouvaient être corrélées à la QV. Nous avons utilisé une approche dimensionnelle en explorant en SPECT les réseaux cérébraux activés par chaque dimension de la S-QoL 18 (**étude 3**) (Faget-Agius et al., 2015a).

2. La schizophrénie

Le mot « schizophrénie » (du grec *σχίζειν* ou *skhizein* qui signifie scission, et *φρήν* ou *phren* qui signifie esprit) a été proposé par Eugène Bleuler en 1911 (Bleuler, 1911) pour succéder au terme de « démence précoce » créé précédemment par Emil Kraepelin (Kraepelin, 1913). La schizophrénie est une maladie psychiatrique fréquente et ubiquitaire appartenant au groupe des psychoses. Sa prévalence varie entre 0.7 et 1 % (McGrath et al., 2008) et son incidence annuelle est estimée à 1‰ (Saoud and Amato, 2006).

La pathologie débute à la frontière entre la fin de l'adolescence et le début du jeune âge adulte. Les symptômes de la schizophrénie sont multiples et vont s'exprimer par une modification du comportement de la personne par rapport à son état antérieur.

Le cours évolutif de la maladie est variable. Alors que certaines personnes n'expérimentent qu'un seul épisode aigu de décompensation psychotique, la plupart des personnes souffrant de schizophrénie expérimentent une évolution chronique avec plusieurs épisodes psychotiques aigus entrecoupés de période de rémission (Robinson et al., 1999).

La schizophrénie est une pathologie qui génère un handicap conduisant à des restrictions dans de nombreux domaines de la vie quotidienne (Alptekin et al., 2005).

2.1.L'étiologie de la schizophrénie : l'hypothèse neurodéveloppementale

L'hypothèse neurodéveloppementale a été formulée il y a plus de 25 ans par Murray et Lewis (Murray and Lewis, 1987). Cette hypothèse est l'étiologie prédominante de la schizophrénie. Selon l'hypothèse neurodéveloppementale, la schizophrénie est l'expression clinique (phénotype) d'anomalies du développement du système nerveux central survenues bien avant les premiers symptômes de la maladie. Mais ces anomalies ne suffisent pas pour exprimer un phénotype pathologique. C'est l'interaction gène-environnement qui va être responsable des premiers symptômes de schizophrénie (Rapoport et al., 2005).

2.1.1. La vulnérabilité génétique

Une forte héritabilité a été mise en évidence dans la schizophrénie (Sullivan et al., 2003). Le taux de concordance pour la schizophrénie pour les jumeaux monozygotes est plus élevé que celui pour les jumeaux dizygotes de même sexe (Meltzer, 2000) (Sullivan et al., 2003). De plus, des anomalies morphologiques identiques sont retrouvées chez les jumeaux monozygotes discordants pour la schizophrénie (Styner et al., 2005). Ces données vont dans le sens d'une héritabilité cortico-sous corticale qui varie en fonction des régions et en fonction du temps (Lenroot and Giedd, 2008).

Les études en imagerie cérébrale des sujets à haut risque de schizophrénie du fait d'un apparenté atteint apportent également des informations sur la vulnérabilité génétique. Ces études montrent des modifications cérébrales morphométriques similaires entre les apparentés

sains et les sujets atteints de schizophrénie (Boos et al., 2007). Ces modifications cérébrales tendraient à disparaître au début du jeune âge adulte chez les apparentés sains et s'aggravaient chez les sujets atteints (Mattai et al., 2011).

Enfin, les études de gènes candidats dans la schizophrénie ont mis en évidence des gènes normalement impliqués dans le neurodéveloppement et dans l'élaboration de schémas neuronaux. Des mutations du gène Notch 4, impliqué dans la croissance, la différenciation et la migration des cellules nerveuses, ont été mises en évidence chez les patients atteints de schizophrénie (Wassink et al., 2003). Un autre gène est impliqué dans la schizophrénie : le gène du BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor). Plusieurs variants du gène du BDNF peuvent conférer une susceptibilité à la schizophrénie et pourraient influencer la morphologie cérébrale des patients atteints de schizophrénie (Jonsson et al., 2006). D'autres gènes sont suspectés comme gènes candidats dans la schizophrénie et sont impliqués dans le développement cérébral (gène de la dysbindin, le gène RGS 4 (Regulator of G protein Signaling 4), le gène NRG 1 (neureglin 1) le gène COMT).

La vulnérabilité génétique est fortement présente dans la schizophrénie. Les modifications sous tendues par la génétique ont des formes multiples et variées et s'expriment à différents stades du développement cérébral et dans différentes régions cérébrales (Rapoport et al., 2005). Cependant, la vulnérabilité génétique ne suffit pas pour exprimer le phénotype pathologique de schizophrénie. Il faut une interaction gènes-environnements.

2.1.2. L'interaction gène-environnement

Les facteurs environnementaux qui interagissent avec les gènes pour précipiter l'entrée dans la maladie peuvent être séparés en facteurs pré et périnataux et en facteurs de vie pré morbides.

Parmi les facteurs pré et périnataux, on retrouve les infections in utéro telles que la rubéole, la toxoplasmose et l'herpès virus (Brown and Derkits, 2010). La toxoplasmose a été très fréquemment associée au développement ultérieur d'une schizophrénie (Pedersen et al., 2011). De même, l'exposition in utero à la famine prédisposerait à un risque accru de schizophrénie (Xu et al., 2009).

En ce qui concerne les facteurs périnataux, de nombreuses études montrent un lien entre les complications obstétricales et la schizophrénie (Rapoport et al., 2005). Un petit poids de

naissance a également été associé à un risque accru de schizophrénie (Johnson and Marlow, 2011).

Parmi les facteurs de vie pré morbide, on retrouve l'environnement urbain. Plusieurs études ont ainsi montré que l'urbanisation est un facteur de risque de schizophrénie (van Os et al., 2010) (Zammit et al., 2010). Les traumatismes de l'enfance (physiques, sexuels, négligences) sont aussi considérés comme des facteurs de vie pré morbide qui augmentent le risque de développer une schizophrénie (Arseneault et al., 2011) (Salum et al., 2010).

L'interaction gène-environnement résulte du fait que des mécanismes biologiques sont modifiés par le contexte environnemental et vont modifier la prolifération, la migration, la différenciation des neurones ainsi que la mise en place des connectivités cérébrales. Ces paramètres étant déjà soumis à des altérations génétiques ; ces deux types d'altération aboutissent à un phénotype pathologique de schizophrénie (Figure 1).

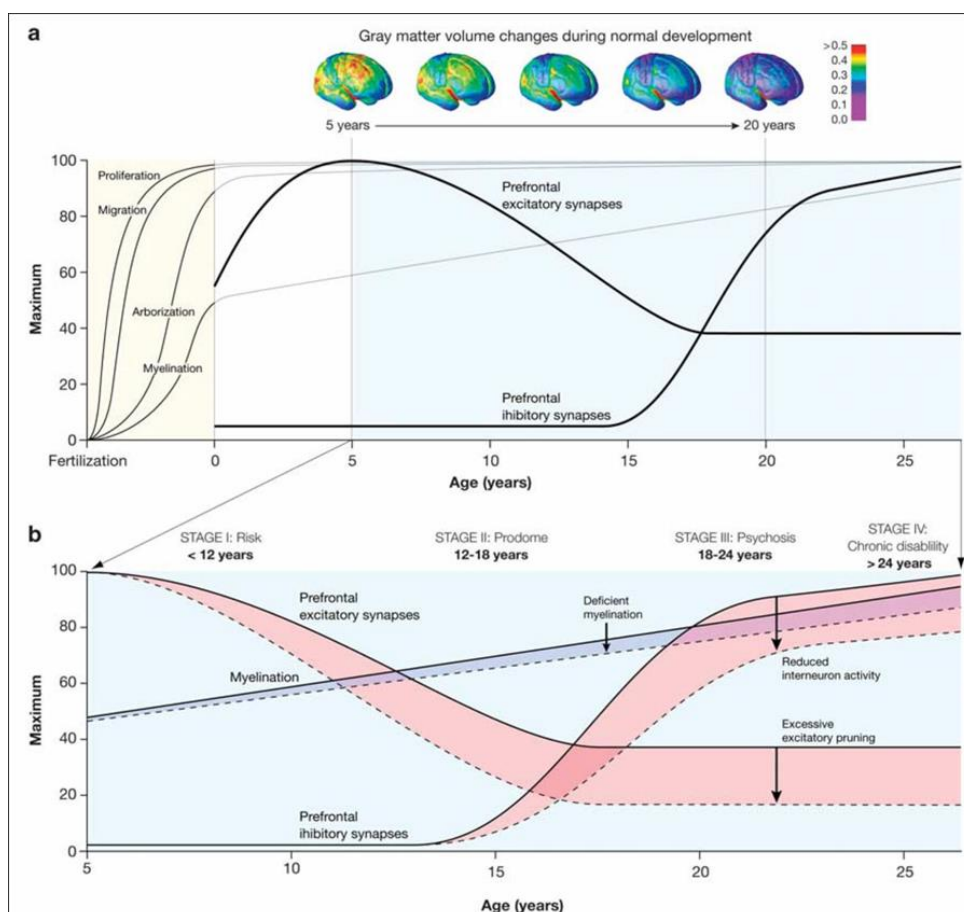


Figure 1 : Interaction gènes-environnement dans le cadre de l'hypothèse neurodéveloppementale de la schizophrénie (Rapoport, 2012).

L'interaction gène-environnement modèle le cerveau tout au long de la vie. Ce modelage est à l'origine de l'expression de la maladie, mais aussi probablement de son évolution et de son pronostic.

2.2. La neurobiologie de la schizophrénie

2.2.1. L'implication du système dopaminergique

L'hypothèse d'une origine dopaminergique de la schizophrénie a été formulée après la mise en évidence de l'effet des antipsychotiques typiques sur le turn over de la dopamine. Selon cette hypothèse, la schizophrénie est due à une modification de l'équilibre dopaminergique avec une hypodopaminergie mésocorticale générant des symptômes négatifs et une hyperdopaminergie mésolimbique à l'origine des symptômes positifs (Weinberger, 1987) (Figure 2).

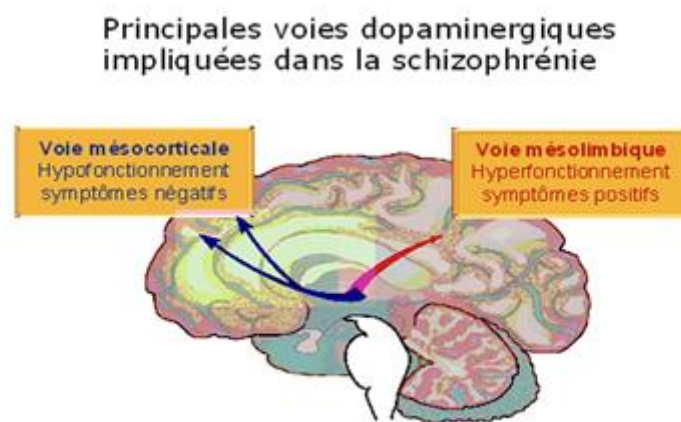


Figure 2. L'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie

L'hypothèse initiale de l'hyperdopaminergie sous corticale a été complétée pour devenir l'hypothèse de la dysrégulation de la transmission dopaminergique sous corticale, synthétisée par le modèle de GRACE (Grace, 1991).

Le modèle de GRACE propose que la libération sous corticale de dopamine se fait selon deux modes distincts :

- le mode tonique : la libération de dopamine sous corticale est sous l'influence des projections glutamatergiques corticales sur les neurones dopaminergiques mésencéphaliques. C'est donc l'activité des afférences glutamatergiques qui détermine la concentration basale de dopamine dans la fente synaptique striatale, ainsi que la densité des récepteurs dopaminergiques pré et post synaptiques.
- Le mode phasique : la dopamine est alors libérée de manière transitoire en réponse à des stimuli environnementaux. Il n'y a que peu ou pas d'influence sur la densité des récepteurs dopaminergiques.

Dans la schizophrénie, les projections glutamatergiques du cortex préfrontal sur les neurones dopaminergiques du striatum sont hypoactives. Il en résulte une moindre libération tonique de dopamine dans la fente synaptique avec pour conséquence une up régulation des récepteurs post synaptiques. De plus, la moindre stimulation des autorécepteurs augmente la synthèse de dopamine. En réponse à un stimulus environnemental, la stimulation phasique des neurones dopaminergiques déclenche une libération exagérée de dopamine dont les effets vont être amplifiés du fait de l'up régulation des récepteurs post synaptiques (Figure 3).

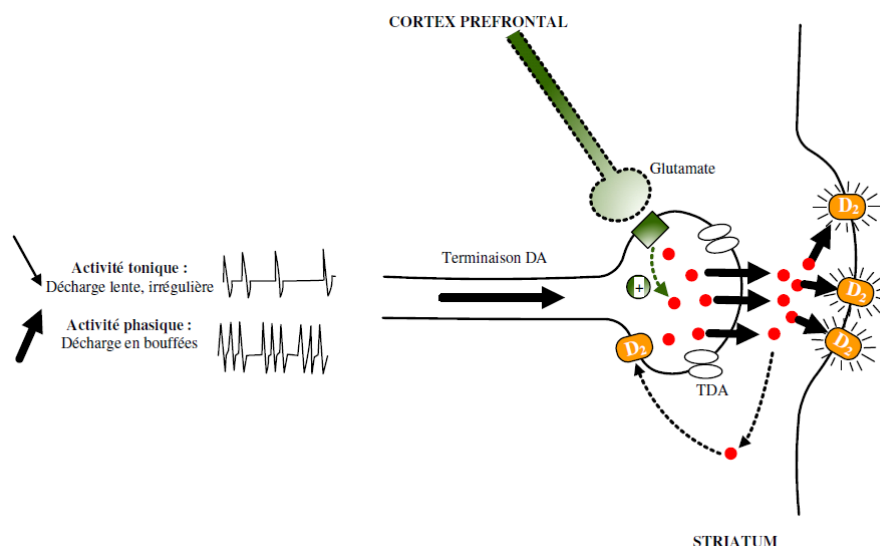


Figure 3. Représentation de l'altération de la libération tonique et phasique de Dopamine chez les patients souffrant de schizophrénie.

Ce modèle met en évidence l'implication du glutamate dans la régulation de la transmission dopaminergique. Une implication plus directe du glutamate dans la schizophrénie a également été démontrée (Olney et al., 1999).

2.2.2. Le rôle du système glutamatergique

L'hypothèse formulée est une hypoglutamatergie ou un hypofonctionnement des récepteurs NMDA du glutamate (Olney et al., 1999) (Marek et al., 2010).

Deux régions cérébrales, le cortex préfrontal et l'hippocampe, sont fréquemment associées à une hypoglutamatergie dans la schizophrénie. On retrouve notamment une augmentation de la concentration d'un antagoniste glutamatergique, le N-acétyl-aspartyl glutamate (NAAG) au niveau de l'hippocampe (Ghose et al., 2009) (Tsai et al., 1995) et une diminution de l'activité enzymatique de la N-acetylated-alpha-linked acidic dipeptidase (NAALADase) au niveau de l'hippocampe et du cortex préfrontal (Honey et al., 2003).

Un modèle a été proposé par CARLSSON pour expliquer l'hypoglutamatergie dans la schizophrénie. Il se base sur les interactions entre le glutamate et la dopamine. Il existe une boucle de rétro-contrôle qui "filtre" les informations sensorielles transmises par le thalamus au cortex cérébral pour ne laisser passer que les informations pertinentes. Cette boucle est constituée de neurones cortico-striataux (glutamatergiques et excitateurs), de neurones striato-thalamiques (GABAergiques et inhibiteurs) et de neurones thalamo-corticaux (glutamatergiques et excitateurs). Les neurones dopaminergiques méso-striataux ont des effets inhibiteurs sur les neurones striato-thalamiques, de telle sorte qu'ils "ouvrent le filtre" des informations sensorielles qui parviennent au cortex cérébral. Les neurones corticaux exercent par ailleurs un double contrôle sur les neurones monoaminergiques du tronc cérébral. L'un est direct et excitateur ; l'autre est indirect et inhibiteur, passant par des interneurons GABAergiques, et il est normalement plus puissant que le premier. L'équilibre entre les deux est régulé par la boucle de rétro-contrôle cortico-striato-thalamique.

Dans la schizophrénie, la défaillance de la transmission glutamatergique cortico-striatale ouvre le filtre des informations sensorielles et induit une hyperactivité des voies monoaminergiques ascendantes (dopaminergiques) (Carlsson and Carlsson, 1990) (Figure 4).

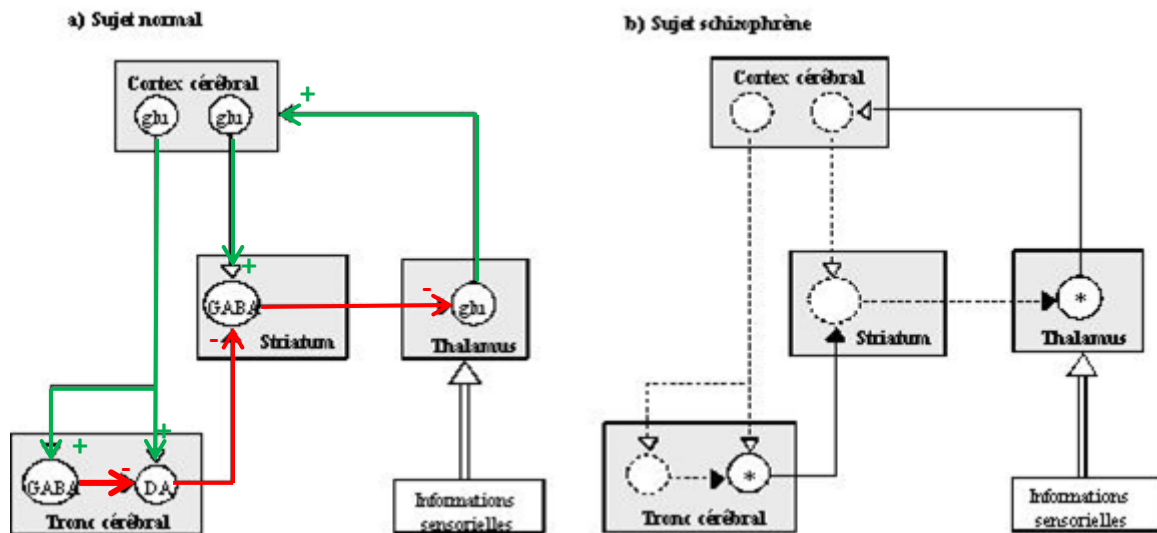


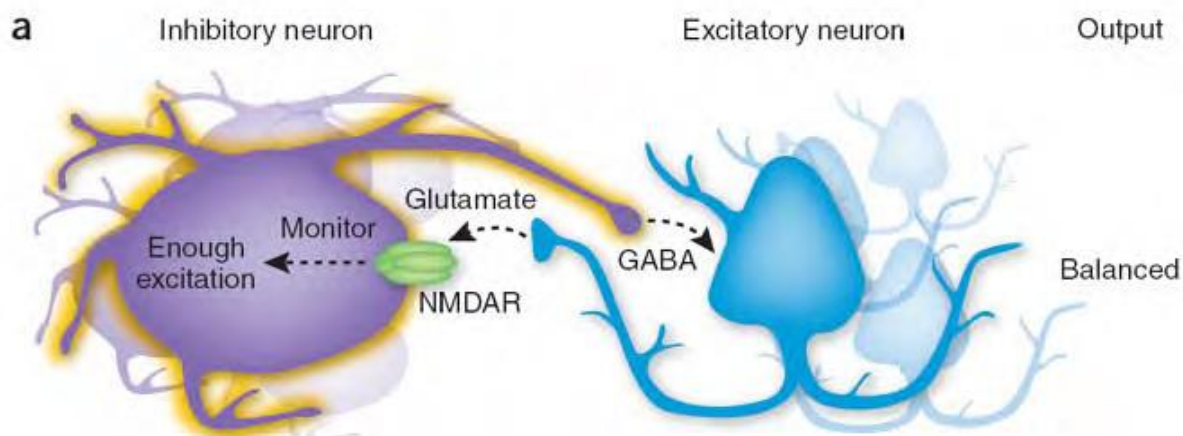
Figure 4 : Modèle glutamatergique dans la schizophrénie.

Le GABA, acide aminé inhibiteur semble également jouer un rôle dans la neurobiologie de la schizophrénie.

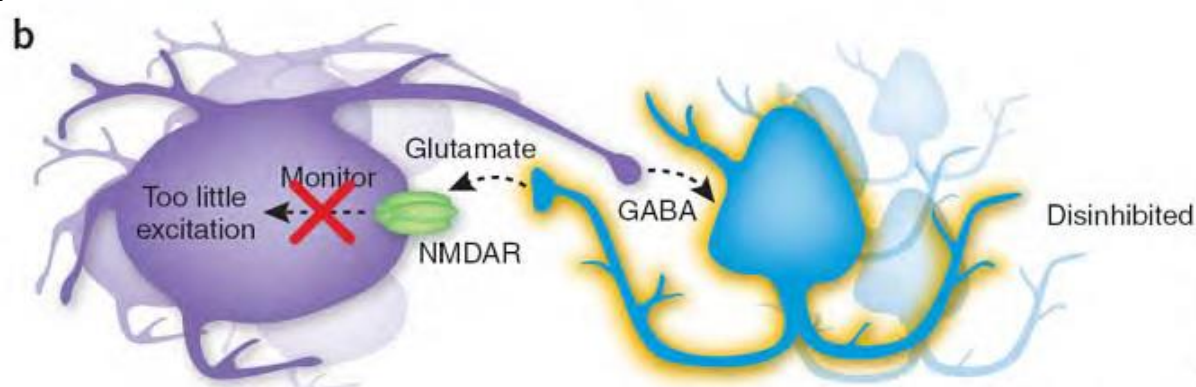
2.2.3. Le rôle du système GABAergique

L'hypothèse GABAergique proposée est celle d'une diminution de l'activité inhibitrice GABAergique (Wassef et al., 2003). Cette baisse de l'activité du GABA pourrait être étroitement liée à l'hypoglutamatergie. Dans la schizophrénie, une diminution de la signalisation des récepteurs NMDA perturbe la fonction de contrôle. En effet, Le neurone GABAergique n'est pas excité par le neurone Glutamatergique. Il en résulte donc une baisse de l'effet inhibiteur des neurones GABAergiques sur les neurones Glutamatergiques et un déséquilibre de la balance GABA/ Glutamate (balance inhibition/excitation) (Gordon, 2010) (Figure 5).

Sujets sains



Schizophrénie



Kim Caesar

Figure 5 : Modèle d'une hypoGABAergie

Le déséquilibre de ces 4 neurotransmetteurs est impliqué dans la physiopathologie de la schizophrénie.

2.2.4. Physiopathologie de la schizophrénie

Les systèmes glutamatergiques et dopaminergiques sont fortement corrélés dans la physiopathologie de la schizophrénie. Les perturbations du système dopaminergique, initialement décrites, seraient dues à un défaut de signalisation du système glutamatergique sur le système dopaminergique.

Ainsi, pour les symptômes positifs de la schizophrénie, la voie glutamatergique descendante est moins active. Il en résulte une moindre stimulation des interneurons inhibiteurs GABAergiques, ayant pour conséquence une désinhibition de la voie dopaminergique mésolimbique.

Pour les symptômes négatifs de la schizophrénie, la voie glutamatergique descendante, qui stimule directement les neurones dopaminergiques mésencéphaliques, est moins active. Il en

résulte un déficit de la libération de la dopamine au niveau de la voie mésocorticale (Figure 6).

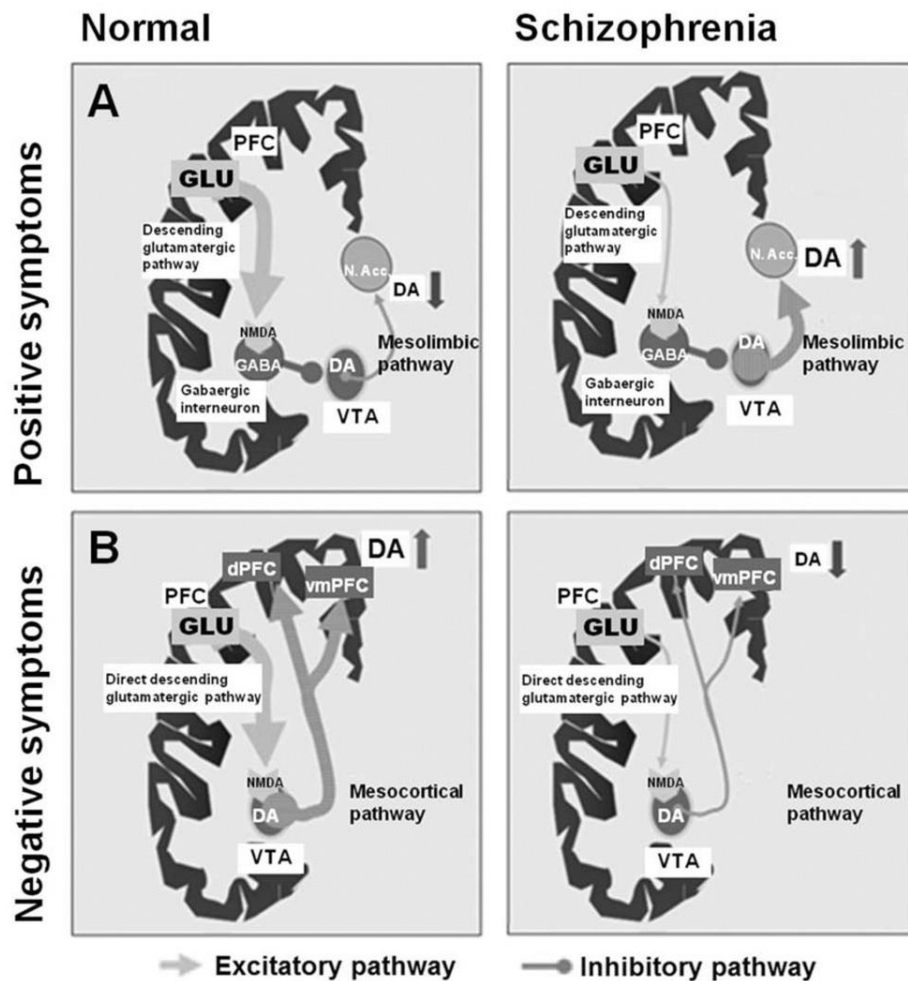


Figure 6 : Physiopathologie de la schizophrénie (Menniti et al., 2013)

La schizophrénie est donc une pathologie cortico-sous corticale qui implique le système dopaminergique, le système glutamatergique et les interneurons inhibiteurs GABAergiques. La mise en évidence d'un substratum neurobiologique à l'origine de la schizophrénie a poussé la recherche à s'intéresser aux modifications cérébrales présentes dans la schizophrénie grâce à des techniques d'imagerie cérébrales de plus en plus développées. L'imagerie permet d'une part l'intégration de toutes les théories moléculaires in vivo et d'autre part d'étudier les désordres anatomo-fonctionnels à différentes échelles spatiales des systèmes neuraux.

2.3.L'imagerie cérébrale de la schizophrénie

Ce n'est qu'à partir des années 70 que l'imagerie cérébrale a été utilisée pour explorer la schizophrénie. Parmi les différentes techniques d'imagerie cérébrale disponibles, l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) cérébrale est la technique qui a la meilleure résolution spatiale et permet ainsi de bien étudier la morphologie et la structure cérébrale.

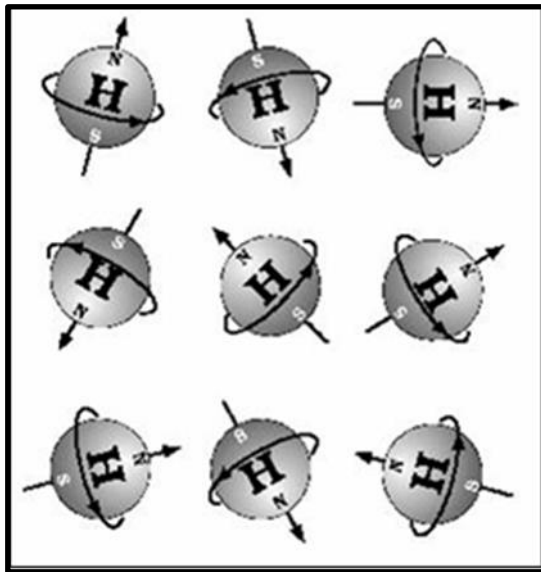
2.3.1. Imagerie anatomique par IRM

2.3.1.1. Principes physiques de l'IRM

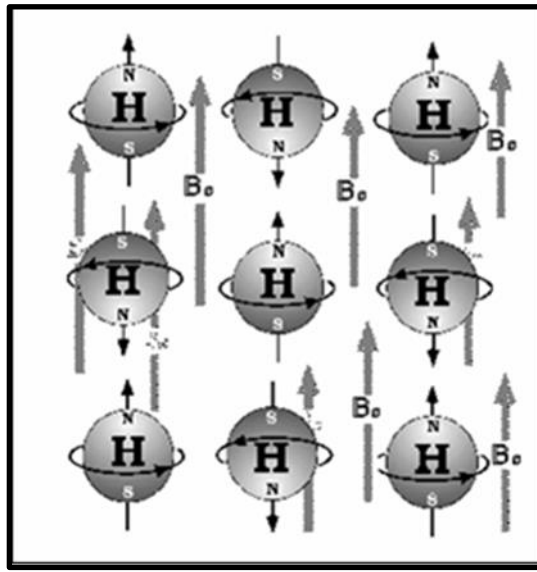
La technologie de l'IRM repose sur l'utilisation des propriétés magnétiques des noyaux atomiques, principalement les protons de l'atome d'Hydrogène (^1H) de l'eau. L'eau constituant 70 % du corps humain, le proton ^1H est naturellement abondant et très sensible en Résonance Magnétique Nucléaire (RMN). Le cerveau est lui composé de 75 % d'eau.

A l'état d'équilibre, les protons tournent sur eux-mêmes sans avoir d'orientation précise.

Soumis à un champ électromagnétique externe B_0 , tous les protons vont s'orienter dans la même direction et créer un vecteur d'aimantation M_0 orienté dans la direction de B_0 : c'est ***l'aimantation macroscopique*** (Figure 7). Les spins (vecteurs qui représentent l'axe de rotation du proton), polarisés, s'orientent dans la direction du champ, mais pas forcément dans le même sens : la proportion de spins dans le même sens que B_0 est supérieure à celle des spins orientés dans le sens contraire (antiparallèle) : c'est la ***statistique de Boltzmann*** (Figure 8).



Protons d'hydrogène à l'état d'équilibre



Protons d'hydrogène soumis à un champ magnétique externe fixe et élevé B_0

Figure 7. Aimantation macroscopique

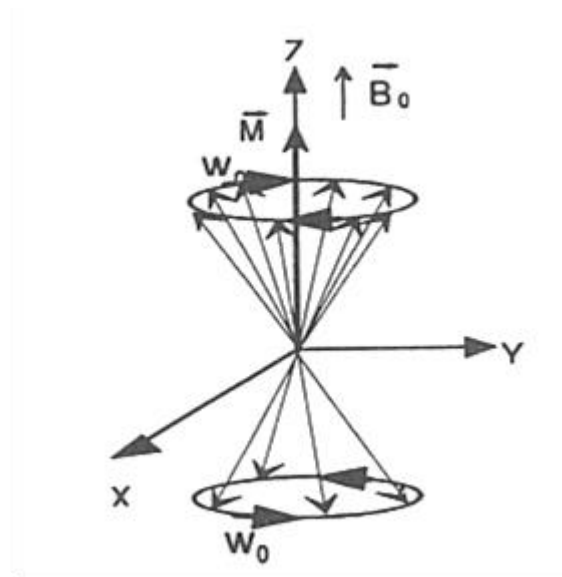


Figure 8. Statistique de Boltzmann

Une onde de radiofréquence (RF) (de la même fréquence que celle de LARMOR), constitue un apport d'énergie et permet la mise en **résonance**. La résonance correspond à la phase d'excitation du système, où le vecteur M_0 résultant de l'aimantation tissulaire bascule et

gène une diminution de l'aimantation longitudinale et l'apparition d'une aimantation transversale (Figure 9). A l'arrêt de la radiofréquence, les protons retournent à leur état d'équilibre en restituant l'énergie sous la forme d'un signal RF (sinusoïde amortie) recueilli par une antenne dans le plan : c'est le phénomène de **relaxation** (Figure 10) qui va dépendre de la composition des différents tissus. Ces signaux RF sont enregistrés et transformés en images en 2 ou 3 dimensions créées grâce à des outils mathématiques puissants. Ce principe de base de l'IRM est exploité pour permettre le développement de plusieurs acquisitions.

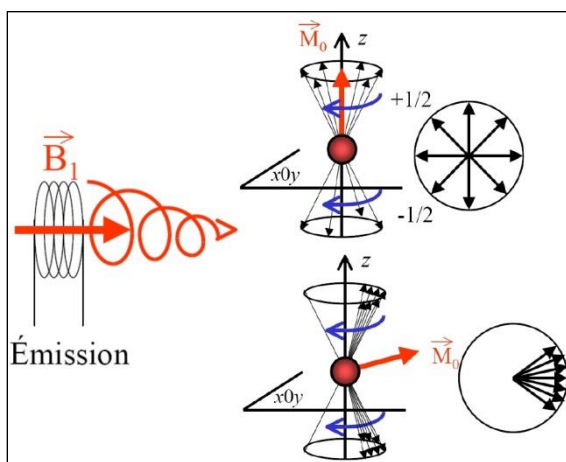


Figure 9. La résonance magnétique

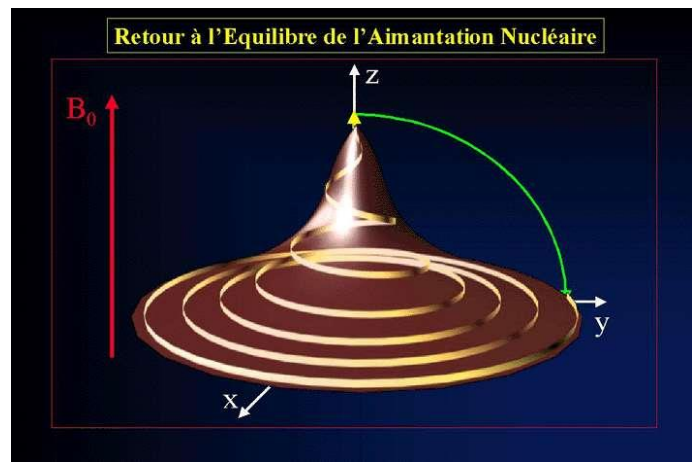


Figure 10. La relaxation

2.3.1.2. Acquisition de l'IRM volumétrique

L'**IRM volumétrique** repose sur les principes physiques énoncés dans le paragraphe précédent. Elle identifie les structures anatomiques cérébrales, et visualise des processus pathologiques (œdème, nécrose, gliose...) grâce à des séquences avec différentes pondérations (par ex : T_1 , T_2 , diffusion...). Elle permet également de mesurer l'épaisseur corticale ou des structures sous corticales grâce à la **Voxel Based Morphometry (VBM)**. La VBM est une technique automatisée qui analyse le cerveau entier sans a priori de région d'intérêt (Ashburner and Friston, 2000). Les images obtenues lors de la séquence d'IRM volumétrique subissent une segmentation puis une normalisation spatiale dans un espace commun stéréotaxique (Atlas de Talairach) (Talairach and Tournoux, 1998) afin que chaque

voxel (plus petit élément de volume) corresponde à la même région volumétrique chez tous les sujets. Une comparaison statistique voxel par voxel des concentrations locales de substance grise ou blanche de l'ensemble du cerveau est alors effectuée pour déterminer des différences entre des groupes préétablis (Ashburner and Friston, 2000). A cette méthode a été appliquée l'**Activation Likelihood Estimation (ALE)**. L'ALE met en commun dans l'espace stéréotaxique les coordonnées 3D des voxels activés retrouvés dans chaque étude, puis modélise chaque coordonnée sous la forme d'une distribution Gaussienne afin de fournir la probabilité d'un évènement déterminé pour chaque voxel du cerveau sous la forme de cartes statistiques (Mosteller and Colditz, 1996). Couplée au VBM, l'ALE a été utilisée pour les méta-analyses portant sur les modifications volumétriques retrouvées dans la schizophrénie.

2.3.1.3. Résultats

Une des premières méta-analyses rapporte une diminution de la densité de la substance grise chez les patients atteints de schizophrénie en comparaison à des sujets sains au niveau du gyrus frontal moyen, du gyrus cingulaire antérieur, du gyrus para hippocampique, du thalamus, du cortex insulaire bilatéral et du gyrus post central (Glahn et al., 2008). L'équipe d'Ellison-Wright retrouve une diminution de la substance grise dans un réseau strictement fronto temporo insulaire incluant le gyrus frontal inférieur et moyen, le gyrus cingulaire antérieur, le gyrus temporal fusiforme, le gyrus temporal moyen et supérieur, l'insula bilatérale, l'amygdale et l'hippocampe (Ellison-Wright et al., 2008). Les patients qui présentent un premier épisode de schizophrénie présentent une diminution du volume de la substance grise au niveau de la tête du noyau caudé de manière bilatérale, non retrouvée chez les patients qui présentent une schizophrénie évoluant de manière chronique. De plus il existe entre ces deux groupes de patients un pattern commun d'altération du volume de la substance grise plus marqué et étendu au niveau fronto temporal chez les patients qui présentent une schizophrénie d'évolution chronique suggérant une progression des modifications volumétriques corticales avec l'évolution de la schizophrénie (Ellison-Wright et al., 2008). Il a également été mis en évidence une diminution du volume de la substance grise au niveau du cingulum antérieur, de l'amygdale et de l'insula chez les sujets présentant un haut risque de schizophrénie. L'entrée dans la schizophrénie est marquée par une accentuation de la diminution du volume de la substance grise dans les mêmes régions retrouvées atteintes chez les sujets à haut risque (Chan et al., 2011). Les auteurs de cette méta-analyse concluent que

des anomalies volumétriques du cingulum et de l'insula pourraient constituer une prédisposition à la schizophrénie (Chan et al., 2011). Enfin une dernière méta-analyse retrouve une diminution du volume de la substance grise dans les mêmes régions précédemment décrites mais montre de manière intéressante que les patients avec un pronostic péjoratif ont des anomalies de la substance grise dans un réseau cérébral plus étendu (Bora et al., 2012).

A contrario, une augmentation du volume de la substance grise a été démontrée au niveau du putamen bilatéral (Ellison-Wright et al., 2008), de la tête du noyau caudé (Glahn et al., 2008) et du gyrus post central (Chan et al., 2011) chez les patients présentant une schizophrénie évoluant de manière chronique. Cette augmentation striatale du volume de la substance grise est probablement imputable au traitement antipsychotique typique ou atypique (Chua et al., 2009).

Une récente méta-analyse a également montré que la diminution de la concentration de la substance grise touchait un réseau fronto temporo insulo striatal plus important que la diminution de volume de la substance grise affectant un réseau frontal (Fornito et al., 2009). Les auteurs suggèrent que plusieurs processus pathologiques sont à l'origine de la baisse de substance grise observée dans la schizophrénie. Des séquences plus sensibles que l'IRM volumétrique permettent d'approfondir l'exploration des processus pathologiques dans la schizophrénie. C'est le cas de l'IRM pondérée en transfert d'aimantation.

2.3.2. Imagerie structurale par IRM

L'IRM pondérée en transfert d'aimantation (Magnetization Transfer Imaging ; MTI) est une séquence d'acquisition permettant d'obtenir in vivo des informations sur les échanges entre les pools d'eau de différents éléments microscopiques et donc sur les échanges tissulaires pouvant être affectés de façon précoce par des processus neuropathologiques. Le MTI est plus sensible que l'IRM volumétrique (dont la VBM) aux changements neuropathologiques précoces et subtils (Foong et al., 2001) (Bagary et al., 2003). Très utilisé dans les pathologies neurologiques dont la sclérose en plaque, le MTI a permis de mettre en évidence des altérations de la structure du tissu cérébral alors que l'IRM conventionnelle volumétrique demeure normale (Ranjeva et al., 2005) (Audoin et al., 2006) (Audoin et al., 2007). Ainsi des altérations de la membrane cellulaire ou de la gaine de myéline ont pu être mise en évidence au niveau de la substance blanche (Ranjeva et al., 2005) et des altérations axonales ou

dendritiques au niveau de la substance grise (Crespy et al., 2011). Pour l'heure le MTI a fait l'objet de publications moins nombreuses dans la schizophrénie que dans les pathologies neurologiques. Le MTI est donc une imagerie prometteuse dans la schizophrénie afin de détecter précocement des anomalies microscopiques déjà impliquées dans le processus pathologique.

2.3.2.1. Principes physiques

Le MTI consiste à démasquer, par une baisse du signal, les tissus comportant des protons liés aux macromolécules. Pour saturer les protons liés, on envoie une onde de radiofréquence décalée par rapport à la fréquence de résonance des protons libres (eau et graisse). Les échanges permanents entre les macromolécules et leurs protons liés avec les protons libres de l'eau situés à proximité entraînent un transfert de la saturation des protons liés vers les protons libres représenté, amenuisant le signal observé (Figure 11). Un ratio appelé le **Magnetization Transfer Ratio (MTR)** est calculé à partir de ce transfert de magnétisation et fournit une mesure de l'intégrité des microstructures d'une part en distinguant leur nature (la diminution du signal est fonction du milieu : substance grise ou blanche, liquide céphalo rachidien), d'autre part en distinguant leur état (une structure altérée ne produit pas la même diminution). L'utilisation de techniques quantitatives, basées sur le calcul du taux de transfert d'aimantation, apporte des informations relatives à la démyélinisation et la perte axonale. Le transfert d'aimantation permet non seulement l'étude de lésions focales, mais aussi de lésions diffuses qui ne peuvent pas être mises en évidence par des séquences conventionnelles pondérées en T_1 , T_2 ou densité de proton.

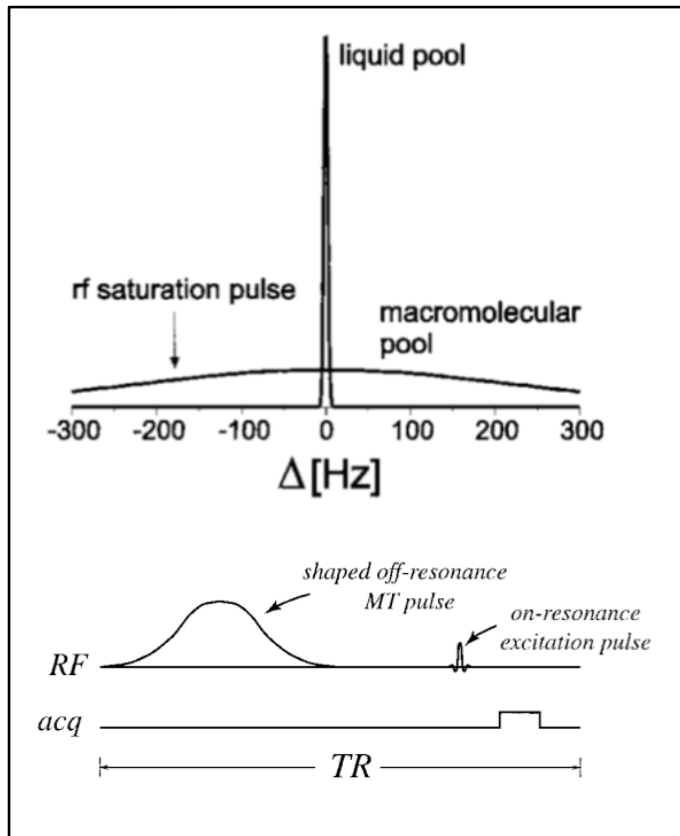


Figure 11. Principes physiques du MTI

2.3.2.2. Résultats

La première étude qui a appliqué le MTI dans la schizophrénie retrouve une diminution du MTR prédominant au niveau du cortex des régions frontales et temporales mais s'étendant jusqu'au cortex occipital. Cette diminution du MTR s'étend jusqu'à la substance blanche surtout au niveau temporal et plus particulièrement au niveau du gyrus temporal moyen. La baisse de MTR est présente dans un réseau plus large que les anomalies morphologiques retrouvées qui sont limitées au cortex frontal inférieur suggérant une présence de processus pathologiques antérieure à leur expression macroscopique (Foong et al., 2001). Cette étude retrouve donc une baisse de MTR principalement dans les régions fronto temporales qui sont les régions où l'atrophie prédomine dans la schizophrénie (Ellison-Wright et al., 2008). Les auteurs argumentent que cette baisse de MTR serait le reflet de processus neurologiques pathologiques, tels qu'une réduction de la taille ou de la densité neuronale, une altération de l'intégrité axonale ou des anomalies dendritiques, qui pourraient perturber les circuits

neuronaux et aboutir à une altération de la connectivité neuronale (Foong et al., 2001). Trois études ont exploré des patients présentant un premier épisode de schizophrénie avec le MTI. La première retrouve une diminution du MTR au niveau de la substance grise du cortex préfrontal médian bilatéral et au niveau de l'insula bilatérale ainsi qu'une diminution du MTR de la substance blanche au niveau du faisceau unciné sans atrophie à l'IRM volumétrique (Bagary et al., 2003). Ces résultats confirment la présence d'anomalies structurales de la substance grise et blanche dans un réseau fronto temporal présentes dès le premier épisode de schizophrénie. La deuxième rapporte également une baisse de MTR dans un réseau fronto temporal incluant le cortex entorhinal, le gyrus fusiforme, le gyrus denté, le gyrus frontal supérieur et le gyrus cingulaire. La baisse de MTR était plus importante dans les régions où une atrophie était également présente à l'IRM volumétrique mais touchait un réseau neuronal plus large que l'atrophie faisant suggérer aux auteurs que le MTR pouvait être un marqueur indépendant du processus pathologique (Price et al., 2010). La troisième étude s'est intéressée aux patients présentant un premier épisode de schizophrénie et aux sujets à haut risque de schizophrénie. Une baisse de MTR de la substance grise au niveau du gyrus cingulaire et du cortex précentral ainsi qu'une baisse de MTR de la substance blanche au niveau du lobe frontal et de la stria terminalis ont été rapportées chez les sujets à haut risque de schizophrénie. La baisse de MTR était plus importante chez les patients présentant un premier épisode de schizophrénie que chez les sujets à haut risque mais restait localisée uniquement au lobe frontal bilatéral (Bohner et al., 2012). L'ensemble de ces études met en évidence une baisse de MTR aussi bien au niveau de la substance grise que de la substance blanche dans un réseau fronto temporal présente dès le stade de haut risque de schizophrénie s'étendant avec l'entrée dans la maladie et la chronicité. Afin de mieux étayer les changements structuraux à l'origine de cette baisse de MTR deux études ont combiné le MTI à d'autres techniques d'IRM. Le MTI combiné à l'IRM par spectroscopie a retrouvé une baisse de MTR concomitante à une élévation du N-Acétyl-Aspartate (NAA) ce qui laisse suggérer une myélinisation anormale et des anomalies de diffusion intra axonale comme processus pathologiques affectant la substance blanche dans la schizophrénie (Du et al., 2013). Le MTI combiné à l'IRM de tenseur de diffusion (Diffusion Tensor Imaging : DTI) a permis de mettre en évidence une baisse concomitante du MTR et de la Fraction d'Anisotropie (FA) aboutissant aux mêmes conclusions que Du et al. à savoir la présence d'un trouble de la myélinisation associé à une altération de l'intégrité axonale à l'origine des anomalies macromoléculaires de la substance blanche dans la schizophrénie (Palaniyappan et al.,

2013a). De telles études n'ont pas été réalisées pour explorer les anomalies histologiques à l'origine de la baisse de MTR dans la substance grise.

Alors que toutes les études précédentes ont conclu à une baisse de MTR dans la schizophrénie, une équipe retrouve une augmentation du MTR initialement au niveau du faisceau unciné (Mandl et al., 2010) auquel s'est ajouté le faisceau arqué (Mandl et al., 2013) puis le faisceau fronto-occipital inférieur (Mandl et al., 2015). Les auteurs proposent que l'augmentation du MTR pourrait traduire soit une augmentation de concentration en myéline qui pourrait être le reflet d'un mécanisme compensateur (Mandl et al., 2010) soit une quantité plus importante d'eau libre (Mandl et al., 2013) sans pouvoir conclure à l'une de ces deux hypothèses (Mandl et al., 2015).

Ainsi des anomalies du MTR allant le plus souvent dans le sens de la baisse sont présentes au niveau de la substance grise et de la substance blanche fronto temporal dans la schizophrénie. Ces anomalies reflètent les processus pathologiques qui altèrent la microstructure cérébrale.

D'autres techniques d'imagerie cérébrale se sont intéressées au fonctionnement du cerveau de patients atteints de schizophrénie. Une de ces techniques est le SPECT.

2.3.3. Imagerie fonctionnelle par SPECT

2.3.3.1. Principes physiques

La tomoscintigraphie plus communément appelée SPECT pour Single-Photon Emission Computed Tomography consiste en l'injection intra veineuse de radionucléides, qui sont des radio-isotopes émettant un rayonnement gamma. Le radionucléide le plus souvent utilisé pour explorer la perfusion cérébrale est le Technétium 99 métastable (^{99m}Tc). Le rayonnement gamma émis directement par le ^{99m}Tc est enregistré par une gamma caméra qui va acquérir plusieurs images 2D appelées projections. Ces projections vont ensuite faire l'objet d'une reconstruction tomographique par des algorithmes produisant des images 3D.

2.3.3.2. Résultats

Une diminution du débit sanguin cérébral au niveau du cortex frontal, appelée hypofrontalité, a été précocement mise en évidence chez les patients atteints de schizophrénie évoluant de manière chronique (Ingvar and Franzén, 1974a) (Ingvar and Franzén, 1974b). De très nombreuses études ont retrouvé cette hypofrontalité (Malaspina et al., 2004) (Sachdev et al., 1997) (Wake et al., 2010) (Kanahara et al., 2009). L'hypofrontalité a été retrouvée dès le premier épisode de schizophrénie (Wake et al., 2010) et semble s'aggraver avec l'évolution chronique de la maladie (Kanahara et al., 2009). Aucune étude n'a été menée chez les sujets à haut risque de schizophrénie en SPECT. Des hypoperfusions dans un réseau plus étendu incluant le cortex préfrontal mésial dorso latéral et basal, le cortex temporal, mais également les ganglions de la base et le thalamus ont été rapportées chez les patients atteints de schizophrénie naïfs de traitement (Vita et al., 1995). Les patients naïfs de traitement semblent effectivement présenter des anomalies de la perfusion cérébrale allant dans le sens de l'hypoperfusion ou de l'hyperperfusion dans un réseau neuronal étendu (fronto temporo pariétal) (Sabri et al., 1997). Ceci est confirmé par une étude qui retrouve une hyperperfusion frontale et une hypoperfusion temporale chez des patients également naïfs de traitement (Catafau et al., 1994). Mais il semblerait que le sens de variation de la perfusion cérébrale puisse être corrélé aux symptômes de la schizophrénie. En effet, certains auteurs ont rapporté une association entre l'hypofrontalité et les symptômes négatifs de la schizophrénie (Andreasen, 1989). D'autres auteurs retrouvent une hyperperfusion temporale chez des patients présentant un délire mystique (Puri et al., 2001). De la même manière, une corrélation positive a été retrouvée entre le score de la Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) et la diminution du débit sanguin cérébral régional dans le gyrus temporal inférieur chez les patients souffrant de schizophrénie (Kohn et al., 2006). Cette étude rejoint plusieurs études qui ont aussi suggéré une corrélation soit positive (Parellada et al., 1998), soit négative (Min et al., 1999) entre les symptômes positifs de la schizophrénie et les modifications de perfusion du cortex temporal. Enfin, certains auteurs ont proposé une progression des changements régionaux de débit sanguin cérébral, des régions temporales aux régions frontales (Wake et al., 2010), alors que d'autres auteurs ont proposé une progression inverse des régions frontales aux régions postérieures (cortex pariétal, lobe temporal postérieur et le cuneus) (Kanahara et al., 2009).

Grâce à l'émergence et au perfectionnement des techniques d'imagerie cérébrale des modifications morphologiques, structurales et fonctionnelles ont été mises en évidence dans la schizophrénie. Ces modifications sont présentes avant l'expression clinique de la maladie ce

qui va dans le sens de l'étiologie neurodéveloppementale. Elles semblent exister initialement au niveau fronto temporal, ce qui laisse supposer que l'expression clinique de la schizophrénie est le reflet des processus pathologiques de ces régions.

2.4.Symptômes schizophréniques

La schizophrénie est une maladie mentale avec une hétérogénéité de manifestations cliniques. Le diagnostic repose sur l'association de symptômes appartenant à trois grandes dimensions : positive, négative et désorganisée. Les signes appartenant à une quatrième dimension cognitive ne contribuent pas au diagnostic mais seront développés ultérieurement du fait de leur rôle central dans la schizophrénie.

2.4.1. Dimension positive

La dimension positive a été dénommée ainsi du fait du caractère saillant des symptômes par rapport à un comportement ou à un discours dits normaux. Les hallucinations et le délire constituent les deux principaux symptômes de cette dimension. Ils représentent l'expression la plus manifeste de la schizophrénie et peuvent être à l'origine d'un comportement inadéquat.

Les hallucinations sont des perceptions ressenties par les patients sans objet à percevoir. Les hallucinations les plus fréquemment retrouvées dans la schizophrénie sont les hallucinations auditives ou acoustico-verbales. Ces hallucinations auditives se manifestent soit sous une forme sensorialisée (voix qui parle au patient à l'extérieur de sa tête) soit sous une forme non sensorialisée (voix qui parle au patient dans sa tête). Les hallucinations peuvent également toucher la sensibilité, ceux sont alors les hallucinations cénesthésiques. Les patients ressentent des sensations de brûlures, de pique, d'effleurement ou de caresses. L'odorat et le goût peuvent également faire l'objet d'hallucinations. La modalité hallucinatoire visuelle est très rarement retrouvée dans la schizophrénie et doit faire rechercher un diagnostic différentiel organique.

Les idées délirantes sont des convictions qui ne reposent pas sur des données issues du réel. Elles sont le plus souvent détachées de tout facteur déclenchant rationnel et naissent sur la

base d'intuitions infondées ou d'interprétations erronées. Le délire associé à la schizophrénie est qualifié de paranoïde. Le thème de persécution est très souvent retrouvé mais d'autres thèmes (influence, référence, mystique, mégalomanie) peuvent être également présents et peuvent s'intriquer entre eux. Le délire est non structuré et polymorphe rendant son contenu difficile à saisir.

2.4.2. Dimension négative

Les symptômes négatifs se manifestent par la disparition de facultés dont l'existence fait partie d'une activité, d'une pensée ou d'une affectivité considérées comme normales. Ils touchent la sphère comportementale, l'idéation et la sphère affective. Ils sont la conséquence d'une altération de la capacité à initier un discours ou une action, d'un déficit de volonté ou de motivation, de l'incapacité à ressentir du plaisir et de l'absence d'expressivité émotionnelle. Les symptômes négatifs touchant la sphère comportementale et l'idéation sont l'aboulie (absence de volonté), l'alogie (appauvrissement du discours), l'anergie (perte d'énergie), l'apragmatisme (perte de la capacité à entreprendre des actions) et la perte des initiatives. L'apragmatisme peut entraîner, à l'extrême, une impossibilité à agir en dehors des sollicitations de l'environnement. Les symptômes négatifs touchant la sphère affective sont le retrait social, la pauvreté affective, l'apathie (incapacité à réagir), la perte de capacité d'empathie, l'anhédonie (incapacité à ressentir du plaisir) et la froideur affective.

Les symptômes négatifs peuvent être à l'origine d'une importante incapacité fonctionnelle notamment au niveau du fonctionnement social (Strassnig et al., 2015) et ce d'autant plus volontiers qu'ils sont stables au cours de l'évolution de la maladie (Ventura et al., 2015).

2.4.3. Dimension désorganisée

La désorganisation se caractérise par l'incapacité à construire un comportement et/ou un discours adapté. Elle affecte donc les actes aussi bien que les pensées et le langage. Elle se manifeste par la mise en œuvre d'actions bizarres ou incohérentes, de propos irrationnels ou n'ayant pas de rapport avec le contexte ainsi que la présence de troubles syntaxiques. Elle peut affecter le trouble du cours de la pensée se manifestant par un discours circonlocutoire,

une tangentialité, des barrages, une incohérence, une pensée illogique ou digressive ainsi que par un discours allusif ou diffluent. Les troubles du langage se manifestent par des néologismes, des paralogismes, un agrammatisme et à un stade extrême un jargon incompréhensible propre au patient qualifié de schizophasie. Les troubles du comportement et des affects secondaires à la désorganisation se caractérisent par l'ambivalence, le maniérisme, une bizarrerie, une impénétrabilité, un négativisme et la présence de rires immotivés. Le comportement désorganisé ne répond pas à des motivations explicables et est constitué d'actions qui ne s'enchaînent pas rationnellement.

Du fait de l'hétérogénéité de la présentation clinique et dans un souci d'uniformisation du diagnostic des classifications ont été élaborées pour poser le diagnostic de schizophrénie.

2.5. Diagnostic de la schizophrénie

Aucun symptôme n'est pathognomonique du diagnostic de schizophrénie. Les classifications existantes prennent en compte ce paramètre puisqu'elles requièrent non seulement une association de symptômes mais en plus la présence d'autres critères pour retenir ce diagnostic.

2.5.1. Diagnostic selon la dixième édition de la Classification Internationale des Maladies (CIM 10)

Le diagnostic de la schizophrénie selon la CIM 10 requiert la présence des symptômes suivants pendant plus de un mois.

Le diagnostic peut reposer sur la présence d'au moins l'un des symptômes suivants :

- Echo de la pensée, pensées imposées, retrait de la pensée ou diffusion de la pensée
- Syndrome d'influence ou perception délirante
- Hallucinations verbales en deuxième ou troisième personne ou d'autres types de voix hallucinatoires provenant du corps du patient
- Délire persistant culturellement inapproprié et rationnellement impossible

Il peut également reposer sur la présence de deux des symptômes suivants :

- Hallucinations persistantes quelle qu'en soit la modalité présentes tous les jours pendant au moins un mois, lorsqu'elles sont accompagnées d'un délire sans contenu affectif patent ou d'idées surinvesties ou persistantes
- Néologismes, barrages ou troubles du cours de la pensée entraînant un discours incohérent ou illogique
- Comportement catatonique tel qu'une excitation, une flexibilité cireuse, un négativisme, un mutisme ou une stupeur
- Symptômes négatifs

Enfin, le diagnostic peut reposer sur la présence pendant un an d'une modification globale, persistante et significative de certains aspects du comportement, se manifestant par une perte d'intérêt, un comportement sans but, une inactivité, une attitude centrée sur soi-même, et un retrait social.

La démarche diagnostique inclue l'élimination d'autres pathologies psychiatriques de type trouble de l'humeur ou trouble schizo-affectif, d'une atteinte cérébrale manifeste ou apparaissant au cours d'une épilepsie ou d'une intoxication ou un sevrage à une substance psycho-active.

La CIM10 est peu utilisée notamment en recherche domaine dans lequel on lui préfère le DSM V.

2.5.2. Diagnostic selon la cinquième édition du Diagnostic and Statistical Manual of mental disorder (DSM V)

Le DSMV prend en compte non seulement l'expression clinique de la maladie mais aussi la chronicité du trouble et son retentissement.

Les critères qui permettent de poser le diagnostic de schizophrénie selon le DSM V sont les suivants :

Critères A : symptômes caractéristiques : deux ou plus de ces symptômes doivent être présents pendant au moins un mois. Un des symptômes doit inclure un des trois premiers symptômes.

1. Hallucinations
2. Syndrome délirant
3. Discours désorganisé
4. Comportement grossièrement désorganisé ou catatonique
5. Symptômes négatifs

Critères B : ces symptômes doivent entraîner un trouble dans le fonctionnement social, familial ou professionnel.

Critères C : des signes permanents de la perturbation persistent pendant au moins 6 mois.

Critères D : il faut exclure un trouble schizo affectif et un trouble de l'humeur avec caractéristiques psychotiques

Critères E : il faut exclure une affection médicale générale/ due à une substance

Critères F : en cas d'antécédents de trouble envahissant du développement, le diagnostic de schizophrénie n'est fait que si des hallucinations ou des idées délirantes prononcées se surajoutent pendant au moins un mois.

Les critères diagnostiques de DSM V tendent vers une approche dimensionnelle de la schizophrénie. Cependant la dimension cognitive ne fait toujours pas parti des critères diagnostiques de la schizophrénie malgré sa forte prévalence.

3. Les troubles cognitifs associés à la schizophrénie

Les troubles cognitifs étaient déjà décrits dans la démence précoce. Ainsi, dans la description clinique faite par Kraepelin, on retrouve des troubles de la perception, de l'attention, de l'orientation, de la conscience, de la mémoire. Bleuler conserve les troubles cognitifs dans la description clinique de la schizophrénie et les considère comme fondamentaux. Pourtant pendant de nombreuses années, les troubles cognitifs vont être négligés ou exclus des classifications et de la prise en charge de la schizophrénie. Ce n'est que depuis une vingtaine d'années que les troubles cognitifs sont de nouveau reconnus comme une caractéristique centrale de la maladie.

3.1.Description clinique

Les troubles cognitifs sont retrouvés chez 70 à 75 % des patients atteints de schizophrénie. Les patients ont des performances cognitives inférieures à la médiane des sujets contrôles sur un ensemble de tests standardisés (Heinrichs and Zakzanis, 1998). L'altération cognitive présente dans la schizophrénie est globale mais pas uniforme (Dickinson et al., 2007). Il existe, en effet, une grande variabilité interindividuelle des profils cognitifs quant à l'importance des altérations. Les troubles cognitifs sont présents dès le premier épisode de schizophrénie (Mesholam-Gately et al., 2009). Ils sont également retrouvés durant la phase prodromique (Seidman et al., 2010) et chez les adolescents avec un risque génétique élevé de schizophrénie (Fusar-Poli et al., 2007) suggérant ainsi que ces déficits ne sont pas secondaires à la maladie. Plusieurs fonctions cognitives ont été décrites comme étant altérées dans la schizophrénie : l'attention, la vitesse de traitement de l'information, la production de langage, les fonctions exécutives (incluant l'abstraction, le changement conceptuel, la désinhibition et la planification), les cognitions sociales (incluant le traitement des émotions, la perception sociale et la théorie de l'esprit), la mémoire de travail (incluant le contrôle exécutif, le stockage et la manipulation d'informations) et la mémoire visuelle et verbale.,(Elvevåg and Goldberg, 2000) (Green and Harvey, 2014).

3.1.1. Déficits attentionnels

Les déficits attentionnels présents dans la schizophrénie touchent l'attention sélective, soutenue et partagée.

L'attention sélective fait intervenir les mécanismes de sélection de l'information pertinente et ceux de l'inhibition de l'information non pertinente au sein de plusieurs informations. Le test de Stroop est utilisé pour la mesurer. Une récente méta analyse a confirmé la présence d'un « effet stroop » plus important chez les patients présentant une schizophrénie comparativement aux sujets sains, c'est-à-dire que l'interférence produite par l'information non pertinente est plus importante et la capacité d'inhibition de cette information moindre (Westerhausen et al., 2011). Ce déficit de l'attention sélective se manifeste par un

allongement significatif du temps de réponse après l'apparition d'un stimulus ainsi qu'un ralentissement moteur (Gale and Holzman, 2000) (Chan et al., 2004).

Le plus souvent mesurée par le Continuous Performance Test (CPT) (Rosvold et al., 1956), l'attention soutenue est altérée à tous les stades d'évolution de la schizophrénie, c'est-à-dire avant l'apparition des premiers symptômes psychotiques, lors du premier épisode et lors de l'évolution chronique (Nuechterlein and Dawson, 1984). Ce déficit, lorsqu'il est mesuré en interaction avec des processus cognitifs tels que la mémoire de travail et / ou une charge perceptuelle, n'est pas amélioré par le traitement antipsychotique (Epstein et al., 1996) (Liu et al., 2000). Il est également retrouvé chez les apparentés sains de patients et chez les sujets atteints de trouble schizotypique (Chen et al., 1998). Devant l'ensemble de ces éléments l'attention soutenue a été proposée comme marqueur de susceptibilité génétique à la schizophrénie (Chen and Faraone, 2000).

L'attention partagée est la capacité à traiter simultanément deux ou plusieurs catégories d'informations provenant de sources différentes. Certaines études retrouvent des capacités d'attention partagée chez les patients atteints de schizophrénie identiques à celle des sujets sains (Salamé et al., 1998) (Birkett et al., 2006). D'autres, au contraire, retrouvent une diminution de ces capacités se traduisant par des performances altérées (Leiderman and Strejilevich, 2004) ou une augmentation du temps nécessaire pour la commutation attentionnelle (Meiran et al., 2000). Ces résultats divergents s'expliquent par le fait que cette forme d'attention est intimement liée aux fonctions allouées à la mémoire de travail. Il semblerait que le déficit d'attention partagée soit plus lié à une défaillance du système mnésique qu'à un déficit spécifique de la commutation attentionnelle (Leiderman and Strejilevich, 2004) (Meiran et al., 2000).

3.1.2. Déficits mnésiques

3.1.2.1. Mémoire de travail

La mémoire de travail est un système de capacité limitée qui permet le maintien temporaire et la manipulation d'informations durant la réalisation d'activités cognitives complexes. Elle

joue le rôle d'interface entre les processus perceptifs, la mémoire à long terme et la mise en action (Conway et al., 2007). Baddeley a modélisé la mémoire de travail comme un système à trois composantes impliquant un système de contrôle des capacités attentionnelles limitées, appelé l'exécutif central (*central executive*), qui est secondé par deux systèmes de stockage qui sont d'une part la boucle phonologique (*phonological loop*) qui permet le stockage de l'information perçue par les sons et le langage et le calepin visuo-spatial (*visuo-spatial sketchpad*) qui permet le stockage de l'information en modalité visuelle et spatiale (Baddeley, 1981). La mémoire de travail est évaluée par les tâches de *n*-back en modalité verbale, visuelle ou spatiale, pendant lesquelles le sujet doit déterminer si un stimulus est identique ou non à celui qui lui a été présenté lors d'un ou plusieurs essais auparavant. Les patients atteints de schizophrénie présentent des déficits significatifs dans la réalisation d'une tâche de mémoire de travail que ce soit en modalité verbale (Wexler et al., 1998) (J. Lee et al., 2015) ou spatiale (Glahn et al., 2003). Ils réalisent la condition 1-back comme les individus sains réalisent la condition 2-back, et la condition 2-back comme les individus sains réalisent la condition 3-back à tel point que pour la condition 3-back les résultats chutent de manière significative, les capacités attentionnelles et cognitives des patients étant dépassées (Callicott et al., 2000).

La méta-analyse réalisée par Lee & Park a inclus 124 études, publiées de 1980 à 2004 et consacrées à l'exploration de la mémoire de travail dans la schizophrénie. Cette méta-analyse a évalué la taille de l'effet du déficit en mémoire de travail pour chacune de ses modalités. Toutes les études mettent en évidence une taille de l'effet positive, avec une moyenne de 0.452 et un intervalle de confiance à 95% entre 0.106 et 0.798, sans différence significative entre mémoire de travail visuo-spatiale et mémoire de travail verbale. Par ailleurs, à partir des 65 études ayant précisé le délai (la période de temps pendant laquelle la représentation pourrait être gardée en mémoire de travail), il apparaît que l'augmentation de plus d'une seconde de la durée de ce délai n'aggrave pas le déficit en mémoire de travail des sujets schizophrènes comparés aux contrôles. Les auteurs concluent que le déficit de mémoire de travail est présent dans la schizophrénie indépendamment des modalités spécifiques des tâches l'explorant, ce qui suggère que des mécanismes cognitifs communs et nécessaires au bon fonctionnement de la mémoire de travail font défaut. Par ailleurs, ils soulignent aussi l'importance de la phase d'encodage et la toute première partie du délai de mémorisation dans le maintien de la représentation mentale. Enfin, les auteurs posent l'hypothèse conclusive que les anomalies de la mémoire de travail constituent une part intégrante de l'endophénotype de

la schizophrénie (Lee and Park, 2005). Cette hypothèse a été récemment reprise car la mémoire de travail a été proposée comme un endophénotype marquant la transition psychotique (Park and Gooding, 2014). En effet, l'altération de la mémoire de travail a été retrouvée chez les sujets à haut risque de développer une psychose (Wood et al., 2003) ainsi que dès le premier épisode qui marque l'entrée dans la maladie (Lencz et al., 2003). L'intensité du déficit de la mémoire de travail est stable avec l'évolution de la maladie (Mathes et al., 2005).

Le déficit de la mémoire de travail dans la schizophrénie a fait l'objet d'un grand nombre d'études dont beaucoup concourent à placer la mémoire de travail au centre des déficits cognitifs observés dans la schizophrénie (Barch et al., 2001) (Silver et al., 2003) (Wolf et al., 2006).

3.1.2.2. Mémoire épisodique

Correspondant à un état de conscience qualifié d'« *autonoétique* » par Tulving (Tulving, 1987), la mémoire épisodique est caractérisée par le fait de se remémorer consciemment les événements, les noms, les dates et les lieux associés au vécu personnel. Elle nécessite donc au préalable un encodage et un stockage de ces informations en lien avec le contexte spatio temporel d'acquisition. Elle peut être explorée, par exemple, par le California Verbal Learning Test (CVLT) (Delis et al., 1988) qui consiste en l'apprentissage en cinq essais d'une liste de 16 mots et au rappel de celle-ci. Les patients souffrant de schizophrénie apprennent moins bien que les sujets sains cette liste de mots (Gold et al., 1992) (Kern et al., 2010) (Czepielewski et al., 2015) et ce malgré la répétition (Davidson et al., 1996). Les déficits en mémoire épisodique retrouvés dans la schizophrénie pourraient être liés à un trouble touchant l'encodage et/ou la récupération des informations contextuelles (Brazo et al., 2013). Enfin, les patients présentent des déficits dans la remémoration consciente de l'événement ou de son contexte d'apprentissage et dans la prise de conscience de l'activité mentale (Huron et al., 1995) (Danion et al., 1999) (Danion et al., 2001), y compris dans la récupération de souvenirs autobiographiques, surtout si les souvenirs à récupérer se rapportent à des périodes de vie qui suivent l'apparition de la maladie (Riutort et al., 2003) (Danion et al., 2005). Les déficits de la

mémoire épisodique sont également retrouvés chez les apparentés sains des patients atteints de schizophrénie (Touloupoulou et al., 2003) (Whyte et al., 2005).

3.1.3. Déficits des fonctions exécutives

Le fonctionnement exécutif fait référence aux processus dits de « haut niveau » permettant de coordonner les systèmes cognitifs dans le but de réussir diverses tâches et englobent ainsi un certain nombre de capacités dont celles à initier, planifier, hiérarchiser, faire preuve d'abstraction, générer des concepts, maintenir à terme une réponse, adapter la réponse en fonction du contexte, soutenir une attention sélective par sélection de l'information pertinente et inhibition de celle interférente. Leur exploration utilise classiquement plusieurs tests neuropsychologiques. Les plus utilisés sont le Wisconsin Card Sorting Test (WCST) (Grant and Berg, 1948), le Trail Making Test– partie B (TMT-B) (Tombaugh, 2004), le test des fluences verbales (Cardebat et al., 1989), le test de Stroop (Stroop, 1935) et le test des tours (Shallice, 1982). En clinique neuro-psychiatrique quotidienne, l'altération du fonctionnement exécutif se traduit par des comportements persévérants confinant à l'erreur (reproduire une action de manière répétitive même si celle-ci conduit inmanquablement à l'échec) et une perte de la capacité d'abstraction (comprendre le sens abstrait des proverbes) et ce malgré des capacités intellectuelles préservées. Les fonctions exécutives sont étroitement liées à d'autres fonctions cognitives comme la mémoire de travail et les fonctions attentionnelles.

3.1.3.1. Catégorisation

La catégorisation consiste à organiser hiérarchiquement les informations disponibles. Elle est évaluée par le WCST. Il a été démontré que les patients souffrant de schizophrénie effectuaient plus d'erreurs de persévération au WCST et complétaient moins de catégories que les sujets contrôles (Goldman et al., 1992) (Nieuwenstein et al., 2001). En outre certains patients n'accèdent pas, même après entraînement, à l'apprentissage de la tâche (Goldberg et al., 1987) (Goldberg and Weinberger, 1994). Les patients continuent à faire des erreurs persévératives même quand ils comprennent parfaitement bien le test (Goldberg and

Weinberger, 1988), ce qui suggère que l'échec ne provient pas d'un défaut de savoir mais d'un défaut de fonction. Une méta-analyse a été réalisée sur 29 études comparant les performances au WCST des patients souffrant de schizophrénie et des sujets témoins (Laws, 1999). Les résultats montrent que les patients ont, comparativement aux témoins, des performances plus faibles et corrélées avec la baisse de l'efficacité intellectuelle (mesurée à l'aide du score total et des sous-scores de la *Wechsler Adult Intelligence Scale*, WAIS) ce qui suggère que les faibles performances au WCST reflètent un déficit intellectuel généralisé. En ce qui concerne l'évolution longitudinale des performances au WCST les résultats sont divergents. Certaines études rapportent une absence de changement des performances avec le maintien du même niveau de déficit (Addington et al., 1991) (Albus et al., 2002) (Gràwe and Levander, 2001) (Heaton et al., 2001), alors que d'autres études retrouvent une amélioration significative (Rund et al., 1997) (Gold et al., 1999) (Bryson et al., 2002).

3.1.3.2. Flexibilité cognitive

La flexibilité cognitive correspond à un ensemble d'opérations exécutives sollicitées lorsqu'il faut gérer les transactions entre des informations internes et externes dans un environnement variable ainsi que lorsqu'il faut activer de nouvelles séquences d'actions et inhiber intentionnellement l'action planifiée en réponse à des changements de contrainte.

La flexibilité cognitive d'initiation spontanée, qui correspond à la capacité à produire des réponses diversifiées dans un environnement stable (Eslinger and Grattan, 1993), est évaluée par le test des fluences verbales. Les patients atteints de schizophrénie présentent d'importantes altérations des fluences verbales, avec des déficits plus marqués pour la fluence sémantique que pour celle phonémique (Goldberg et al., 1998) (Bokat and Goldberg, 2003) (Henry and Crawford, 2005). Ce même profil d'altération a également été retrouvé chez les apparentés sains du premier degré des patients atteints de schizophrénie (Szöke et al., 2005).

La flexibilité cognitive peut être également mesurée par le Trail Making Test– partie B (TMT-B). À ce test, les performances des patients schizophrènes sont significativement plus faibles que celles des sujets sains, avec une capacité d'alternance aux deux exigences simultanées réduite (Braff et al., 1991). Cette altération des performances au TMT-B est retrouvée à tous les stades de l'évolution de la maladie (Goldberg et al., 1988) (Liddle and

Morris, 1991) (Saykin et al., 1994) ainsi que chez les sujets apparentés sains (Franke et al., 1993).

3.1.3.3. Inhibition

La fonction d'inhibition permet d'ignorer les informations non pertinentes pour la tâche en cours et assure ainsi le blocage des stimuli distracteurs. Le test de stroop permet d'évaluer la capacité d'inhibition. La quasi-totalité des études rapporte une augmentation du temps de latence des réponses et du taux d'erreur au test stroop chez les patients souffrant de schizophrénie comparativement aux sujets sains (Westerhausen et al., 2011) Outre la mesure de l'effet d'interférence du Stroop (interférence simultanée), celle de l'effet supprimeur (interférence successive) peut également être effectuée. Il correspond à un temps de réaction supplémentaire (retard) par rapport à une présentation ne contenant pas le pattern "*distracteur devenu cible*". L'effet supprimeur serait absent chez les patients atteints de schizophrénie (Beech et al., 1989). Un effet de facilitation, correspondant au gain de temps obtenu à la dénomination d'une présentation congruente par rapport à celle d'une présentation neutre (la dénomination étant plus rapide en cas de congruence) peut également être mesuré. Cette facilitation apparaît augmentée chez les patients schizophrènes en comparaison à des sujets contrôles (Henik and Salo, 2004). L'altération des performances au test de stroop a également été rapportée chez les parents sains de patients atteints de schizophrénie (Dollfus et al., 2002).

3.1.3.4. Organisation et planification

Les processus exécutifs d'organisation et de planification consistent à construire un traitement de l'information de manière anticipée et séquencée. Ces fonctions sont évaluées par le test des tours dont il existe plusieurs variantes mais dont le but commun est de réaliser un déplacement d'objets d'une position à une autre en un minimum de coups. Les patients souffrant de schizophrénie ont, en règle générale, un temps de réponse plus long ainsi qu'un nombre de déplacements et d'essais plus important que les sujets contrôles (Goldberg et al., 1990) (Morice and Delahunty, 1996) (Morris et al., 1995), mais pour peu qu'on leur laisse le

temps de s'entraîner à la résolution, ils ne montrent pas de déficit dans l'apprentissage de la tâche.

3.1.4. Déficits de la vitesse de traitement de l'information

La vitesse de traitement de l'information correspond au nombre de réponses correctes recueillies sur un temps donné. La tâche qui est la plus utilisée pour mesurer cette vitesse de traitement est le test de substitution chiffre/symbole (Wechsler, 2008). Plusieurs études ont montré une altération de la vitesse de traitement de l'information chez les patients atteints de schizophrénie (Dickinson et al., 2007) (Knowles et al., 2010) (Schaefer et al., 2013). Deux récentes méta-analyses ont proposé l'altération de la vitesse de traitement de l'information comme le déficit cognitif le plus important dans la schizophrénie (Dickinson et al., 2007) (Henry and Crawford, 2005). Ceci est probablement dû au fait que le traitement de l'information fait intervenir plusieurs processus cognitifs comme les processus perceptifs (Llorca, 2002), la sélection de la réponse (Woodward et al., 2014) ou les fonctions exécutives (Knowles et al., 2015).

En outre, le ralentissement de traitement de l'information en lien avec la maladie a été montré comme étant un facteur prédictif du diagnostic de schizophrénie (Dickinson et al., 2008). La réduction de la vitesse de traitement de l'information a été observée chez les patients avant l'entrée dans la schizophrénie (Niendam et al., 2003) ainsi que chez les apparentés sains du premier et du deuxième degrés (Glahn et al., 2007). L'altération de la vitesse de traitement de l'information a donc été proposée comme un marqueur de vulnérabilité pour la schizophrénie (Bachman et al., 2010).

3.1.5. Déficits du langage

Confirmant les premières descriptions cliniques de Kraepelin et de Bleuler, les études rapportent des troubles du langage allant dans le sens de déficits dans la perception des mots, et de la compréhension de phrases (Condray et al., 2002) (DeLisi, 2001). Une altération du traitement sémantique et syntaxique est présente (Minzenberg et al., 2002). On retrouve également des difficultés à produire des inférences pragmatiques (Champagne-Lavau et al., 2006). La compréhension de l'humour est altérée. Le ton sarcastique est souvent difficilement

appréhendable par les patients ainsi que les métaphores (Mitchell and Crow, 2005). Le discours est souvent désorganisé et la production langagière est souvent difficile (Kerns and Berenbaum, 2002). Ces difficultés de production langagière ont été observées chez des enfants qui ont développé plus tard une schizophrénie (Cannon et al., 2002). De plus des difficultés de reconnaissance des mots ont été retrouvées dans l'anamnèse de l'enfance des patients atteints de schizophrénie (Crow, 1995). Les patients présentent également des difficultés d'encodage prosodique d'un discours. De manière intéressante, un lien a été montré entre ces difficultés et la théorie de l'esprit suggérant que la production de la prosodie chez les patients atteints de schizophrénie pourrait refléter leur difficulté à attribuer du savoir aux autres pendant une conversation (Michelas et al., 2014).

3.1.6. Déficits des cognitions sociales

Les cognition sociales se réfèrent généralement aux opérations mentales qui sous-tendent les interactions sociales incluant ainsi la perception, l'interprétation et la génération de réponses aux dispositions, intentions et comportements d'autrui (Fiske and Taylor, 2013). Cinq domaines ont été identifiés comme faisant partie du champ des cognitions sociales dans la schizophrénie : le traitement des émotions, la perception sociale, le savoir social, l'attribution d'intentions et la théorie de l'esprit (Green, 2005) (Green et al., 2008). Des déficits dans tous les domaines des cognitions sociales ont été décrits chez les patients atteints de schizophrénie (Savla et al., 2013). Ainsi des déficits dans la reconnaissance des émotions (Habel et al., 2010) (Schneider et al., 2012), dans la théorie de l'esprit (Shamay-Tsoory et al., 2007a) (Shamay-Tsoory et al., 2007b) et dans l'attribution d'intentions (Moore et al., 2006) ont été rapportés. La théorie de l'esprit et la perception des émotions sont les deux domaines les plus explorés des cognitions sociales. Les deux méta-analyses portant sur la théorie de l'esprit confirme un déficit également présent chez les patients en rémission (Sprong et al., 2007) (Bora et al., 2009). La méta-analyse portant sur le traitement des émotions rapporte un déficit dans la perception des émotions (Kohler et al., 2010). Les sujets à haut risque de schizophrénie présentent également des déficits dans l'ensemble des domaines des cognitions sociales (T. Y. Lee et al., 2015). Ce déficit en cognition sociale est également retrouvé chez les apparentés sains au premier degré ce qui est confirmé par une méta-analyse portant sur 29 études qui se sont intéressées aux différents domaines des cognitions sociales (Lavoie et al.,

2013). Ainsi, le déficit en cognition sociale a été proposé comme étant un marqueur de vulnérabilité à la schizophrénie (Lavoie et al., 2013).

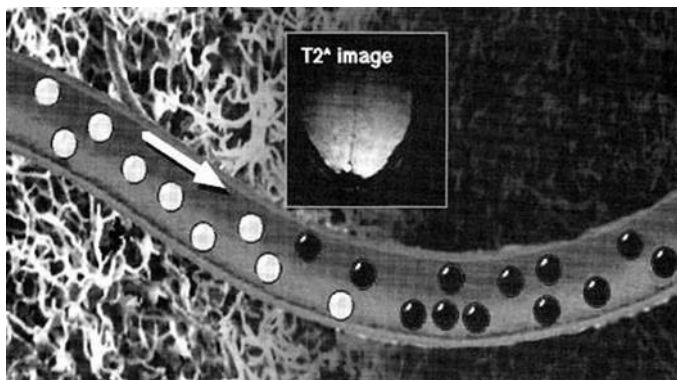
Les troubles cognitifs retrouvés dans la schizophrénie touchent donc plusieurs fonctions cognitives qui sont sollicitées de manière répétitive dans la vie quotidienne.

3.2.L'imagerie cérébrale des troubles cognitifs

L'essor des nouvelles techniques d'imagerie cérébrale a permis de mettre en évidence différentes aires cérébrales appartenant à de nombreux réseaux neuraux impliqués dans les troubles cognitifs retrouvés dans la schizophrénie. C'est principalement l'IRM fonctionnelle d'activation qui a permis d'apporter ces informations.

3.2.1. Principes physiques de l'IRM fonctionnelle d'activation

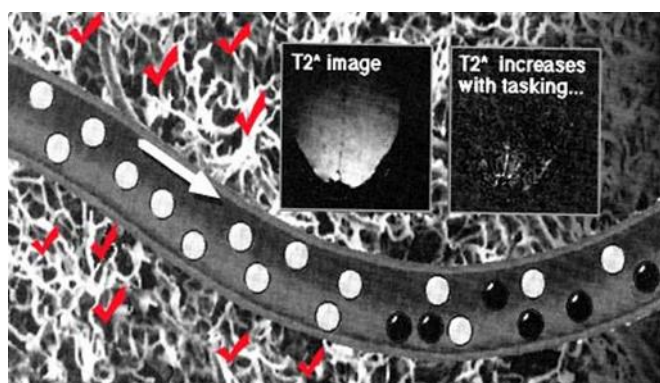
L'IRM fonctionnelle (IRMf) mesure indirectement l'activité cérébrale, en partant du constat (Logothetis et al., 2001) qu'une activité cérébrale locale entraîne une augmentation importante du flux sanguin par dilatation des capillaires et par conséquent une augmentation locale du taux d'hémoglobine oxygénée (Hb-O₂) et une diminution du taux de déoxy-hémoglobine (déoxy-Hb). Or, la déoxy-Hb est paramagnétique, sa diminution va entraîner une augmentation locale du signal IRMf (en pondération T₂* : c'est la réponse BOLD (Blood Oxygen Level Dependant) (Figure 12).



Faible activité neuronale :

Flux sanguin cérébral normal

Signal IRM faible car peu d'Hb-O₂ (ronds blancs) et beaucoup de deoxyHb (ronds noirs)



Forte activité neuronale (v rouges)

Flux sanguin cérébral élevé

Augmentation du taux d' Hb-O₂ (ronds blancs) et diminution du taux de deoxy-Hb (ronds noirs) : signal BOLD

Figure 12. Principes physiques de l'IRMf : le signal BOLD.

Pour étudier les régions cérébrales qui sous-tendent une fonction cognitive, on fait passer aux sujets dans l'IRM une tâche ciblant cette fonction cognitive. On obtient le profil d'activation cérébrale pour cette tâche (c'est-à-dire la modulation du signal BOLD) d'abord à l'échelle de l'individu puis à celle de la population étudiée par des paradigmes de soustraction d'une tâche contrôle ou d'une autre tâche (Chen and Li, 2012).

3.2.2. Réseaux neuronaux impliqués dans les troubles cognitifs

Toutes les fonctions cognitives évoquées précédemment comme étant déficitaires dans la schizophrénie ont été explorées par de multiples études en IRMf. L'ensemble de ces explorations met en évidence une diminution de l'activation dans un réseau fronto-pariétal sous cortical chez les patients atteints de schizophrénie en comparaison aux sujets sains. Ainsi, lors de tâches de mémoire de travail, un dysfonctionnement du cortex préfrontal dorso latéral (CPFDL) a été initialement rapporté chez les patients atteints de schizophrénie (Callicott et al., 1998) (Cannon et al., 2005). Mais lorsque la « charge cognitive » (qui correspond au nombre d'informations à garder en mémoire) augmente, des modifications allant dans le sens d'une diminution significative du signal BOLD ont été rapportées au niveau des régions frontales, motrices, pariétales et sous corticales (Kim et al., 2010). Une autre étude rapporte une activation des régions sous corticales (thalami et ganglions de la base) pour compenser le défaut d'activation du réseau fronto-pariétal lors de l'augmentation de la charge cognitive (Honey and Fletcher, 2006) confirmant des anomalies d'activation dans un réseau neuronal fronto-pariétal sous cortical lors de tâches de mémoire de travail dans la

schizophrénie. Ce même réseau a également été retrouvé comme étant dysfonctionnel dans la mémoire épisodique. En situation d'encodage, les patients atteints de schizophrénie activent moins le cortex inférieur et préfrontal médian ainsi que l'hippocampe. En situation de récupération des informations ils activent moins un réseau frontal plus étendu incluant en plus du cortex inférieur et préfrontal médian, le cortex frontal moyen, le cortex cingulaire antérieur et ils activent de manière plus importante le gyrus parahippocampique (Achim and Lepage, 2005). Une récente méta-analyse confirme le déficit d'activation étendu au niveau du cortex frontal aussi bien lors de l'encodage que lors de la récupération mais ne retrouve pas modification d'activation de l'hippocampe et du gyrus parahippocampique (Ragland et al., 2009). Lors de la réalisation de tâches attentionnelles une récente revue de la littérature rapporte le plus fréquemment une diminution d'activation au niveau du gyrus frontal inférieur, du gyrus cingulaire, du thalamus, de l'insula et du lobule pariétal inférieur (Sepede et al., 2014).

En ce qui concerne les fonctions exécutives, les patients atteints de schizophrénie présentent d'une part un déficit d'activation au niveau de CPFDL, du cortex cingulaire antérieur, du thalamus et des aires corticales inféro postérieures et d'autres part une augmentation de l'activation au niveau de plusieurs structures corticales médianes (Minzenberg et al., 2009). Pour ce qui est de la vitesse de traitement de l'information, le CPFDL semble jouer un rôle important puisqu'il a été démontré qu'un défaut de recrutement du CPFDL contribuait à l'altération de la vitesse de traitement chez les patients souffrant de schizophrénie (Woodward et al., 2013).

Enfin les cognitions sociales se distinguent des autres cognitions car elles font intervenir un réseau plus étendu impliquant le lobe temporal. En effet, les patients atteints de schizophrénie présentent des hypoactivations du cortex préfrontal médian et du cortex préfrontal ventro latéral. On retrouve également une hypoactivation du sillon temporal supérieur durant des tâches spécifiques à la théorie de l'esprit et une hypoactivation de l'amygdale lors de tâches de reconnaissance des émotions faciales (Sugranyes et al., 2011). Des défauts d'activation ont également été rapportés au niveau de la jonction temporo pariétale et du cortex cingulaire lors de tâches de cognition sociale dans la schizophrénie (Bosia et al., 2012).

3.2.2.1. Focus sur la mémoire de travail

Nous avons porté une attention particulière à la mémoire de travail tout d'abord parce que les troubles mnésiques représentent un déficit cognitif central dans la schizophrénie (Heinrichs and Zakzanis, 1998) et plus particulièrement la mémoire de travail (Lett et al., 2014). De plus, la mémoire de travail est une fonction cognitive complexe qui fait intervenir différents processus dont l'attention et l'inhibition. En effet, selon le modèle de Baddeley, trois composants constituent la mémoire de travail : l'exécutif central qui manipule et transforme l'information stockée et deux systèmes de stockage : la boucle phonologique qui permet le stockage de l'information perçue par les sons et le langage et le calepin visuo-spatial qui permet le stockage de l'information en modalité visuelle et spatiale (Baddeley, 1981).

Les études de neuroimagerie fonctionnelle ont montré à plusieurs reprises une diminution d'activation du CPFDL corrélée aux faibles performances à une tâche de mémoire de travail dans la schizophrénie (Glahn et al., 2005) (Van Snellenberg et al., 2006) (Callicott et al., 1998). Une association positive existe entre la baisse d'activation du CPFDL et la baisse des performances (Perlstein et al., 2001). Cette diminution d'activation du CPFDL a été retrouvée chez les patients présentant un premier épisode de schizophrénie et reste stable chez ceux ayant une schizophrénie évoluant de manière chronique (Mendrek et al., 2005). Il existe cependant des résultats contradictoires qui montrent soit l'absence d'anomalies d'activation du CPFDL (Walter et al., 2003) (Walter et al., 2007) soit une augmentation de l'activation du CPFDL (Manoach et al., 1999) (Manoach et al., 2000) (Callicott et al., 2000). Afin de concilier ces résultats en apparence contradictoires, il a été proposé que l'activation du CPFDL durant une tâche de mémoire de travail n'était pas linéaire mais suivait une fonction de U inversé. Ainsi, le CPFDL serait hyperactivé initialement lorsque la charge cognitive est faible et son activation diminuerait jusqu'à devenir hypoactivé avec l'augmentation de la charge cognitive (Mendrek et al., 2004) (Callicott et al., 1999) (Manoach, 2003) (Jansma et al., 2004). Cette diminution d'activation du CPFDL avec l'augmentation de la charge cognitive s'accompagne d'un recrutement de régions corticales et sous corticales (Ragland et al., 2012) parmi lesquelles l'hippocampe (Meyer-Lindenberg et al., 2005), le pôle frontal et le cortex cingulaire antérieur (Glahn et al., 2005). Ce large réseau recruté permet de maintenir les performances en impliquant des régions qui sous-tendent d'autres processus comme la mémorisation, l'attention et le contrôle des performances (Minzenberg et al., 2009). La mémoire de travail fait donc intervenir plusieurs réseaux neuronaux impliqués dans plusieurs

fonctions. Son étude permet d'avoir une vision étendue des troubles cognitifs présents dans la schizophrénie.

3.3. Evolution des troubles cognitifs

A travers l'étude de toutes les fonctions cognitives rapportées comme étant altérées dans la schizophrénie, nous avons précédemment souligné la présence d'altérations cognitives pré morbides ainsi que l'aggravation de ces altérations dans toutes les sphères cognitives concomitante avec l'entrée dans la maladie. L'évolution au long terme de ces troubles cognitifs après le déclenchement de la maladie a fait l'objet de débats. Initialement certaines études ont conclu à une aggravation des troubles cognitifs avec l'évolution de la maladie (Goldberg et al., 1987) (Bilder et al., 1991). Plusieurs limites peuvent être émises quant à ces conclusions. La première est que les patients qui ont participé à ces études étaient tous sous antipsychotiques typiques. Or il a été montré une supériorité des antipsychotiques atypiques par rapport aux typiques pour améliorer les troubles cognitifs (Keefe et al., 1999) (Woodward et al., 2005). Les patients étant actuellement majoritairement sous antipsychotiques atypiques, il est normal que l'évolution du profil cognitif puisse différer. La deuxième limite est le mode de soin des patients (ambulatoire ou institutionnalisation). En effet, les seuls résultats robustes qui retrouvent une aggravation des troubles cognitifs dans la schizophrénie sont ceux rapportés chez des vieux patients institutionnalisés depuis plusieurs années (Kurtz, 2005) (White et al., 2006) (Rajji and Mulsant, 2008). Le nombre d'années passées en institutionnalisation a été associé directement à une détérioration des troubles cognitifs (Harvey et al., 2010). D'une manière générale, la plupart des études rapporte une stabilité des déficits cognitifs après l'entrée dans la maladie. (Rund, 1998) (Heaton et al., 2001) (Kurtz, 2005). Ainsi Rund, après avoir passé en revue 15 études de suivi longitudinal à un an après l'entrée dans la schizophrénie, rapporte une stabilité des déficits cognitifs présents lors du premier épisode (Rund, 1998). Heaton et al., a montré une stabilité cognitive chez des patients ayant jusqu'à 10 ans d'évolution de schizophrénie indépendamment des caractéristiques pré morbides et des changements cliniques. Il a également montré que cette stabilité était présente pour tous les domaines cognitifs évalués (Heaton et al., 2001). Cette stabilité sur une période minimale de 10 ans suivant l'entrée dans la maladie a été ultérieurement confirmée (Bozikas and Andreou, 2011). Kurtz montre une stabilité à tous les stades cliniques et suggère même

une amélioration des performances cognitives sur un intervalle test-retest de 5 ans (Kurtz, 2005). Une récente méta-analyse de 53 études longitudinales va également dans le sens d'une amélioration des performances cognitives après l'entrée dans la schizophrénie (Szöke et al., 2008). Les auteurs de cette méta-analyse ont identifié le maintien de doses efficaces d'antipsychotique, un changement d'antipsychotique typique pour un atypique et un intervalle test-retest court comme facteurs modérateurs à l'amélioration des performances cognitives (Szöke et al., 2008). Quoi qu'il en soit l'amélioration des performances cognitives que ce soit grâce aux traitements pharmacologiques ou grâce aux programmes de remédiation cognitive reste un enjeu majeur de la prise en charge thérapeutique avec l'objectif secondaire d'améliorer le pronostic fonctionnel (Gold, 2004).

3.4.Implications fonctionnelles

Il est depuis des années bien établi que les déficits cognitifs retrouvés dans la schizophrénie sont significativement et étroitement corrélés aux capacités fonctionnelles du patient et notamment à son fonctionnement dans sa vie quotidienne (Green, 1996) (Michael Foster Green et al., 2000) (M. F. Green et al., 2000) (Green et al., 2004) (Kurtz, 2006) (Sheffield et al., 2014). Comparativement aux symptômes positifs et négatifs, ceux sont les troubles cognitifs qui sont le plus responsables d'incapacités fonctionnelles importantes et persistantes (Green, 1996). (Bowie et al., 2008). Une des premières orientations de la recherche a été de savoir si c'était le déficit cognitif global ou certains domaines de ce déficit cognitif qui affectaient plus les capacités fonctionnelles. Pour cela, le concept de capacités fonctionnelles a été divisé en 3 catégories : (1) l'autonomie dans le fonctionnement en société ; (2) la résolution de problèmes sociaux ; (3) l'acquisition de compétences (Green, 1996). Il a été montré que la mémoire épisodique auditive était significativement corrélée aux trois catégories du concept de capacités fonctionnelles, la vigilance était significativement corrélée à la résolution de problèmes sociaux et à l'acquisition de compétences alors que les fonctions exécutives étaient fortement corrélées à l'autonomie en société et plus faiblement corrélée à l'acquisition de compétences (Green, 1996). On pourrait être tenté d'interpréter ces résultats comme une plus grande spécificité de certaines dimensions cognitives à limiter les capacités fonctionnelles des patients atteints de schizophrénie. Allant dans le sens de cette interprétation, la mémoire verbale, la mémoire immédiate, les fonctions exécutives et la

vigilance ont été associés au pronostic fonctionnel (M. F. Green et al., 2000). Cependant certaines réserves ont été émises à l'association spécifique de certaines capacités cognitives au pronostic fonctionnel parmi lesquelles la variabilité de la fréquence d'étude des différentes fonctions cognitives (M. F. Green et al., 2000) et la multiplicité de tests pouvant évaluer une même fonction cognitive (Dickinson and Gold, 2008). Plusieurs études ont donc suggéré que le déficit cognitif global était associé aux capacités fonctionnelles ainsi qu'au pronostic fonctionnel (Evans et al., 2003) (Palmer et al., 2002) (Palmer and Jeste, 2006) (Bowie et al., 2008) (Karilampi et al., 2011). L'association entre l'altération des fonctions cognitives et les capacités fonctionnelles a également été étudiée en partant des différents domaines quotidiens dans lesquels les patients éprouvent des difficultés et en regardant quelles fonctions cognitives étaient altérées dans ces domaines (Lepage et al., 2014). Ainsi l'altération de toutes les fonctions cognitives est étroitement associée à une faible prise en charge de soi (Evans et al., 2003) et serait prédictive d'une altération de la capacité à s'occuper des activités de la vie quotidienne (Velligan et al., 2000). Il en est de même pour l'autonomie qui est affectée par l'altération cognitive globale (Bowie et al., 2008) (Heinrichs et al., 2010). De manière intéressante, plusieurs études ont montré une amélioration de certaines fonctions cognitives avec une amélioration de l'autonomie du patient (Caplan et al., 2006) (Gupta et al., 2012). Les activités de la vie quotidienne sont également liées aux troubles cognitifs. Ainsi, la vitesse de traitement de l'information, la mémoire épisodique et les fonctions exécutives ont été montrées comme étant étroitement associées aux difficultés dans les habilités de la vie quotidienne rencontrées dans la schizophrénie (McClure et al., 2007). La capacité à avoir un travail est aussi étroitement liée aux troubles cognitifs. Le fonctionnement cognitif a été proposé comme prédicteur de la capacité à accéder à un emploi (T. Mueser, Deborah R. Becker, Rosem, 2001). La vitesse de traitement de l'information et l'attention ont été proposés comme influençant directement l'accession à l'emploi (Sánchez et al., 2009). Il existe donc un lien étroit entre les déficits cognitifs et les capacités de fonctionnement des patients.

La présence et la persistance de troubles cognitifs est donc associée au pronostic fonctionnel du patient dans la schizophrénie. La présence de troubles cognitifs semble être un frein à l'accomplissement de plusieurs domaines d'une vie quotidienne active et autonome. Considérer la présence et l'évolution des troubles cognitives devient de plus en plus important dans la prise en charge des patients atteints de schizophrénie étant donné que les objectifs de cette prise en charge ne se limitent plus à l'abolition des symptômes mais doit prendre en

compte la réhabilitation du patient dans la vie quotidienne et l'amélioration de sa qualité de vie.

4. La qualité de vie dans la schizophrénie

Le concept de Qualité de Vie (QV) est apparu en 1947 lorsque l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a défini et élargi la définition de la santé comme étant non seulement la santé physique mais aussi le bien être mental et social (World Health Organization, 1949). La QV est ainsi devenue un paradigme prometteur représentant l'idéal à atteindre pour la médecine moderne. De multiples applications du concept de QV ont ainsi vu le jour dans de nombreux domaines de la médecine. Les applications dans le champs de la psychiatrie ont été plus tardives (Awad et al., 1997a). En effet, ce n'est que lors des campagnes de désinstitutionalisation dans les années 1960 que la psychiatrie a commencé à s'intéresser à la notion de QV dans la schizophrénie (Lehman et al., 1986) (Lehman, 1996).

4.1. Les bases conceptuelles de la qualité de vie dans la schizophrénie

Un des premières étapes de l'application du concept de QV au champ de la schizophrénie a été de redéfinir les limites de la QV appliquée au champ médical et appelée « health-related quality of life (HRQL) ». La HRQL avait été définie comme l'impact perçu par les patients de leur état de santé sur leur vie évalué grâce à des composantes physiques, émotionnelles, mentales, sociales et comportementales de bien-être et de fonctionnement (Anita Stewart, John E. Ware, 1992). Mais la schizophrénie est une pathologie multidimensionnelle qui touche plusieurs domaines de fonctionnement incluant les cognitions, les émotions, la prise de décision et l'initiative. De plus, certaines spécificités dans la prise en charge de la schizophrénie sont à prendre en compte. Les traitements antipsychotiques, bien que les secondes générations soient mieux tolérées que les premières générations, peuvent générer des effets indésirables qui peuvent influencer négativement la QV (de Haan et al., 2002) (Karamatskos et al., 2012). De même, la stigmatisation sociale, les ressources financières limitées, le tissu relationnel, les difficultés dans les tâches de la vie quotidienne sont autant d'autres facteurs qui influencent aussi la QV des patients souffrant de schizophrénie (Bechdolf et al., 2003) (Lehman, 1983). Ainsi afin de prendre en compte dans l'évaluation de

la QV l'ensemble de ces spécificités liées à la schizophrénie, la notion d'HRQL s'est enrichie de plusieurs concepts dont trois sont prédominants.

Le premier concept a été développé en 1997 par Awad et collaborateurs (Awad et al., 1997b). La QV est ainsi définie comme le résultat d'une interaction dynamique entre trois déterminants primaires majeurs : les symptômes psychotiques et leur sévérité, les effets indésirables des traitements antipsychotiques et les capacités psychosociales. Des déterminants secondaires de la QV comme des traits de personnalité, le niveau de fonctionnement pré morbide, la conscience de la maladie et l'adhérence au traitement ont également été identifiés. Ce modèle a été validé par de nombreuses études (Ritsner, 2007) (Voruganti et al., 2007).

Le deuxième concept a été développé en 1998 par Zissi et collaborateurs dont l'objectif était de relier l'évaluation subjective de la HRQL à un auto questionnaire de QV (Lehman AF, 1988) spécialisé pour l'évaluation des pathologies mentales sévères (Zissi et al., 1998). Ce modèle retrouve une corrélation entre l'amélioration de la QV et l'amélioration du mode de vie, une meilleure autonomie et une conception de soi positive. Il est nécessaire de valider ce modèle de manière plus robuste (Awad and Voruganti, 2012)

Le troisième concept a été développé en 2000 par Ritsner et collaborateurs (Ritsner, 2007). Ce modèle voit la HRQL subjective comme la résultante d'un mélange de facteurs de stress et protecteurs. Selon ce modèle, la HRQL diminue quand les facteurs de stress sont plus importants que les facteurs protecteurs. Des dimensions comme la santé physique, les sentiments subjectifs, les loisirs, les relations sociales, une activité générale et le traitement pharmacologique sont considérées comme des facteurs protecteurs, dont la diminution peut être source de stress.

L'amélioration de la conceptualisation de la QV dans le champ de la schizophrénie a donné lieu à la construction de plusieurs échelles dans le but de l'évaluer.

Notre intérêt s'est porté que une de ces échelles qui est la Subjective-Quality of Life (S-QoL).

4.2.Construction de l'échelle de qualité de vie S-QoL

La S-QoL, développée en 2003, est un auto questionnaire spécialement conçu pour l'évaluation de la QV des patients souffrant de schizophrénie (Auquier et al., 2003). Elle a été construite à partir d'entretiens semi dirigés avec les patients dans le but de prendre en compte le point de vue du patient (Lançon et al., 2007). Elle a été développée en accord avec le concept de QV de Calman (Calman, 1984). Selon ce concept, la QV mesure l'écart entre les attentes du patient et ce qui s'est réalisé. La QV est ainsi vue en termes de contentement, satisfaction, réalisation et capacité de faire face. Un tel concept encourage la croissance personnelle en tentant d'atteindre les buts que la personne s'est fixés. La S-QoL est une échelle multidimensionnelle qui comprend 41 items répartis en 8 dimensions : (i) bien-être psychologique ; (ii) estime de soi ; (iii) relations avec la famille ; (iv) relations avec les amis ; (v) résilience ; (vi) bien-être physique ; (vii) autonomie et (viii) vie sentimentale. La validation de cette échelle rapportait une bonne cohérence interne et une bonne reproductibilité (Auquier et al., 2003) (Lançon et al., 2007). Un score est calculé pour chaque dimension ainsi qu'un index global allant de 0 pour le niveau de QV le plus altéré à 100 pour le niveau de QV le plus préservé.

Une version abrégée de la S-QoL a été proposée en 2010 (Boyer et al., 2010). Cette version comprend 18 items au lieu de 41. Les 18 items sont répartis selon les 8 mêmes dimensions que la version initiale. La validation de cette échelle rapportait une cohérence interne satisfaisante et une forte comparabilité entre la S-QoL 18 et la S-QoL 41 (Boyer et al., 2010). Un score pour chaque dimension ainsi qu'un index global est calculé selon le même principe que pour la S-QoL allant de 0 pour le niveau de QV le plus altéré à 100 pour le niveau de QV le plus préservé.

Nous avons choisi d'utiliser la S-QoL 18 pour évaluer la QV dans notre travail. La S-QoL 18 est un questionnaire court ce qui va permettre d'augmenter l'exactitude et l'exhaustivité des réponses (Baumstarck et al., 2013). De plus la S-QoL 18 est basée exclusivement sur le point de vue du patient, ce qui a été montré comme reflétant mieux le vécu du patient (Cramer et al., 2000). En outre la S-QoL 18 semble bien adaptée aux difficultés de compréhension que peuvent présenter les patients souffrant de schizophrénie car elle demande une seule réponse qui se réfère à l'instant présent. Enfin, sa construction selon le concept de Calman permet de s'amender de la question du gold standard de la QV, le patient étant son propre témoin

4.3. Les Déterminants de la qualité de vie dans la schizophrénie

Les déterminants de la QV ont été classés selon les cinq facteurs suivants : socio démographiques, cliniques, psychopathologiques, neurocognitifs et psychosociaux. Au niveau socio démographique, le statut marital ainsi que l'activité professionnelle apparaissent être des facteurs prédictifs significatifs du niveau de QV bien plus que l'âge, le genre ou le niveau d'éducation (Chou et al., 2014). Ainsi, le statut marital et l'activité professionnelle semblent affecter les dimensions psychologique et relations avec la famille (Górna et al., 2008) (Marwaha et al., 2008) (Chou et al., 2014) mais également la dimension physique (Xiang et al., 2007). Au niveau des facteurs cliniques, le nombre d'hospitalisations est celui qui les plus significativement corrélé aux scores de QV (Xiang et al., 2007) (Chou et al., 2014). Ainsi la fréquence et la durée des hospitalisations est associée à de faibles niveaux de qualité de vie. Mais la durée de psychose non traitée (Górna et al., 2008), le délai d'introduction d'un traitement, le faible niveau prémorbide (Malla and Payne, 2005), la durée d'évolution de la maladie et l'âge de début jeune (Hsiao et al., 2012) sont également des facteurs cliniques associées avec de faibles niveaux de QV. En ce qui concerne les facteurs psychopathologiques, les symptômes dépressifs et anxieux (Bechdolf et al., 2003) (Hansson, 2006) (Xiang et al., 2007) (Fervaha et al., 2013) semblent influencer les scores de QV de manière plus importante que les symptômes positifs (Marwaha et al., 2008) ou les symptômes négatifs (Aki et al., 2008). Certains auteurs suggèrent même une base pathophysiologique commune entre les symptômes dépressifs et le bien-être subjectif dans la schizophrénie devant la persistance d'une association forte entre les symptômes dépressifs et le bien-être malgré l'amélioration des symptômes dépressifs chez des patients traités par clozapine (Kim et al., 2014). Il a également été rapporté que la sévérité des symptômes (tous symptômes confondus) est un facteur prédictif de faibles niveaux de qualité de vie (Hsiao et al., 2012) (Lanfredi et al., 2014) ainsi que la persistance de symptômes résiduels (Malla and Payne, 2005) ou la résistance au traitement (Fujimaki et al., 2012). Les facteurs neurocognitifs ont également été associés à la QV préférentiellement durant les premières années d'évolution de la maladie (Chou et al., 2014). La mémoire verbale a par exemple été associée au niveau de QV (Sota and Heinrichs, 2004) mais n'altère pas les capacités du patient à évaluer sa qualité de vie (Aghababian et al., 2006) (Baumstarck et al., 2013). L'insight a également été associé de manière négative à la QV laissant supposer qu'une bonne conscience de la maladie s'accompagne d'une bonne conscience des limitations liées à celle-ci et de leur conséquence négative sur la vie du patient dont la qualité est altérée (Aghababian et al., 2011). Enfin, les

facteurs psychosociaux ont été rapportés comme influençant le plus le niveau de QV (Ho et al., 2010) (Chou et al., 2014). Parmi ces facteurs on retrouve l'auto efficacité (Bechdolf et al., 2003), l'estime de soi (Hansson, 2006), les stratégies de coping négatives (Bechdolf et al., 2003), la perception du support social (Bechdolf et al., 2003) (Ho et al., 2010) ainsi que la stigmatisation interne (Ho et al., 2010). Ces facteurs sont essentiellement centrés sur le « soi ». Une étude a confirmé l'importance de l'association entre les variables autocentrées avec la QV (Eklund and Bäckström, 2005). Parmi les facteurs psychosociaux, les tentatives de suicide ont également une association forte avec le niveau de QV (Chou et al., 2014). Etant donné qu'il existe une évaluation objective de la QV par hétéro questionnaires et une subjective par auto questionnaires, certains auteurs se sont intéressés aux différences de déterminants entre ces deux formes d'évaluation (Narvaez et al., 2008). Ils ont rapporté d'une part des symptômes dépressif sévères et de bons niveaux de fonctionnement cognitifs comme étant des prédicteurs indépendants d'une mauvaise QV subjective et d'autre part des symptômes négatifs comme étant prédicteurs de faibles niveaux de QV objective (Narvaez et al., 2008). Enfin, une dernière étude retrouve de manière intéressante que les capacités de la vie quotidienne évaluées à l'aide d'une échelle par un membre de l'entourage du patient peuvent être prédictives du niveau de QV des patients (Aki et al., 2008). La QV serait ainsi étroitement liée aux habiletés quotidiennes du patient et par la même à la rémission fonctionnelle.

4.4. Qualité de vie et rémission symptomatique et fonctionnelle dans la schizophrénie

La rémission symptomatique dans la schizophrénie a été définie par The Remission in Schizophrenia Working Group comme un seuil au-dessous duquel les symptômes majeurs de la schizophrénie tels que les symptômes positifs ou négatifs s'expriment moins ou sont absents et n'interfèrent plus dans le comportement du patient (Andreasen et al., 2005). La rémission symptomatique n'est pas le seul critère permettant d'évaluer le devenir du patient. La rémission fonctionnelle et la QV sont également des critères d'évaluation du devenir du patient. De plus, la rémission symptomatique ne s'accompagne pas toujours d'une amélioration concomitante de la rémission fonctionnelle ou de la QV (Lambert et al., 2010) (Carpiniello et al., 2012) (Karow et al., 2012). Ainsi, une étude prospective suivant

l'évolution de patients atteints de schizophrénie initialement naïfs de traitement a rapporté un taux de rémission symptomatique à 60 % après 3 ans d'évolution de la maladie pour un taux de seulement 28 % de rémission fonctionnelle concomitante à une amélioration de la QV (Lambert et al., 2008). De même, une récente étude a confirmé cette inadéquation. Des patients atteints de schizophrénie avaient de hauts niveaux de satisfaction de leur vie alors que leur maladie était évaluée comme sévère et qu'ils présentaient un déficit fonctionnel important (Fervaha et al., 2015). Il a également été estimé que près de 50 % des patients atteints de schizophrénie rapportaient une qualité de vie favorable malgré la persistance de symptômes psychotiques (Karow et al., 2014). Ces différences sont probablement dues au fait que la rémission symptomatique et la QV n'évaluent pas les mêmes paramètres. En effet, la rémission symptomatique ne se base que sur les symptômes centraux de la schizophrénie, alors que la QV est influencée par plusieurs déterminants qui ne serait-ce qu'au niveau clinique sont plus élargis que les critères évaluant la rémission symptomatique (Karow et al., 2014). Pourtant, il existe bien un lien entre la QV et la rémission symptomatique. Plusieurs études ont montré qu'une amélioration précoce de la QV pouvait avoir une valeur prédictive d'une rémission symptomatique plus tardive (Bodén et al., 2009) (Lambert et al., 2007) (Schennach-Wolff et al., 2010). Ainsi, une étude de suivi longitudinal sur 5 ans a confirmé cela en montrant qu'une amélioration précoce du bien être subjectif était significativement associée à une rémission symptomatique persistante (de Haan et al., 2008). De plus une amélioration précoce de la QV pourrait également avoir une valeur prédictive du devenir fonctionnel des patients (Lambert et al., 2009). La QV semble être positivement associée au fonctionnement des patients puisque de bons niveaux de QV ont été rapportés chez des patients présentant de bons niveaux de fonctionnement (Boyer et al., 2013b). De même, des niveaux élevés de QV ont été décrits chez des patients en rémission fonctionnelle (Haro et al., 2014). De plus de hauts niveaux de QV ou une amélioration de la QV ont été proposés comme facteurs prédictifs du résultat des différents traitements combinés de la schizophrénie (Naber et al., 2013). La QV a également été proposé comme un facteur prédictif indépendant de la rechute (Boyer et al., 2013a). Ainsi, l'amélioration de la QV a été démontrée comme étant un important facteur prédictif indépendant de la rémission symptomatique et fonctionnelle des patients atteints de schizophrénie.

4.5. Les limites du concept de qualité de vie

Malgré l'intérêt scientifique porté à la qualité de vie et le nombre croissant de publications, l'évaluation de la qualité de vie reste limitée dans la pratique clinique quotidienne et a du mal à impacter la prise en charge (Boyer and Auquier, 2012) (Boyer et al., 2014). Une des premières limitations avancée est l'absence de consensus sur la définition du concept de QV (Awad and Voruganti, 2012). Les études portant sur la QV se sont intéressées au développement de plusieurs échelles à partir de modèles théoriques différents élargissant ainsi les frontières de la QV. Une définition unique de la QV semble trop restrictive. Plusieurs définitions doivent lui être préférées car elles enrichissent le concept de QV et élargissent ses dimensions (Awad and Voruganti, 2012). Découlant de cette multiplicité de définition, une deuxième limite apportée à la QV est l'absence de fondements théoriques et scientifiques robustes (Leplège and Hunt, 1997). En effet, l'élaboration d'échelles de QV spécifiques à la schizophrénie s'est faite à partir de différents concepts théoriques psychologiques. Les études se sont donc restreintes à définir les bases théoriques de leur échelle oubliant les bases théoriques plus générales de la QV (Awad and Voruganti, 2012). De plus l'opposition évaluation subjective/ évaluation objective de la QV constitue une troisième limite (Awad and Voruganti, 2012). Le concept original de la QV insiste sur la subjectivité de la mesure afin de recueillir le point de vue des patients (Auquier et al., 2003) (Priebe et al., 2010). Mais des évaluations objectives ont également été élaborées devant la crainte de difficultés inhérentes à la maladie à recueillir une appréciation précise de soi (Awad and Voruganti, 2004). Pourtant il a été démontré que l'évaluation subjective de la QV était adaptée aux signes cliniques retrouvés dans la schizophrénie (Baumstarck et al., 2013). Enfin une dernière limite est l'utilisation en pratique clinique quotidienne des données issues de l'évaluation de la qualité de vie (Awad and Voruganti, 2012). Plusieurs études ont montré que les cliniciens ne savent pas interpréter les données issues de l'évaluation de la QV et ne s'en servent pas dans les stratégies médicales mises en place (Halyard et al., 2006b) (Halyard et al., 2006a).

Nous venons de pointer du doigt l'importance des troubles cognitifs et de la QV dans l'évolution de la schizophrénie et dans le fonctionnement des patients. Nos travaux ont pour objectif de mettre en évidence les bases neurales structurales et fonctionnelles qui sous-tendent les troubles cognitifs et la QV dans la schizophrénie.

Chapitre 2 : PARTIE EXPERIMENTALE

1. Etude par IRM structurale et fonctionnelle du système de la mémoire de travail durant les dix premières années d'évolution de la schizophrénie

Les troubles cognitifs constituent un déficit central dans la schizophrénie de par leur fréquence et leur implication fonctionnelle (Bowie et al., 2008). Ils ont fait l'objet de très nombreuses études d'imagerie fonctionnelle d'activation dont l'objectif était principalement de mettre en évidence le réseau neuronal qui sous-tendait une fonction cognitive et les modifications d'activation de ce réseau en lien avec la schizophrénie. Aucune étude n'avait jusqu'à présent cherché à explorer si l'activation du réseau cérébral qui sous-tend une fonction cognitive donnée pouvait être modifiée à différents stades d'évolution de la maladie.

L'**étude 1** (Faget-Agius et al., 2013a) a pour but d'explorer par une analyse combinée en VBM et en IRMf d'activation avec une tâche de mémoire de travail (*n*-back) l'organisation structurale et fonctionnelle du système de mémoire de travail à différents stades de la maladie.

1.1. Résumé de l'étude

Nous avons inclus 28 patients droitiers qui présentaient un diagnostic de schizophrénie selon les critères du DSM-IV-TR et qui ont été divisés en deux groupes en fonction de la durée d'évolution de la schizophrénie : le premier groupe correspondait à une courte durée d'évolution de la maladie (« Short Disease Duration » ; SDD) avec moins de 60 mois d'évolution de la maladie à partir du premier épisode de schizophrénie et le deuxième groupe correspondait à une longue durée d'évolution de la maladie (« Long Disease Duration » ; LDD) avec une évolution de la maladie entre 60 et 120 mois. 11 sujets sains droitiers appariés

selon l'âge, le sexe et indemnes de pathologie psychiatrique et neurologique ont également été inclus. Tous les participants ont passé une IRM conventionnelle et fonctionnelle. Durant l'acquisition d'IRMf, un design en bloc a été utilisé pour présenter la tâche de *n*-back.

Nous avons retrouvé une différence de performance statistiquement significative entre le groupe entier de patients et les sujets sains pour les 3 conditions de la tâche *n*-back ($p < 0.002$). Par contre, nous n'avons pas retrouvé de différences de performance entre le groupe SDD et le groupe LDD.

En comparaison aux sujets sains, le groupe entier de patients présentait un pattern d'atrophie de substance grise (SG) étendu fronto temporo pariéto occipito cérébelleux ($p < 0.005$ non corrigé avec $FDR < 0.05$ à l'échelle du cluster). Il n'y avait pas de différence significative d'atrophie de SG entre le groupe SDD et le groupe LDD.

Pour la condition 0-back, des hyperactivations cérébrales ont été observées pour le groupe LDD comparativement au groupe SDD au niveau frontal (BA4 ; BA10), temporal (BA36), pariétal (BA7 ; BA40) ainsi qu'au niveau du putamen et du pallidum.

Pour la condition 1-back, des hyperactivations cérébrales ont été observées pour le groupe LDD comparativement au groupe SDD uniquement au niveau frontal (BA6 ; BA32).

Pour la condition 2-back, aucune hyperactivation cérébrale n'a été observée pour le groupe LDD comparativement au groupe SDD.

Enfin, nous avons mis en évidence une corrélation entre les scores *n*-back et l'atrophie de régions frontales et temporales.

1.2. Etude 1 : Structural and functional reorganization of working memory system during the first decade in schizophrenia. A cross-sectional study. Schizophr Res, 2013; 151(1-3):48-60.



Structural and functional reorganization of working memory system during the first decade in schizophrenia. A cross-sectional study

C. Faget-Agius^{a,b,c,d,*}, L. Boyer^{d,e}, C. Lançon^{c,e}, R. Richieri^{c,e}, E. Fassio^c, E. Soulier^{a,b}, V. Chanoine^{a,b}, P. Auquier^{d,e}, J.P. Ranjeva^{a,b}, M. Guye^{a,b}

^a Centre de Résonance Magnétique Biologique et Médicale (CRMBM) UMR AMU-CNRS 7339, Medical School of Marseille, France

^b Centre d'exploration Métabolique par Résonance Magnétique (CEMEREM) UMR AMU-CNRS 7339, Timone University Hospital, AP-HM, Marseille, France

^c Department of Psychiatry, Sainte-Marguerite University Hospital, 13009 Marseille, France

^d Department of Public Health, Timone University Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille, 13005 Marseille, France

^e EA 3279-Self-perceived Health Assessment Research Unit, School of Medicine, Timone University, 13005 Marseille, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 11 April 2013

Received in revised form 19 September 2013

Accepted 13 October 2013

Available online 11 November 2013

Keywords:

Schizophrenia

Functional MRI

Working memory

Disease duration

ABSTRACT

Introduction: Progressive atrophy occurs in brain regions involved in the working memory network along the schizophrenia's course, but without parallel evolution of working memory impairment. We investigated the functional organization inside this network at different stages of the disease.

Methods: Twenty-eight patients with schizophrenia (16 with long disease duration (>60 months) and 12 with short disease duration (<60 months)) and eleven healthy controls underwent structural and functional MRI during an *n*-back task to determine atrophy and activation patterns.

Results: At similar *n*-back performances and relative to short disease duration patients, long disease duration patients activated more frontal temporal parietal and frontal network during 0-back and 1-back tasks respectively. *n*-back scores were correlated to atrophy in the frontal-temporal areas.

Discussion: Functional reorganization in the working memory network may play a compensatory role during the first ten years of schizophrenia.

© 2013 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Schizophrenia is a chronic mental illness with a lifetime incidence of 1% in the general population during adolescence and early adulthood. Among the various clinical characteristics observed in schizophrenic patients, working memory impairment is frequent (Goldman-Rakic, 1994; Piskulic et al., 2007), present as soon as the first episode (Lee and Park, 2005), and observed all along the disease course (Keefe et al., 2006; Jahshan et al., 2010) but with no or moderate progression at the chronic stage (Honey et al., 2002), and no association with disease duration (Piskulic et al., 2007).

Another feature of patients with schizophrenia is the structural brain damage observed since the first episode (Ellison-Wright et al., 2008) and even before in high risk subjects (Harrison, 1999). At this preclinical stage of schizophrenia, gray matter (GM) atrophy patterns involve the prefrontal, temporal and anterior cingulate cortices (Jung et al., 2010), and then progress after the first episode of schizophrenia (Ellison-Wright et al., 2008; Borgwardt et al., 2011) and all along the chronic course of the disease (Hulshoff Pol and Kahn, 2008; Chan et al., 2011). Some of these affected regions are

part of the working memory network, namely the dorsolateral prefrontal cortex and the anterior cingulate. Thus, during the disease course, working memory performances would be preserved despite the atrophy of regions involved in the working memory network. Interestingly, functional MRI (fMRI) performed in middle age and older schizophrenia patients with normal working memory performances have showed greater activations in frontal, parietal and occipital lobes during a working memory task relative to healthy controls (Kindermann et al., 2004).

However, to the best of our knowledge, no fMRI study has been focused on the potential substrates of neural network reorganization for maintaining working memory performances during the course of schizophrenia. By combining structural MRI and working memory task related fMRI, we aimed to study the putative functional reorganization processes occurring at different stages of schizophrenia. We hypothesized that, relative to patients with short disease duration (DD) schizophrenia (DD < 60 months), patients at a more advanced stage of the disease (DD > 60 months) would require larger functional adaptive mechanisms for maintaining working memory performances.

2. Methods

2.1. Participants

Twenty-eight right-handed patients with a DSM-IV-TR diagnosis of schizophrenia were studied. The inclusion criteria were male, aged

* Corresponding author at: Department of Psychiatry, Sainte-Marguerite University Hospital, 270 Boulevard de Sainte Marguerite, 13009 Marseille, France. Tel.: +33 4 91 74 60 23; fax: +33 4 91 74 62 16.

E-mail address: cathe.rine.faget@ap-hm.fr (C. Faget-Agius).

18–45 years, French native language, duration of illness under 120 months, informed consent to participate in the study, stable disease (no need for hospitalization at inclusion, or major change in the patients' condition for 2 months prior to inclusion) and outpatient. The exclusion criteria were psychiatric diagnosis other than schizophrenia on Axis I of DSM-IV-TR, decompensated organic disease, mental retardation and any exclusion criteria to perform an MRI exam.

The population of patients was divided in two subgroups, the first one including patients with Short Disease Duration (SDD) (less than 60 months from the first episode) and the other one including patients with Long Disease Duration (LDD) (duration of illness 60–120 months).

Twelve SDD patients were included (age = 26.08; SD = 5.42). The mean duration of disease of the SDD patients group was 31.5 months (SD = 14.05). Sixteen LDD patients were included (age = 32.44; SD = 6.51). The mean duration of disease of the LDD patients group was 105.94 months (SD = 11.08).

Eleven healthy right-handed men (age = 27.64; SD = 4.90) were also included, matched to patients for age and gender. They were free from neurological/psychiatric disease and cognitive complaints, and had a normal brain MRI. They were screened for anxiety and depression using the Anxiety and Depression Hospital scale (subscores < 8). They were free from case of schizophrenia in first degree relatives.

The local ethics committee gave approval for this research conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and the French Good Clinical Practices (CNIL, 2004; WMA, 2008).

2.2. Clinical evaluation

Symptom severity was rated using the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) (Kay et al., 1986) and the three subscales of PANSS (positive, negative, general psychopathology) were assessed because of their potential link to cognitive impairment (Lançon et al., 2000). Data relative to antipsychotic medication (first-generation antipsychotics – FGAs, second-generation antipsychotics – SGAs) and Chlorpromazine equivalent daily dose were collected. Clinical evaluation was performed within fourteen days before the MRI exploration.

2.3. MRI acquisition

All data were acquired on a 3T Magnetom Verio MR Scanner (Siemens, Erlangen, Germany) equipped with a 12 channel head coil.

Conventional MRI exploration included sagittal 3D-T₂-weighted FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) sequence (TI/TE/TR: 1800 ms/395 ms/5000 ms, 160 contiguous slices, isotropic voxel size 1 × 1 × 1 mm³, bandwidth: 781 Hz/pixel) and sagittal 3D MPRAGE (Magnetization Prepared Gradient Echo) T₁-weighted images (TI/TE/TR: 900 ms/2.92 ms/1900 ms, flip angle: 9°, 176 contiguous slices, isotropic voxel size: 1 × 1 × 1 mm³, bandwidth: 200 Hz/pixel).

2.3.1. fMRI acquisition and working memory task

Block design fMRI experiment was performed using T₂*-weighted single shot GE-EPI sequence (TR/TE = 2550/30 ms; 40 contiguous slices, voxel size 3 × 3 × 3 mm³; flip angle = 85°, bandwidth 114 Hz/pixel). Foam padding and headphones were used to limit head motion and reduce scanner noise. The working memory paradigm was adapted from the *n*-back letter task (Braver et al., 1997). For each block, series of 12 letters was displayed. Participants had to decide whether the current letter matched the letter shown earlier in the series (Gevins and Cuttito, 1993). For the 1-back condition, the target was any letter that was identical to the one immediately preceding it (i.e., one trial prior). In the 2-back condition, the target was any letter that was identical to the one presented in the two trials prior. As a control condition (0-back condition) participants had to recognize the letter X among continuous series of letters.

All stimuli were generated on a computer (using E-Prime software; <http://www.eprime2.eu/>) and back-projected onto a screen that the participants viewed through a mirror fixed to the head coil. Letters were presented centrally (40-point Arial font). Subject responses were recorded inside the magnet using a response pad (Cedrus lumina, San Pedro, USA; <http://www.cedrus.com/lumina/> Cedrus). The fMRI protocol was divided in four experimental blocks, each of them started with six fixation crosses followed by a series of twelve consecutive letters (stimulus duration 500 ms, inter-stimulus interval 2.55 ms).

2.4. Data analysis

2.4.1. Clinical and behavioral data

Demographic and clinical variables were compared between subgroups using non-parametric Mann–Whitney test ($p < 0.05$ (two-tailed)). Data were expressed in proportion or mean and standard deviation.

Behavioral performances were expressed as percentage of correct response (accuracy). Between-group analysis was performed using non-parametric Kruskal–Wallis test ($p < 0.05$) and non-parametric Mann–Whitney test ($p < 0.05$ (two-tailed)) to compare SDD/LDD patients to controls.

Analysis of behavioral performances was conducted using ANOVA with disease duration and working memory load (0-, 1-, 2-back) as covariates.

All analyses were performed using the SPSS (v17.0) statistical package (SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

2.4.2. Gray matter volume (GMV) analysis

T1-weighted MPRAGE images were post-processed to study group-related differences in gray matter volume using the SPM8 software (www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/; Wellcome Department of Cognitive Neurology, UK) running under Matlab 7.2 (MathWorks, USA). The segmentation and the normalization steps were performed using the VBM8 toolbox (<http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm8/>). The resulting GM fraction maps were smoothed using 8 mm Gaussian filter.

Correlations between *n*-back performances and patterns of gray matter density were performed using partial correlation with age and treatments (chlorpromazine equivalent daily dose) as covariates ($p < 0.05$).

2.4.3. fMRI postprocessing

Data were processed using SPM8 software (Wellcome Department of Cognitive Neurology, University College London) implemented in Matlab 7.12 (MathWorks Sherborn, MA). Subjects who had greater than 5 mm of motion in either the x, y, or z directions were excluded from the analyses. After slice timing correction and spatial realignment, images were spatially normalized into the MNI space and smoothed with a 6-mm Gaussian filter. Statistical group analyses were performed using the random-effect analysis. Individual statistical maps were calculated for each subject to evaluate working memory load (0-, 1-, 2-back) differences. Each working memory load condition (0-, 1-, 2-back) was modeled by a 30 s box-car convolved with a canonical hemodynamic response function. Between-group analysis (two-sample *t* test $p < 0.005$ uncorrected with FDR < 0.05 for individual clusters) was performed using behavioral performances (number of correct responses) and treatment (Chlorpromazine equivalent daily dose) as covariates. A full factorial analysis with duration of illness and working memory load as factors was performed including age, behavioral performances (number of correct responses) and treatments (Chlorpromazine equivalent daily dose) as covariates.

The MNI x, y and z coordinates of activity clusters which correlated positively or negatively with the variables of interest were converted to Talairach and Tournoux space (Talairach and Tournoux, 1998) using a non-linear transform (Brett et al., 2001) in order to identify their locations (Brodmann area, BA).

3. Results

3.1. Demographic and clinical evaluation

Characteristics of the 28 patients are presented in Table 1.

Mean duration of illness was 74.04 ± 40 months for the whole-group of patients. Disease severity was considered as mild with a mean total PANSS score of 63 ± 19 , 24 out of the 28 patients were treated with second generation antipsychotics. Duration of illness and age were significantly different between the two subgroups ($D_{SDD} = 32 \pm 14$; $D_{LDD} = 106 \pm 11$; $p = 0.000$ and $age_{SDD} = 26 \pm 5$; $age_{LDD} = 32 \pm 7$; $p < 0.05$). Significant differences in mean equivalent daily doses of Chlorpromazine were observed between subgroups ($Dose_{SDD} = 201 \pm 174$; $Dose_{LDD} = 560 \pm 383$; $p = 0.005$). No between group differences were observed in educational levels ($EL_{SDD} = 11 \pm 92$; $EL_{LDD} = 10 \pm 62$; $p = 0.08$) and total and subscale PANSS scores (PANSS total score $SDD = 64 \pm 20$; PANSS total score $LDD = 61 \pm 18$; $p = 0.60$).

3.2. Behavioral performances

Response accuracy of patients and controls are presented in Table 2.

There was a statistically significant difference between the SDD and LDD patients and controls for the three working memory load:

- For 0-back: ($H(2) = 17.24$, $p = 0.000$), with a mean rank of 14.88 for SDD patients, 15.81 for LDD patients and 31.68 for controls.
- For 1-back: ($H(2) = 14.31$, $p = 0.001$), with a mean rank of 15.79 for SDD patients, 15.59 for LDD patients and 31 for controls.
- For 2-back: ($H(2) = 21.55$, $p = 0.000$), with a mean rank of 14.50 for SDD patients, 14.84 for LDD patients and 33.50 for controls.

ANOVA analysis for the whole group of patients showed a significant working memory load effect on response accuracy but without significant group effect relative to illness duration [$F(19, 64) = 2.63$ $p < 0.005$].

3.3. Patterns of gray matter atrophy in patients with schizophrenia

Relative to controls, GM atrophy was found in the whole group patients in the frontal lobe including the precentral gyrus (Brodmann area 4 (BA 4)), the supplementary motor area (BA 6), the premotor cortex (BA 8), the dorso lateral prefrontal cortex (BA 9), the anterior prefrontal cortex (BA 10), the orbitofrontal cortex (BA 11) and the septum pellucidum (BA 25). GM atrophy was also found in the temporal lobe within the middle temporal gyrus (BA 21), the fusiform gyrus

Table 2

Accuracy (percentage and standard deviation) for the n-back task in patients and controls.

n-back	SDD	LDD	Controls	SDD v. controls p-value	LDD v. controls p-value
0-back	85.9	85.7	96.2	0.001	<0.0001
M (SD)	(2.4)	(3.4)	(5.8)		
1-back	84.5	83.9	95.3	0.002	0.001
M (SD)	(0.8)	(3.6)	(5.1)		
2-back	79.6	77.1	90.9	<0.0001	<0.0001
M (SD)	(2.2)	(3.6)	(6.1)		

(BA 37) and the angular gyrus (BA39), in the parietal lobe including the primary somatosensory cortex (BA 3), the somatosensory association cortex (BA 5 and BA 7), and the dorsal posterior cingulate (BA 31), in the occipital lobe including the primary visual cortex (BA 17) and the visual association cortex (BA 19) and in the midbrain (red nucleus), the limbic lobe, the posterior cerebellum (Fig. 1(c)) ($p < 0.005$ uncorrected with FDR < 0.05 for individual clusters).

Relative to controls, GM atrophy was found in SDD patients inside the midbrain (red nucleus), the frontal lobe (BA 47), the temporal lobe (BA 42) and the occipital lobe (BA 17) (Fig. 1(a)) ($p < 0.005$ uncorrected with FDR < 0.05 for individual clusters).

Relative to controls, GM atrophy was found in LDD patients in the midbrain (red nucleus), the temporal, the occipital and the limbic lobes and the posterior cerebellum (Fig. 1(b)) ($p < 0.005$, corrected for the cluster).

The direct comparison of GM atrophy between SDD and LDD patients showed no significant differences between subgroups at the same threshold.

3.4. Correlation between n-back performances and patterns of gray matter density in patients

Scores to the 0-back task were correlated with the GM density in the supplementary motor area (BA 6), the temporal pole (BA 38) and the bilateral inferior temporal gyrus (Fig. 2(a)).

Scores to the 1-back task were correlated with the GM density in the supplementary motor area (BA 6), the premotor cortex (BA 8), the inferior frontal gyrus (BA 45), the sub-lobar region and the temporal lobe (Fig. 2(b)).

Scores to the 2-back task were correlated with the GM density in the inferior frontal gyrus (BA 45), the fronto temporal space, the sub-lobar

Table 1

Socio-demographic characteristics of the patients.

Characteristics	Whole sample N = 28	SDD DD < 60 months N = 12	LDD 60 < DD < 120 months N = 16	SDD v. LDD p-value
	N (%)	N (%)	N (%)	
Number of patients	28 (100.0)	12 (42.86)	16 (57.14)	
Age (years), M (SD)	29.7 (6.76)	26.08 (5.42)	32.44 (6.51)	0.007
Educational level (high school)	20 (71.4)	11 (91.7)	10 (62.5)	0.083
Duration of disease (months), M (SD)	74.04 (39.44)	31.50 (14.05)	105.94 (11.08)	0.000
PANSS total score, M (SD)	62.54 (19.03)	64.42 (20.38)	61.12 (18.49)	0.609
Positive factor	8.64 (4.30)	8.08 (4.23)	9.06 (4.43)	0.371
Negative factor	20.57 (8.95)	22.92 (10.37)	18.81 (7.58)	0.217
Hostility-excitation factor	5.11 (2.02)	4.58 (0.99)	5.50 (2.50)	0.427
Depressive factor	9.36 (3.79)	11.17 (3.97)	8.00 (3.12)	0.63
Cognitive factor	18.86 (7.61)	17.67 (6.84)	19.75 (8.24)	0.470
Antipsychotics				
Second generation antipsychotics	24 (85.5)	8 (66.66)	16 (100)	0.114
Chlorpromazine equivalent daily Dose, M (SD)	406.2 (355.83)	201.38 (174.14)	559.81 (383.33)	0.005
First generation antipsychotics	2 (7.14)	2 (16.66)	0 (0)	0.386
No treatment		2 (16.66)	0 (0)	

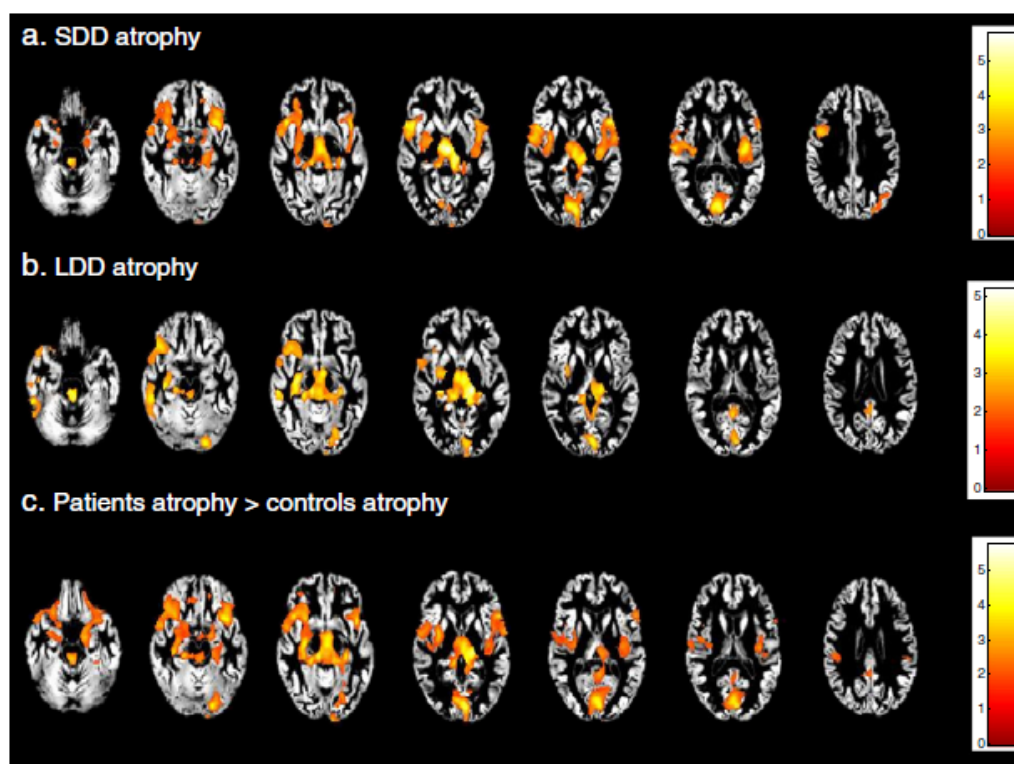


Fig. 1. Patterns of gray matter atrophy observed in (a) SDD patients relative to controls, (b) LDD patients relative to controls and (c) in the whole group of patients relative to controls (two sample *t*-test, $p < 0.005$ uncorrected with $FDR < 0.05$ for individual clusters).

region, the agranular retrolimbic area (BA 30) and the dorsal posterior cingulate (BA 31) (Fig. 2(c)).

Correlation scores between cluster of GM density and *n*-back performances are presented in Table 3 and Fig. 3.

3.5. BOLD activation patterns in the whole group of patients during the working memory task

During the 0-back condition (Fig. 4(a)), brain activations in the whole group of patients were found in the frontal lobe including the supplementary motor area (BA 6), the dorsal anterior cingulate (BA 32) and the ventral anterior cingulate (BA 24), in the thalamus and the lateral globus pallidus, in the parietal lobe involving the lateral postcentral gyrus (BA 2) and the somatosensory association cortex (BA 7), in the occipital lobe within the primary visual cortex (BA 17) and the secondary visual cortex (BA 18) and in the cerebellum.

During the 1-back condition (Fig. 4(b)), brain activations in the whole group of patients were found in the frontal lobe involving the anterior prefrontal cortex (BA 10), the dorsal anterior cingulate (BA 32) and the supplementary motor area (BA 6), in the parietal lobe involving the somatosensory association cortex (BA 7), in the occipital lobe involving the primary visual cortex (BA 17) and the visual association cortex (BA 19) and in the cerebellum.

During the 2-back condition (Fig. 4(c)), brain activation in the whole group of patients were found in the frontal lobe involving the anterior prefrontal cortex (BA 10) and the dorsal anterior cingulate (BA 32), in the parietal lobe involving the somatosensory association cortex (BA 7), the supramarginal gyrus (BA 40), in the occipital lobe involving the secondary visual cortex (BA 18) and the visual association cortex (BA 19) and in the cerebellum.

3.6. Differences in BOLD activation patterns between SDD and LDD patients with schizophrenia and controls during the working memory task

3.6.1. Activation patterns during the 0-back condition

During the 0-back condition, brain hyperactivations were found in the whole group of patients relative to controls in the frontal lobe with the precentral gyrus and in the parietal lobe in the inferior parietal lobule (Fig. 5(a)).

Brain hyperactivations were found in SDD patients relative to controls in the frontal lobe in the precentral gyrus and in the parietal lobe in the post central gyrus and the inferior parietal lobule (Fig. 5(a)).

Brain hyperactivations were found in LDD patients relative to controls in the frontal lobe involving the precentral gyrus (BA 4) and in the parietal lobe involving the lateral postcentral gyrus (BA 2) (Fig. 5(a)).

During the 0-back condition, the LDD patients hyperactivated the medial frontal gyrus compared to SDD patients and controls.

During the 0-back condition, brain regions were deactivated in SDD patients in the frontal lobe involving the anterior prefrontal cortex (BA 10), the medial frontal gyrus and the paracentral lobule and in the parietal lobe involving the inferior parietal lobule (BA7) and the cuneus. No brain regions were deactivated in LDD patients.

During the 0-back condition, controls deactivated the frontal lobe including the ventral anterior cingulate (BA 24).

3.6.2. Activation patterns during the 1-back condition

During the 1-back condition, brain hyperactivations were found in the whole group of patients relative to controls in the frontal lobe including the supplementary motor area (BA 6) and in the parietal lobe including the somatosensory association cortex (BA 7) (Fig. 5(b)).

Brain hyperactivations were found in SDD patients relative to controls in the frontal lobe including the supplementary motor area (BA 6) (Fig. 5(b)).

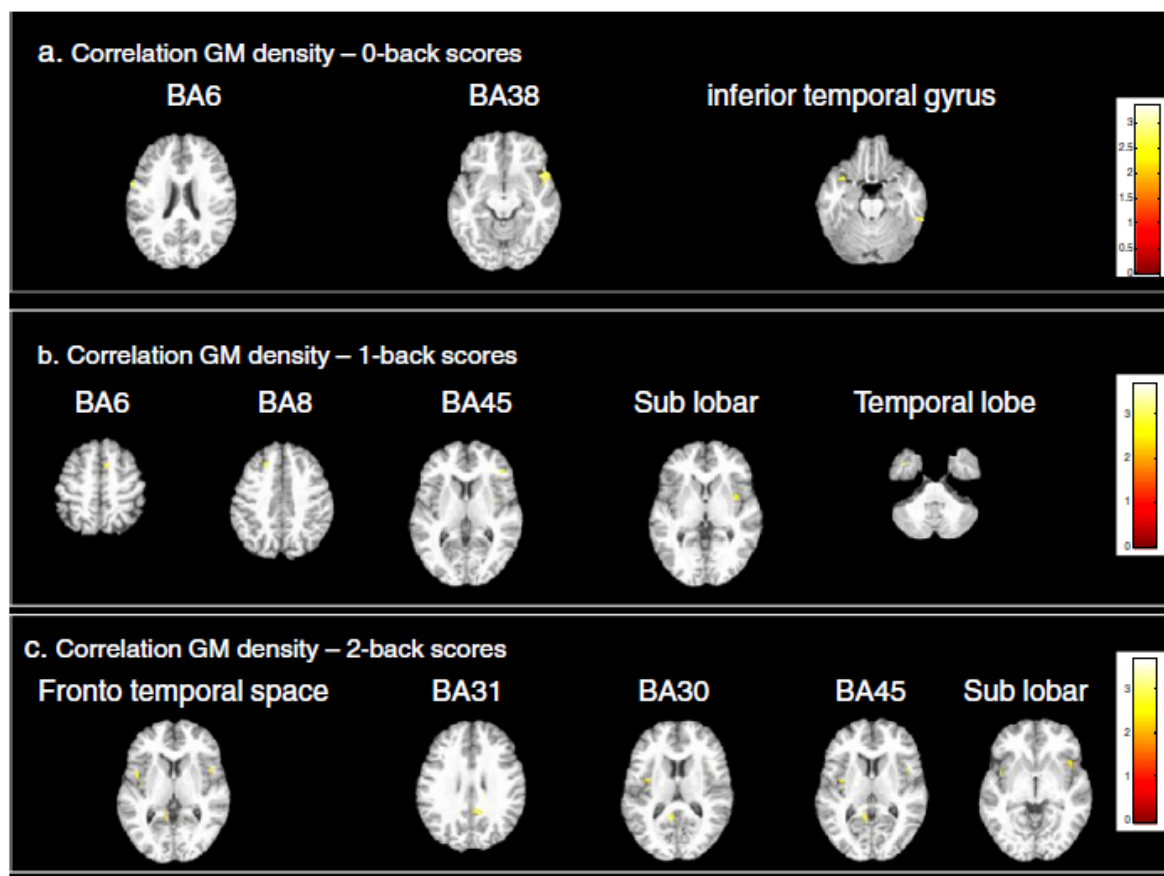


Fig. 2. Correlation between *n*-back performances and patterns of gray matter density in the whole group of patients for the 0-back task (a), the 1-back task (b) and the 2-back task (c) ($p < 0.005$ uncorrected with FDR < 0.05 for individual clusters).

Brain hyperactivations were found in LDD patients relative to controls in the frontal lobe involving the supplementary motor area (BA 6) and the dorsal anterior cingulate (BA 32) (Fig. 5(b)).

During the 1-back condition, the SDD patients did not hyperactivate brain regions compared to LDD patients and controls. The LDD patients hyperactivated the supplementary motor area (BA 6) and the dorsal anterior cingulate compared to SDD patients and controls.

During the 1-back condition, brain regions were deactivated in SDD patients in the frontal lobe involving the anterior prefrontal cortex (BA 10) and the middle frontal gyrus. No brain regions were deactivated in LDD patients.

During the 1-back condition, controls deactivated the frontal lobe including the anterior prefrontal cortex (BA 10).

3.6.3. Activation patterns during the 2-back condition

During the 2-back condition, brain hyperactivations were found in the whole group of patients relative to controls in the frontal lobe including the superior frontal gyrus and the middle frontal gyrus,

in the parietal lobe including the somatosensory association cortex (BA 7) and the supramarginal gyrus (BA 40) (Fig. 5(c)).

Brain hyperactivations were found in SDD patients relative to controls in the frontal lobe including the supplementary motor area (BA 6), the dorso lateral prefrontal cortex (BA 9) and the anterior prefrontal cortex (BA 10) and in the cerebellum (Fig. 5(c)).

Brain hyperactivations were found in LDD patients relative to controls in the frontal lobe involving the supplementary motor area (BA 6), the dorso lateral prefrontal cortex (BA 9) and the anterior prefrontal cortex (BA 10) and in the posterior cerebellum (Fig. 5(c)).

During the 2-back condition, the SDD patients did not hyperactivate brain regions compared to LDD patients and controls. The LDD patients did not hyperactivate brain regions compared to SDD patients and controls.

During the 2-back condition, brain regions were deactivated in SDD patients in the frontal lobe involving the anterior prefrontal cortex (BA 10), the orbito frontal cortex (BA 11), in the temporal lobe involving the entorhinal cortex (BA 34) and in the parietal lobe

Table 3

Correlation scores between cluster of GM density and *n*-back performances (partial correlation; rho, *p* corrected).

	Cluster1	Cluster2	Cluster3	Cluster4	Cluster5	Cluster6
0-back performances	0.528 $p = 0.024$	0.499 $p = 0.036$	0.514 $p = 0.028$	0.496 $p = 0.04$		
1-back performances	0.523 $p = 0.036$	0.523 $p = 0.036$	0.511 $p = 0.048$	0.518 $p = 0.042$		
2-back performances	0.534 $p = 0.04$	0.587 $p = 0.016$	0.587 $p = 0.016$	0.516 $p = 0.041$	0.533 $p = 0.025$	0.564 $p = 0.024$

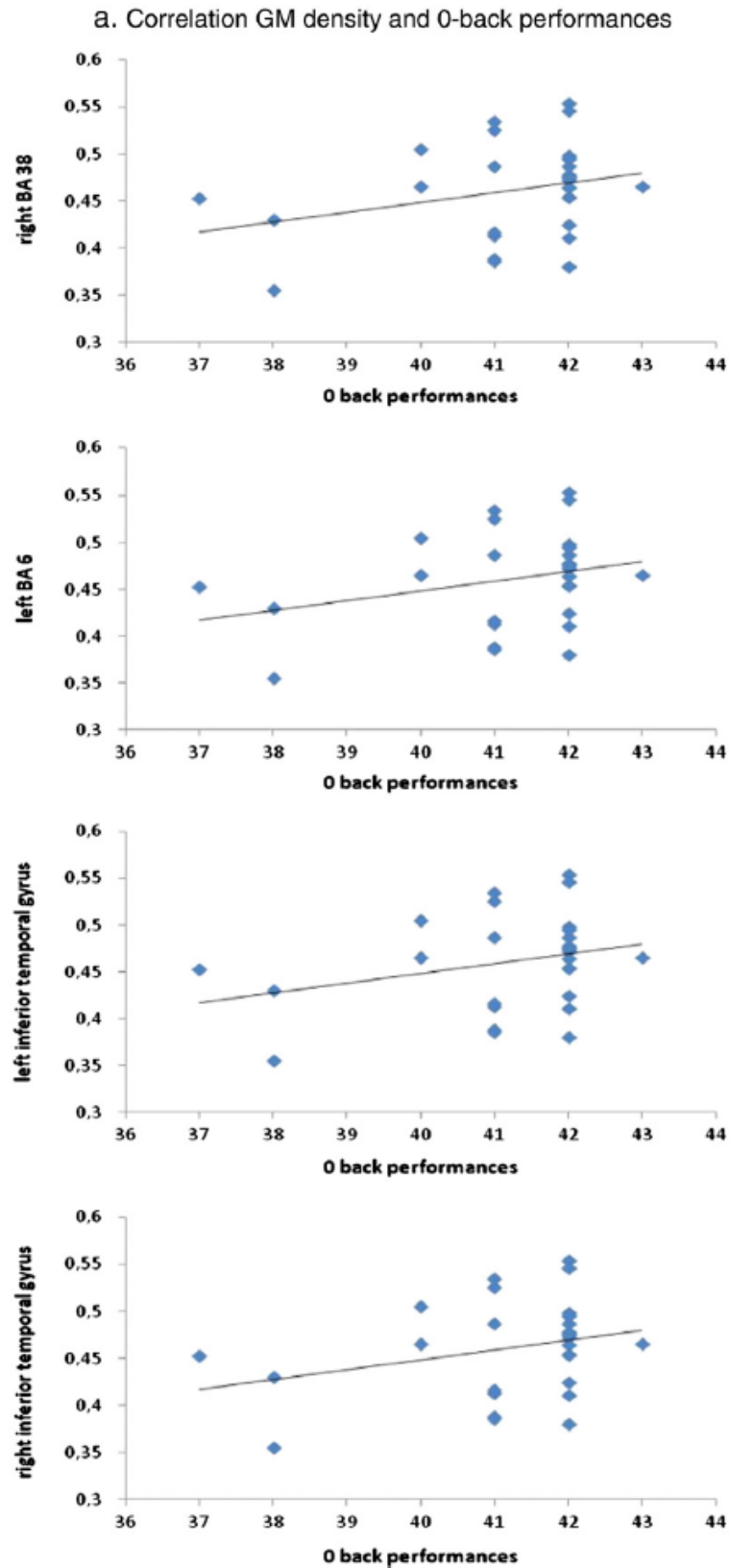


Fig. 3. Graphs display the relationship between the GM density and n -back performances for the 0-back task (a), the 1-back task (b) and the 2-back task (c) ($p < 0.005$ uncorrected with FDR < 0.05 for individual clusters). a. Correlation GM density and 0-back performances. b. Correlation GM density and 1-back performances. c. Correlation GM density and 2-back performances.

b. Correlation GM density and 1-back performances

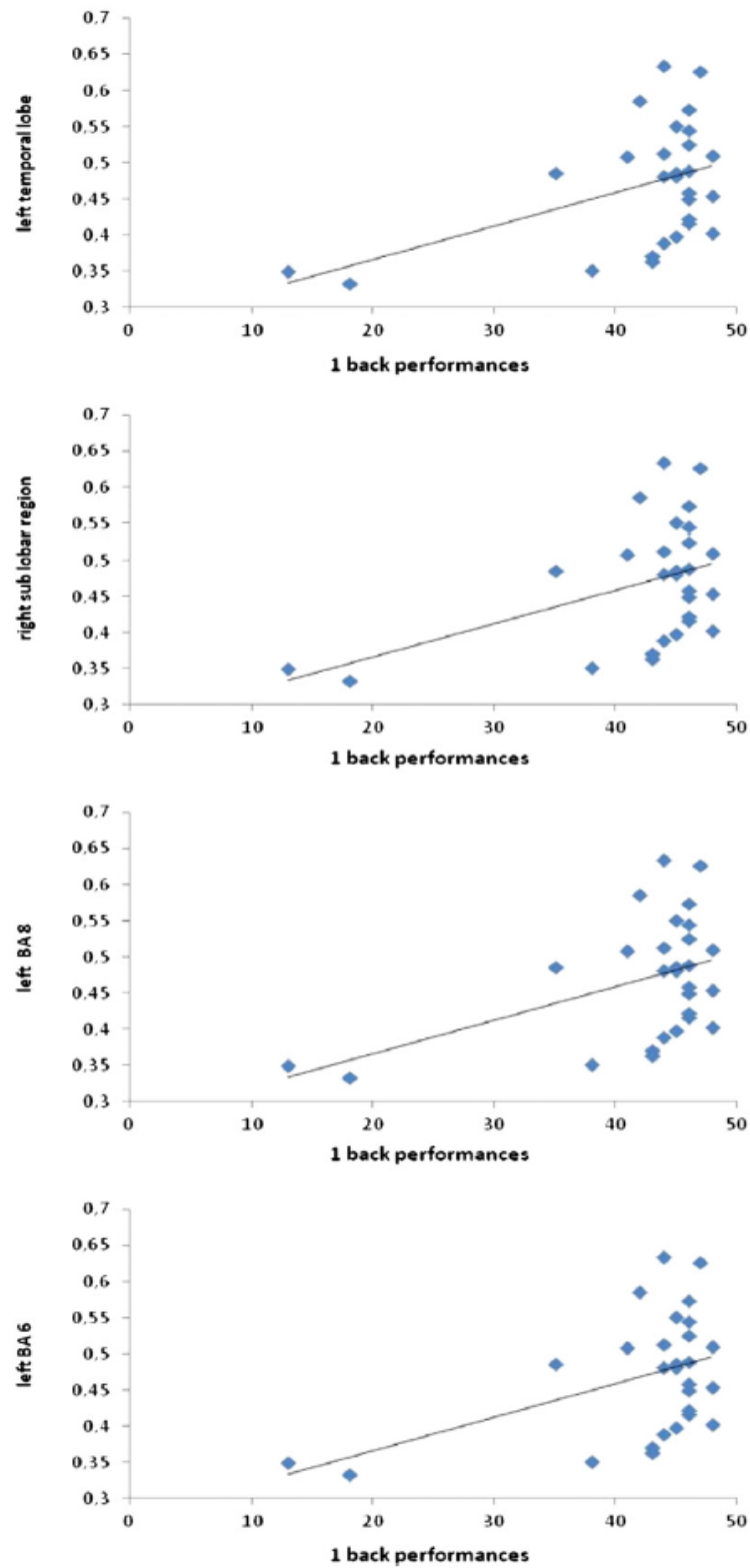


Fig. 3 (continued).

C. Correlation GM density and 2-back performances

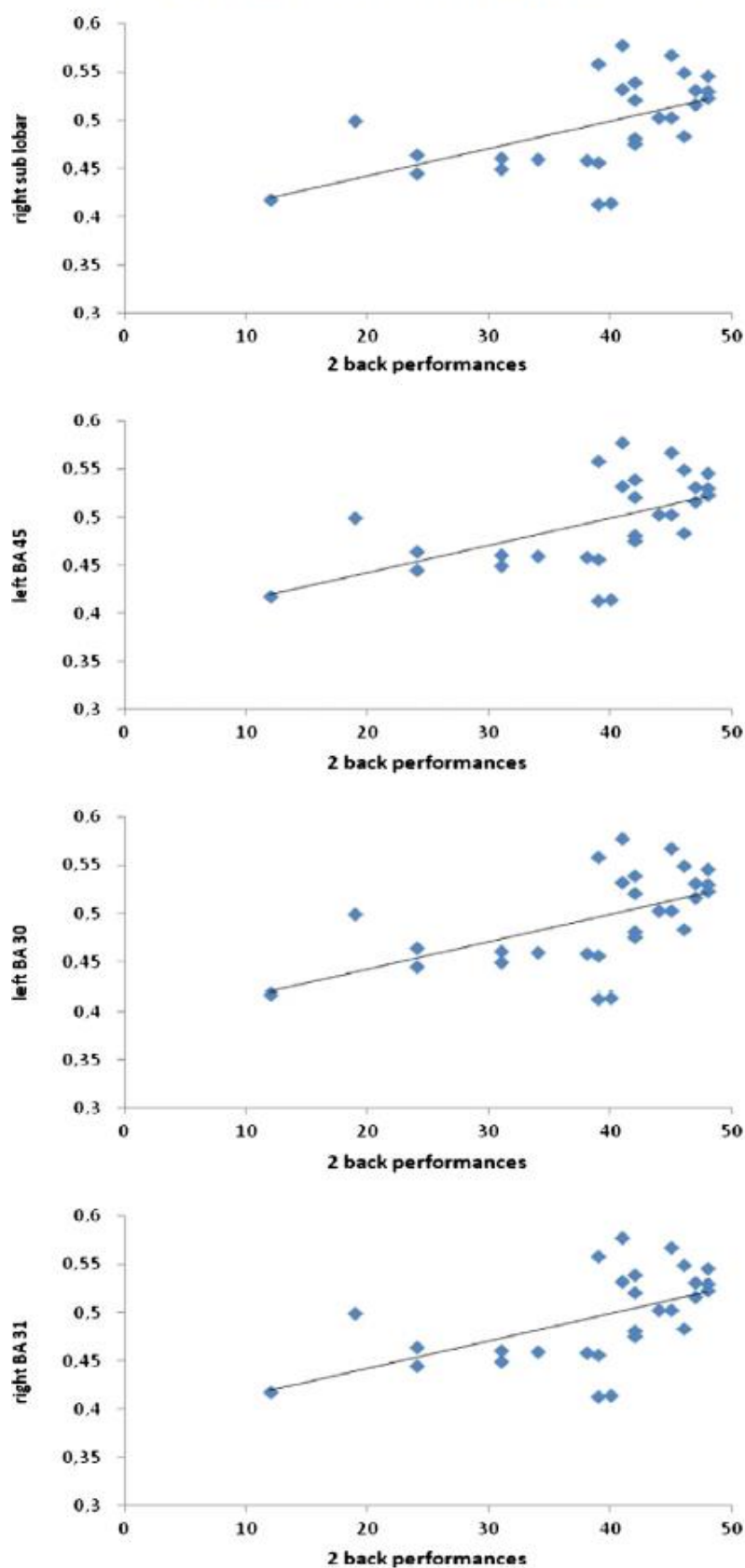


Fig. 3 (continued).

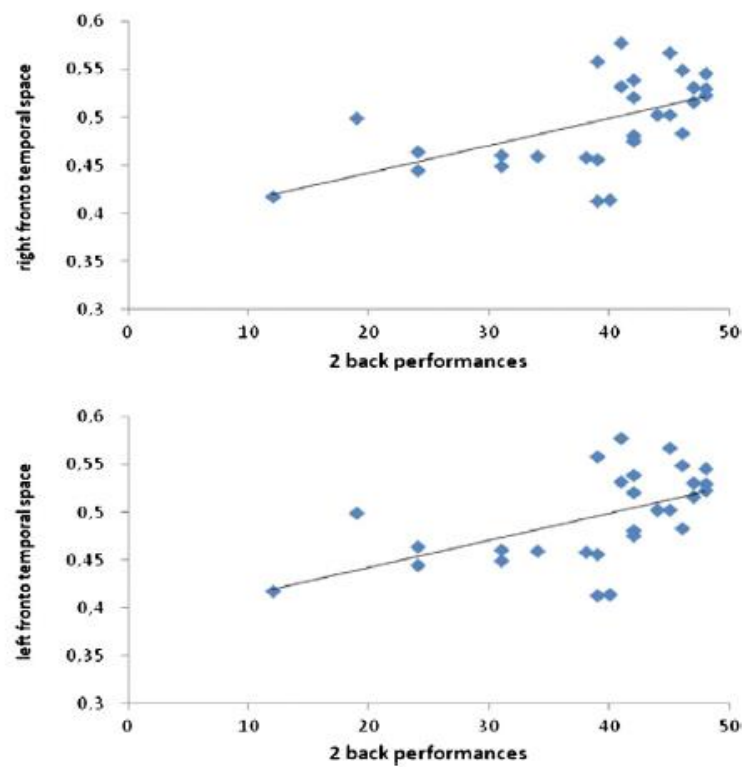


Fig. 3 (continued).

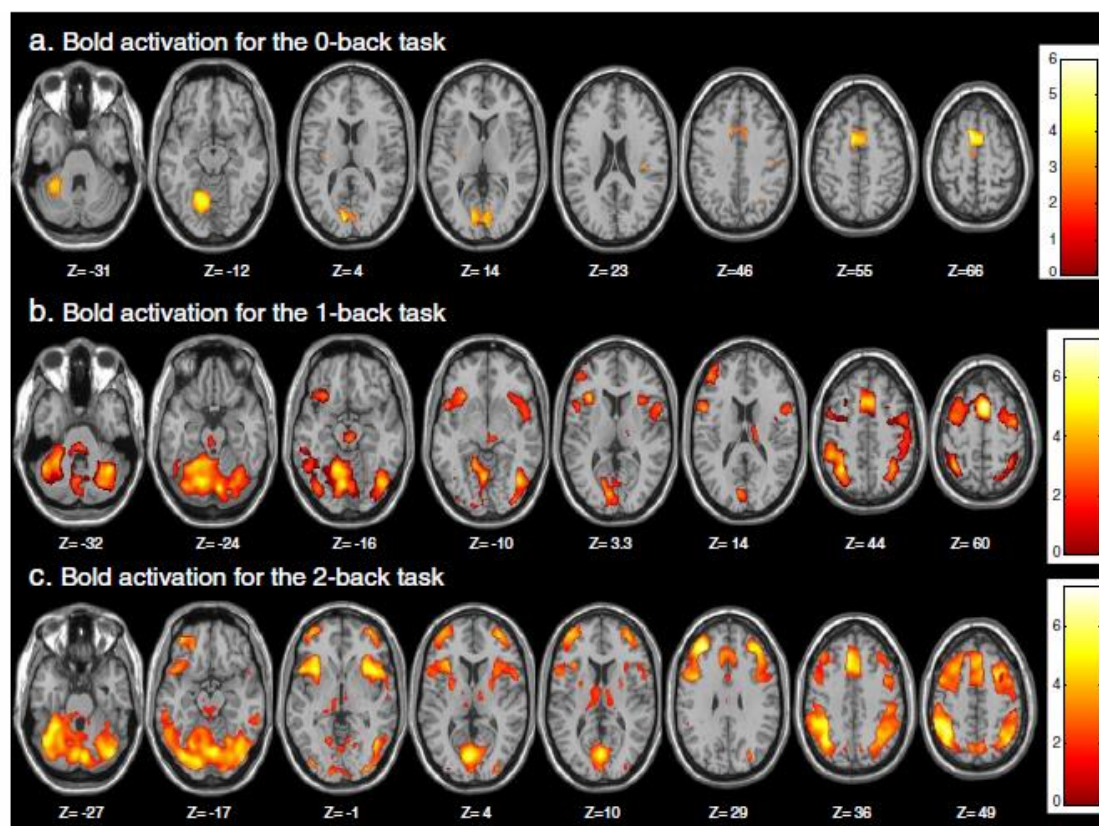


Fig. 4. BOLD activation patterns in the whole group of patients during the working memory task for the 0-back task (a), the 1-back task (b) and the 2-back task (c) ($p < 0.005$ uncorrected with FDR < 0.05 for individual clusters).

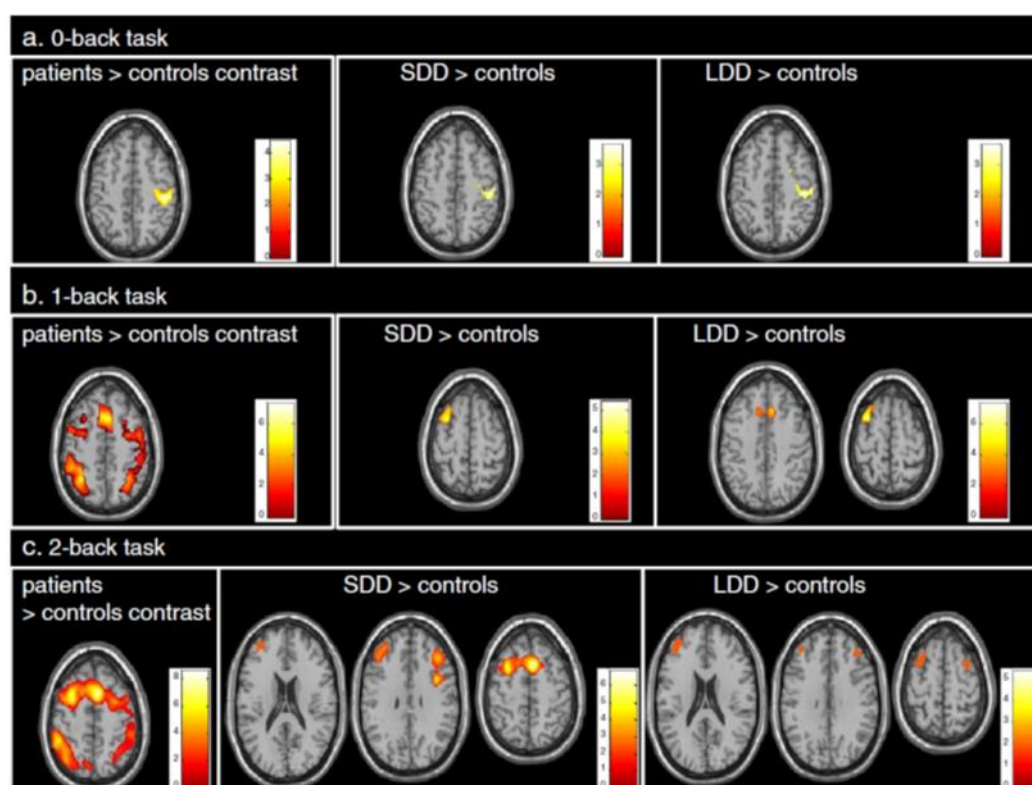


Fig. 5. BOLD activation patterns in the whole group of patients compared to controls for the 0-back task (a), the 1-back task (b) and the 2-back task (c) ($p < 0.005$ uncorrected with FDR < 0.05 for individual clusters).

involving the dorsal posterior cingulate (BA 31) and the precuneus. Brain regions were deactivated in LDD patients in the frontal lobe involving the orbito frontal cortex (BA 11), in the temporal lobe involving the inferior temporal gyrus (BA 20), the middle temporal gyrus (BA 21), the parahippocampal gyrus (BA 36), the angular gyrus (BA39) and the agranular retrolimbic area (BA 30) and the dorsal posterior cingulate (BA 31).

During the 2-back condition, controls did not deactivate brain regions.

3.7. Differences in BOLD activation patterns between SDD and LDD patients with schizophrenia during the working memory task

3.7.1. Activation patterns during the 0-back condition

During the 0-back condition (Fig. 6(a)), brain hyperactivations were found in LDD patients relative to SDD patients in the frontal lobe involving the precentral gyrus (BA 4), the anterior prefrontal cortex (BA 10), in the temporal lobe involving the parahippocampal gyrus (BA 36) the putamen and the lateral globus pallidus, and in the parietal lobe involving the supramarginal gyrus (BA 40) and the inferior parietal lobule (BA7) and in the anterior cerebellum.

No hyperactivation was observed in SDD patients relative to LDD.

3.7.2. Activation patterns during the 1-back condition

During the 1-back condition (Fig. 6(b)), brain hyperactivations were found in LDD patients relative to SDD patients in the frontal lobe involving the supplementary motor area (BA 6), the premotor cortex (BA 8), and the dorsal anterior cingulate (BA 32).

No hyperactivation was observed in SDD patients relative to LDD patients.

3.7.3. Activation patterns during the 2-back condition

During the 2-back condition, no hyperactivation was observed in LDD patients relative to SDD patients.

No hyperactivation was observed in SDD patients relative to LDD patients.

4. Discussion

Combining clinical assessment, morphometric analysis of high resolution MRI and working memory task-related fMRI, we assessed the differences in structural and functional organization of the working memory system between two homogenous populations of patients with schizophrenia characterized by disease onset < 60 months and disease onset between 60 and 120 months to determine the impact of disease duration during the first 120 months following schizophrenia onset.

We showed that SDD and LDD patients had similar GM atrophy patterns involving, at least in part, regions belonging to the working memory system and impacting working memory performances. Interestingly, neural activation assessed by working memory task related fMRI showed significant differences in activation patterns between SDD and LDD patients but similar working memory scores. LDD patients activated more than SDD for the 0-back and 1-back tasks in regions shown to be prone to atrophy and to be recruited by LDD for higher working memory load.

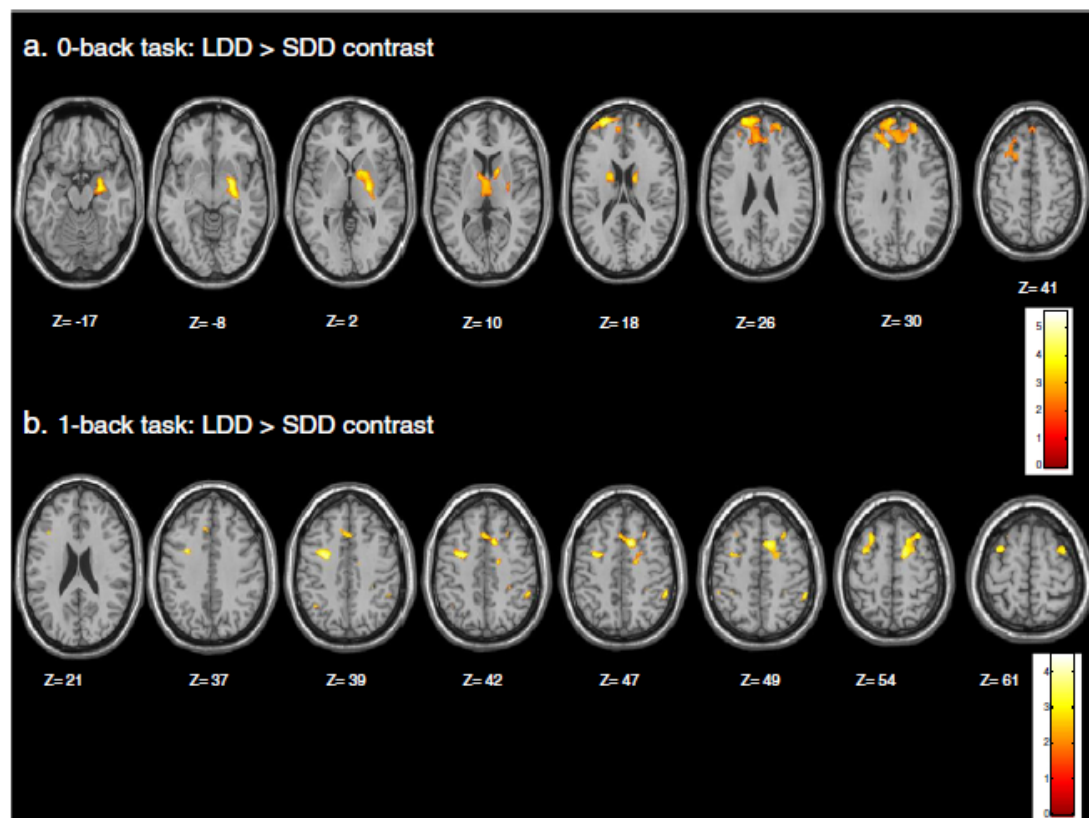


Fig. 6. fMRI activity during the LDD > SDD contrast ($p < 0.005$ uncorrected with FDR < 0.05 for individual clusters) in patients with schizophrenia for the 0-back task (a) and the 1-back task (b).

Frequently observed in patients with schizophrenia, cognitive impairment and especially working memory impairment (Piskulic et al., 2007) are strong predictors of everyday living skills (Friedman et al., 2001). Nowadays, the assessment of working memory performances is largely considered in the monitoring of patients with schizophrenia. Working memory capacities have been shown to be modulated by various therapeutic interventions such as cognitive remediation (Kurtz et al., 2009) or learning-induced neuroplasticity (Fisher et al., 2010). The first main result of the present study relies on the working memory profiles of patients with schizophrenia relative to disease onset. The two subgroups of patients with schizophrenia classified according to disease duration (< or > 60 months of schizophrenia onset) presented with a similar decrease of performances with the working memory load (0-back, 1-back, 2-back). This was in line with previous reports showing that working memory impairment was present at the onset of the disease (Lee and Park, 2005) and did not progress at least during the first decade (Piskulic et al., 2007).

Interestingly, in our study, similar patterns between subgroups were also observed from a structural point of view. Significant GM atrophy was observed in patients with schizophrenia relative to controls in frontal (BA6, BA8, BA32, BA45 and BA47) and temporal lobes (BA38, BA42) without any differences between subgroups of patients (SDD v. LDD). Most of these regions have been reported to be structurally involved in patients with first episode of schizophrenia (Chua et al., 2007) as well as in patients at different stages of the disease (Honey et al., 2002). While a few studies reported progression of GM atrophy along the disease course (Tomelleri et al., 2009), others found a more extensive GM loss during the first-episode relative to chronic illness as reported in a recent meta-analysis (Borgwardt et al., 2011). Among these regions, some are part of the working memory system (Baddeley, 1992). The supplementary motor area (BA6) constitutes with the inferior parietal

lobule a part of the phonological loop (i.e. short-term storage buffer for verbal information) (Muller and Knight, 2006). The supplementary motor area is associated with working memory retrieval especially during the increase of the task difficulty (Tregellas et al., 2006). Also involved in the phonological loop, the ventrolateral prefrontal cortex (BA45) takes part in storage and rehearsal functions (Schneider et al., 2007). In addition, the anterior cingulate cortex (BA32) is involved in working memory performance by its role in attentional control and in error detection and conflict monitoring (Jansma et al., 2000). Highly supporting these anatomical-behavioral relationships, significant correlations were observed between working memory performances and GM density in these eloquent brain areas. Significant correlations between brain structure and behavioral performances were obtained in an expanding network according to the working memory load. Frontal (BA6) and temporal (BA38) regions were involved in this network. An expansion within the frontal lobe (BA8, BA45) and at parietal region (BA30, BA31) was observed with the increase of the working memory load. Previously an increased activation within a frontal parietal network was described as a function of the working memory load, suggesting load-dependent activations (Tomasi et al., 2007). Inferior frontal gyrus (BA45), like other prefrontal regions performs specific WM-processing (Schneider et al., 2007) and inferior parietal lobe (BA30, BA31) plays a role in the phonological storage (Jonides et al., 1998).

The direct functional assessment of the working memory system using task related fMRI demonstrated a significant difference in functional organization in LDD patients relative to SDD patients during 0-back and 1-back tasks. For the 0-back task, brain hyperactivations were observed in LDD patients relative to SDD patients in a frontal (BA4; BA10) temporal (BA36) parietal (BA40; BA7) network including the putamen and the lateral globus pallidus. The frontal-parietal network is involved in working memory with relays through the basal

ganglia (Chang et al., 2007). The parahippocampal gyrus (BA36) participates to the synchronization of activations between temporal regions during increases in the working memory load (Axmacher et al., 2009). Our results suggest that LDD patients need to recruit a more widespread working memory neural network, normally activated for a higher task difficulty, in order to maintain behavioral performances equally to SDD patients. When the working memory load increases (1-back condition), LDD patients had brain hyperactivations only in a frontal neural network. Our results are in accordance with a recent meta-analysis which found an association between load effects and an increasing activation in bilateral inferior frontal network (Rottschy et al., 2012).

By increasing working memory load (2-back condition), LDD patients and SDD patients did not differ in brain activation pattern. One explanation could be that working memory capacity of LDD patients is exceeded by the task difficulty (Callicott et al., 1999). Differences in brain activations found for the 2 groups during 0- and 1-back condition were observed despite no significant behavioral changes. One hypothesis is that the stability in altered working memory scores in LDD patients is related to the mobilization of cognitive reserve within the working memory system leading to the recruitment, even at low working memory load, of some cortical areas usually involved during higher working memory task. Such phenomenon i.e. neuroplasticity has been well documented in neurological pathologies like multiple sclerosis (Audoin et al., 2005). A functional reorganization of the working memory network has been recently found in old healthy participants who achieved successful performance (Sala-Llonch et al., 2012). According to our results, a functional reorganization occurs during the course of schizophrenia. This functional reorganization found in LDD patients takes place without structural brain differences between LDD and SDD patients. Neuroplasticity in working memory brain network underlies maintenance performances in patients with a long evolution of schizophrenia.

4.1. Limitations

Some limitations of this study have to be carefully considered. We acknowledge the point of a limited sample size but a special care has been taken to select a very homogenous group of patients divided into 2 subgroups differentiated by the disease duration only. Generalization to the whole population will of course require conducting similar experiments on larger and various cohorts, such as women and patients with more serious negative or cognitive symptoms to assess whether functional reorganization can be identified across the full spectrum of schizophrenia.

Only 11 healthy controls have been enrolled in the study. A larger sample of healthy control would increase the strength of the results.

4.2. Conclusion

At similar working memory performances, LDD patients exhibited hyperactivation of the frontal parietal network relative to SDD patients. These results suggest that compensatory functional reorganization occurs in LDD patients, allowing them to maintain performances equal to SDD patients.

Role of funding source

This work is funded by the program PHRC (a conventional and non-conventional MRI study in schizophrenia). The sponsor was represented by 'Assistance Publique, Hôpitaux de Marseille'.

Contributors

GM, JPR, CL, and PA conceived and designed the experiments.
CFA, EF, RR, and ES performed the experiments.
CFA and LB analyzed the data.
CFA and VC contributed reagents/materials/analysis tools.
CFA, JPR, and MG wrote the manuscript.
All the authors approved the manuscript.

Conflict of interest

None.

Acknowledgments

We are grateful to all the subjects for their participation in the study.

References

- Audoin, B., Au Duong, M.V., Ranjeva, J.P., Ibarrola, D., Malikova, I., Confort-Gouny, S., Soulier, E., Viout, P., Ali-Cherif, A., Pelletier, J., Cozzone, P., 2005. Magnetic resonance study of the influence of tissue damage and cortical reorganization on PASAT performance at the earliest stage of multiple sclerosis. *Hum. Brain Mapp.* 24, 216–228.
- Axmacher, N., Haupt, S., Cohen, M.X., Elger, C.E., Fell, J., 2009. Interference of working memory load with long-term memory formation. *Eur. J. Neurosci.* 29 (7), 1501–1513.
- Baddeley, A., 1992. Working memory. *Science (New York, N.Y.)* 255 (5044), 556–559.
- Borgwardt, S., McGuire, P., Fusar-Poli, P., 2011. Gray matters!—mapping the transition to psychosis. *Schizophr. Res.* 133 (1–3), 63–67.
- Braver, T.S., Cohen, J.D., Nystrom, L.E., Jonides, J., Smith, E.E., Noll, D.C., 1997. A parametric study of prefrontal cortex involvement in human working memory. *NeuroImage* 5 (1), 49–62.
- Brett, M., Leff, A.P., Rorden, C., Ashburner, J., 2001. Spatial normalization of brain images with focal lesions using cost function masking. *NeuroImage* 14 (2), 486–500.
- Callicott, J.H., Mattay, V.S., Bertolino, A., Finn, K., Coppola, R., Frank, J.A., Goldberg, T.E., Weinberger, D.R., 1999. Physiological characteristics of capacity constraints in working memory as revealed by functional MRI. *Cereb. Cortex* 9 (1), 20–26.
- Chan, R.C., Di, X., McAlonan, G.M., Gong, Q.Y., 2011. Brain anatomical abnormalities in high-risk individuals, first-episode, and chronic schizophrenia: an activation likelihood estimation meta-analysis of illness progression. *Schizophr. Bull.* 37 (1), 177–188.
- Chang, C., Crottaz-Herbette, S., Menon, V., 2007. Temporal dynamics of basal ganglia response and connectivity during verbal working memory. *NeuroImage* 34 (3), 1253–1269.
- Chua, S.E., Cheung, C., Cheung, V., Tsang, J.T., Chen, E.Y., Wong, J.C., Cheung, J.P., Yip, L., Tai, K.S., Suckling, J., McAlonan, G.M., 2007. Cerebral grey, white matter and csf in never-medicated, first-episode schizophrenia. *Schizophr. Res.* 89 (1–3), 12–21.
- CNIL, 2004. Act no 78–17 of 6 January 1978 on data processing, data files and individual liberties (amended by the act of 6 August 2004 relating to the protection of individuals with regard to the processing of personal data). *Journal officiel de la République Française. Assemblée Nationale et Sénat, France.*
- Ellison-Wright, I., Glahn, D.C., Laird, A.R., Thelen, S.M., Bullmore, E., 2008. The anatomy of first-episode and chronic schizophrenia: an anatomical likelihood estimation meta-analysis. *Am. J. Psychiatry* 165 (8), 1015–1023.
- Fisher, M., Holland, C., Subramaniam, K., Vinogradov, S., 2010. Neuroplasticity-based cognitive training in schizophrenia: an interim report on the effects 6 months later. *Schizophr. Bull.* 36 (4), 869–879.
- Friedman, J.L., Harvey, P.D., Coleman, T., Moriarty, P.J., Bowie, C., Parrella, M., White, L., Adler, D., Davis, K.L., 2001. Six-year follow-up study of cognitive and functional status across the lifespan in schizophrenia: a comparison with Alzheimer's disease and normal aging. *Am. J. Psychiatry* 158 (9), 1441–1448.
- Gevins, A., Cutillo, B., 1993. Spatiotemporal dynamics of component processes in human working memory. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 87 (3), 128–143.
- Goldman-Rakic, P.S., 1994. Working memory dysfunction in schizophrenia. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 6 (4), 348–357.
- Harrison, P.J., 1999. Brains at risk of schizophrenia. *Lancet* 353 (9146), 3–4.
- Honey, G.D., Bullmore, E.T., Shama, T., 2002. De-coupling of cognitive performance and cerebral functional response during working memory in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 53 (1–2), 45–56.
- Hulshoff Pol, H.E., Kahn, R.S., 2008. What happens after the first episode? A review of progressive brain changes in chronically ill patients with schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 34 (2), 354–366.
- Jahshan, C., Heaton, R.K., Golshan, S., Cadenhead, K.S., 2010. Course of neurocognitive deficits in the prodrome and first episode of schizophrenia. *Neuropsychology* 24 (1), 109–120.
- Jansma, J.M., Ramsey, N.F., Coppola, R., Kahn, R.S., 2000. Specific versus nonspecific brain activity in a parametric N-back task. *NeuroImage* 12 (6), 688–697.
- Jonides, J., Schumacher, E.H., Smith, E.E., Koeppe, R.A., Awh, E., Reuter-Lorenz, P.A., Marshuetz, C., Willis, C.R., 1998. The role of parietal cortex in verbal working memory. *J. Neurosci.* 18 (13), 5026–5034.
- Jung, W.H., Jang, J.H., Byun, M.S., An, S.K., Kwon, J.S., 2010. Structural brain alterations in individuals at ultra-high risk for psychosis: a review of magnetic resonance imaging studies and future directions. *J. Korean Med. Sci.* 25 (12), 1700–1709.
- Kay, S.R., Fiszbein, A., Lindenmayer, J.P., Opler, L.A., 1986. Positive and negative syndromes in schizophrenia as a function of chronicity. *Acta Psychiatr. Scand.* 74 (5), 507–518.
- Keefe, R.S., Perkins, D.O., Gu, H., Zipursky, R.B., Christensen, B.K., Lieberman, J.A., 2006. A longitudinal study of neurocognitive function in individuals at-risk for psychosis. *Schizophr. Res.* 88 (1–3), 26–35.
- Kindermann, S.S., Brown, G.G., Zorrilla, L.E., Olsen, R.K., Jeste, D.V., 2004. Spatial working memory among middle-aged and older patients with schizophrenia and volunteers using fMRI. *Schizophr. Res.* 68 (2–3), 203–216.
- Kurtz, M.M., Seltzer, J.C., Fujimoto, M., Shagan, D.S., Wexler, B.E., 2009. Predictors of change in life skills in schizophrenia after cognitive remediation. *Schizophr. Res.* 107 (2–3), 267–274.
- Lançon, C., Auquier, P., Nayt, G., Reine, G., 2000. Stability of the five-factor structure of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). *Schizophr. Res.* 42 (3), 231–239.

- Lee, J., Park, S., 2005. Working memory impairments in schizophrenia: a meta-analysis. *J. Abnorm. Psychol.* 114 (4), 599–611.
- Muller, N.G., Knight, R.T., 2006. The functional neuroanatomy of working memory: contributions of human brain lesion studies. *Neuroscience* 139 (1), 51–58.
- Piskulic, D., Olver, J.S., Norman, T.R., Maruff, P., 2007. Behavioural studies of spatial working memory dysfunction in schizophrenia: a quantitative literature review. *Psychiatry Res.* 150 (2), 111–121.
- Rottschy, C., Langner, R., Dogan, I., Reetz, K., Laird, A.R., Schulz, J.B., Fox, P.T., Eickhoff, S.B., 2012. Modelling neural correlates of working memory: a coordinate-based meta-analysis. *NeuroImage* 60 (1), 830–846.
- Sala-Lluch, R., Arenaza-Urquijo, E.M., Valls-Pedret, C., Vidal-Pineiro, D., Bargallo, N., Junque, C., Bartsch-Faz, D., 2012. Dynamic functional reorganizations and relationship with working memory performance in healthy aging. *Front. Hum. Neurosci.* 6, 152.
- Schneider, F., Habel, U., Reske, M., Kellermann, T., Stocker, T., Shah, N.J., Zilles, K., Braus, D.F., Schmitt, A., Schlosser, 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. *Schizophr. Res.* 89 (1–3), 198–210.
- Talairach, J., Tournoux, P., 1998. *Co-planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain*. Thieme Medical Publishers, New York, NY.
- Tomasi, D., Chang, L., Caparelli, E.C., Ernst, T., 2007. Different activation patterns for working memory load and visual attention load. *Brain Res.* 1132 (1), 158–165.
- Tomelleri, L., Jogia, J., Perini, C., Bellani, M., Ferro, A., Ramboldelli, G., Tansella, M., Frangou, S., Brambilla, P., 2009. Brain structural changes associated with chronicity and antipsychotic treatment in schizophrenia. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 19 (12), 835–840.
- Tregellas, J.R., Davalos, D.B., Rojas, D.C., 2006. Effect of task difficulty on the functional anatomy of temporal processing. *NeuroImage* 32 (1), 307–315.
- WMA, 2008. Declaration of Helsinki, ethical principles for medical research involving human subjects. World Medical Association, General Assembly, Seoul, October 2008.

1.3. Conclusion de l'étude

Nos résultats apportent des informations importantes sur l'évolution du profil cognitif en fonction de la durée d'évolution de la maladie d'une population de patients atteints de schizophrénie. En accord avec de précédentes études (Lee and Park, 2005) (Piskulic et al., 2007), nous avons rapporté un profil similaire de diminution des performances avec l'augmentation de la charge de mémoire de travail (0-back, 1-back, 2-back) pour le groupe de patients SDD et le groupe de patients LDD. Nous avons également retrouvé un pattern similaire d'atrophie de la SG entre le groupe de patients SDD et le groupe de patients LDD dans des régions déjà décrites comme faisant parties du réseau anatomique impliqué dans la mémoire de travail. De plus nous avons mis en évidence une corrélation entre les scores *n*-back et l'atrophie de ces régions impliquées dans la mémoire de travail. Nos résultats suggèrent donc une association forte entre la structure et la fonction.

Nous avons également montré une différence d'organisation fonctionnelle avec une hyper activation de certaines régions cérébrales chez le groupe de patients LDD comparativement au groupe de patients SDD pour les conditions 0-back et 1-back. Nous proposons que les patients avec une longue durée d'évolution de la maladie mobilisent leur réserve cognitive en recrutant un réseau cérébral étendu impliqué dans la mémoire de travail, normalement activé pour des tâches cognitives de haut niveau, dans le but de maintenir des performances équivalentes à celles des patients avec une courte durée d'évolution de la maladie. Nous faisons l'hypothèse que des mécanismes de neuroplasticité sous-tendent cette réorganisation fonctionnelle.

Nos travaux se sont ensuite portés sur l'étude de la QV.

2. Etude par IRM pondérée en transfert d'aimantation (MTI) du substratum neuronal de la QV chez des patients atteints de schizophrénie

La QV semble être un outil prometteur permettant l'évaluation de la progression de la maladie et de l'efficacité du traitement (Awad et al., 1997a). En outre, l'évaluation de la QV mesurée par la S-QoL 18, donne des informations sur la satisfaction qu'a le patient de sa vie en explorant différents domaines de celle-ci indépendamment des signes cliniques de la maladie.

L'**étude 2** (Faget-Agius et al., 2015b) a pour objectif de caractériser le substratum neuronal qui sous-tend la QV en explorant les anomalies microstructurales associées à une altération de la QV par MTI.

2.1. Résumé de l'étude

Nous avons réalisé une IRM avec une acquisition MTI chez 81 patients droitiers avec un diagnostic de schizophrénie (DSM-IV-TR) et 25 sujets sains droitiers appariés aux patients. Tous les patients ont rempli le même jour que l'IRM le questionnaire S-QoL 18 afin d'évaluer leur QV.

Comparativement aux sujets sains, le groupe entier de patients présentait une diminution des valeurs du MTR dans la SG du lobe temporal (BA21, BA37, BA38), de l'insula bilatérale, du lobe occipital (BA17, BA18, BA19) et du cervelet ($p < 0.005$; FDR corrigé à l'échelle du cluster, $p < 0.05$). Nous n'avons pas retrouvé de diminution de MTR de la SB, ni d'augmentation du MTR que ce soit de la SG ou de la SB.

Comparativement aux patients avec une QV préservée, ceux avec une QV altérée avaient une diminution des valeurs du MTR dans la SG du pôle temporal bilatéral (BA38), de l'insula bilatérale, du cortex visuel secondaire (BA18), du vermis et du cervelet ($p < 0.005$; $k=20$; FDR corrigé à l'échelle du cluster, $p < 0.05$).

Des corrélations significatives ($p < 0.005$) entre les scores de QV et les valeurs de MTR ont été observées pour le groupe entier de patients au niveau de la SG du pôle temporal droit (BA38), de l'insula bilatérale, du vermis et du cervelet droit.

2.2. Etude 2: Neural substrate of quality of life in patients with schizophrenia: a magnetisation transfer imaging study. Scientific Reports. 2015. (Under review).

Neural substrate of quality of life in patients with schizophrenia: a magnetisation transfer imaging study

Running title: neural basis of quality of life in schizophrenia

Faget-Agius Catherine^{1,2,3,4,5}, Boyer Laurent^{1,3}, Wirsich Jonathan^{4,5}, Ranjeva Jean-Philippe^{4,5}, Richieri Raphaëlle^{1,2,3}, Soulier Elisabeth^{4,5}, Confort-Gouny Sylviane^{4,5}, Auquier Pascal^{1,3}, Guye Maxime^{4,5}, Lançon Christophe^{1,2,3}

1. Aix-Marseille University, EA 3279, 13005 Marseille, France EA 3279; Public Health: Chronic Diseases and Quality of Life, School of Medicine, Timone University, 13005 Marseille, France.
2. Department of Psychiatry, Conception University Hospital, 13009 Marseille, France.
3. Department of Public Health, Timone University Hospital, Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille, 13005 Marseille, France.
4. Aix Marseille University, Centre de Résonance Magnétique Biologique et Médicale (CRMBM) UMR CNRS 7339, Medical School of Marseille, France.
5. Centre d'Exploration Métabolique par Résonance Magnétique (CEMEREM), Medical Imaging Department, Timone University Hospital, AP-HM, Marseille, France.

Corresponding author:

Laurent Boyer

Department of Public Health

EA 3279 - Public Health: chronic diseases and quality of life, School of Medicine, La Timone University, 13005 Marseille, France

Tel.: +33 6 86 93 62 76

E-mail address: laurent.boyer@ap-hm.fr

Word count of the abstract: 199

Word count of the text body: 3,085

Abstract

The aim of this study was to investigate the neural substrate underlying quality of life (QoL) and to demonstrate the microstructural abnormalities associated with impaired QoL in a large sample of patients with schizophrenia, using magnetisation transfer imaging. A total of 81 right-handed men with a diagnosis of schizophrenia and 25 age- and sex-matched healthy controls were included and underwent a 3T MRI with magnetization transfer ratio (MTR) to detect microstructural abnormalities. Compared with healthy controls, patients with schizophrenia had grey matter (GM) decreased MTR values in the temporal lobe (BA21, BA37 and BA38), the bilateral insula, the occipital lobe (BA17, BA18 and BA19) and the cerebellum. Patients with impaired QoL had lower GM MTR values relative to patients with preserved QoL in the bilateral temporal pole (BA38), the bilateral insula, the secondary visual cortex (BA18), the vermis and the cerebellum. Significant correlations between MTR values and QoL scores ($p < .005$) were observed in the GM of patients in the right temporal pole (BA38), the bilateral insula, the vermis and the right cerebellum. Our study shows that QoL impairment in patients with schizophrenia is related to the microstructural changes in an extensive network, suggesting that QoL is a bio-psychosocial marker.

Key words: quality of life, schizophrenia, magnetic resonance imaging, magnetization transfer ratio

Introduction

Schizophrenia is a chronic, severe, and disabling psychiatric disorder that affects approximately 0.7% to 1% of the general population¹. Although reducing the severity of symptoms is an important goal for treating patients with schizophrenia, it is well recognised that reducing the symptoms does not entail managing all of the facets that patients consider to be important in their life². The quality of life (QoL) measurements are considered to be increasingly important with regard to evaluating disease progression, treatment and the management of care for patients with schizophrenia³. In particular, QoL has been reported to be an independent predictor for long-term symptomatic remission, functional recovery and disability^{4,5}.

Despite the acknowledged need to consider QoL issues in clinical practice and research, QoL measurement has not been routinely implemented⁶. Among the various reasons for this lack of implementation discussed in the literature^{7,8}, one concern expressed by clinicians is that they did not feel comfortable with the concept of QoL, or interpreting and including QoL data into medical strategies^{9,10}. Because QoL is construed historically and traditionally as a psychosocial subjective construct,^{6,11} many clinicians do not understand the connection between QoL in terms of psychosocial data and the biomedical aspects of patient care. Therefore, a new understanding of the QoL concept provided by building bridges between QoL and neural entities⁶ is necessary to enhance the implementation of QoL data in clinical practice¹².

Several studies have investigated the neural substrate of QoL in patients with schizophrenia^{13,14,15}. Thus far, only one structural imaging study explored the volumetric abnormalities associated with impaired QoL, using voxel-based morphometry, and revealed grey matter (GM) reductions in the right dorsolateral prefrontal cortex, the left superior frontal sulcus, the left parahippocampal gyrus and the left inferior temporal gyrus¹³. However,

recent magnetic resonance imaging (MRI)-based analytical approaches, more sensitive to microstructural changes, have not yet been applied to study the neurobiological substrate of QoL in patients with schizophrenia. In particular, the magnetisation transfer imaging (MTI) has the potential for providing more neuropathological information *in vivo* to subtle or early neuropathological changes than volumetric MRI^{16,17}. The MT ratio (MTR) provided by MTI allows the accurate estimates of structural abnormalities in the normal-appearing brain tissue, as well as in white matter (WM) and GM^{16,18}. Moreover, the MTI is a valuable brain-imaging tool that can be used in various psychiatric disorders, such as schizophrenia^{16,19, 20}.

The aim of the present study was to investigate the neural substrate underlying QoL by quantifying subtle microstructural abnormalities associated with impaired QoL in a large sample of patients with schizophrenia, using MTI.

Methods

Participants

This study was conducted in the Center for Mental Health and Addiction at Conception University Hospital and in the Neuroimaging Department (CEMEREM) at Timone University Hospital (Marseille, France) from April 2011 to December 2013.

Eighty-one right-handed consecutive patients (mean age = 30.0 years, SD = 7.5) with a diagnosis of schizophrenia were included in the study. The inclusion criteria were as follows: being male; aged from 18 years to 45 years; having a diagnosis of schizophrenia according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. (DSM-IV-TR) criteria²¹, confirmed by the Structural Clinical Interview (SCID) for DSM-IV-TR²², speaking French as the native language; providing informed consent to participate in the study; having a stable disease (no need for hospitalisation at the time of inclusion in the study and no major change in the patient's condition for 2 months before inclusion in the study)²³, and being an

outpatient. The exclusion criteria were as follows: having a psychiatric diagnosis other than schizophrenia on Axis I of DSM-IV-TR; having mental retardation; and fulfilling any contraindication for MRI examination.

Twenty five healthy right-handed controls (mean age = 29.2 years, SD = 4.8), who were age- and gender-matched to the patients, were included in the study. The controls were free from psychiatric disease on the basis of the SCID²² and had no history of neurological or psychiatric disease and no first-degree relatives with psychotic episodes.

The local ethics committee approved the investigations (clinicalTrials.gov identifier: NCT01295411). Our research was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and French good clinical practices^{24,25}. In particular, both patients and controls received an explanation of the study and gave their written, informed consent after a standardised and structured clinical interview.

Data collection

On the same day the MRI was performed, each patient completed the QoL questionnaire and received a standardised psychiatric assessment performed by a psychiatrist using face-to-face interview, clinical examination, and standardised tools.

The following data were collected:

1. QoL measurement: QoL was assessed using the S-QoL 18 questionnaire, which is a self-administered, multidimensional instrument developed and validated for specifically assessing QoL in patients with schizophrenia.^{26,27,28} Because the accuracy and completeness of answers in QoL questionnaires may depend on the questionnaires' difficulty and length²⁷, we have chosen the S-QoL 18, which presents several important properties: the S-QoL 18 is a well-validated questionnaire based exclusively on the patients' perspectives, ensuring a more appropriate content than the questionnaires based

on experts' determinations²⁹. The items of the S-QoL 18 refer to the present time with a one response option, which may be easier for individuals with schizophrenia to understand. Finally, because of its short format and because of the difficulties in concentration and perception characteristic of patients with deficit syndrome or thought disorders, the S-QoL 18 appears to be better adapted to the populations with schizophrenia^{27,30}. A global score (the index) is calculated whereby the range is from 0, which indicates the lowest QoL, to 100, which indicates the highest QoL.

2. Socio-demographic information: Gender, age, and educational level (elementary school vs. high school) were documented.
3. Clinical characteristics: Duration of disease and symptom severity were rated using the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)³¹. The three subscales of the PANSS (positive, negative, and general psychopathology) are divided into five factors from which hostility-excitation, cognitive and depression factors are of specific interest in our study because of their potential link to QoL³².
4. Drug information: Antipsychotic medication (first-generation antipsychotics, FGAs; second-generation antipsychotics, SGAs), chlorpromazine equivalent daily dose, and medications (antidepressants, anxiolytics, and hypnotics) were documented.

MRI exploration

All of the participants (patients and healthy controls) were examined using an identical MR protocol. All data were obtained using a 3T Magnetom Verio MR Scanner (Siemens, Erlangen, Germany) equipped with a 12-channel head coil. The MR imaging protocol included localiser scout imaging, sagittal 3D FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) sequence (TI/TE/TR, 1800 ms/395 ms/5000 ms; 160 contiguous slices; isotropic voxel size, 1 × 1 × 1 mm³; bandwidth, 781 Hz/pixel) and sagittal 3D MPRAGE (Magnetization Prepared Gradient Echo) T1-weighted images (TI/TE/TR, 900 ms/2.92 ms/1900 ms; flip angle, 9°; 176

contiguous slices; isotropic voxel size, $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$; bandwidth, 200 Hz/pixel), and transverse proton, density-weighted, spoiled gradient-echo sequences (750/4.5 ms [TR/TE], 44 contiguous slices; 3-mm section thickness; 30° flip angle; 320 mm FOV, 256 x 256 matrix) performed without and with magnetisation transfer (MT) saturation (1.5-kHz off-water resonance, pulse duration 500 μ s).

Image processing

MTR maps were calculated using a semi-automated method on a voxel-by-voxel basis, according to the following equation: $\text{MTR (\%)} = (M_0 - M_{\text{mt}})/M_0$, where M_0 and M_{mt} are the images obtained without and with MT saturation pulse, respectively. The MTR maps were co-registered onto the corresponding T₂-weighted images of each subject. The MTR maps were spatially normalised into the Montreal Neurologic Institute (MNI) space using the T₁ anatomic template provided in the SPM8 software (Wellcome Institute, London, UK). After segmentation of the normalised MTR maps using voxel intensities and prior knowledge procedures (SPM8), three maps representing fractions of GM, WM, and CSF were obtained. Pixels with a percentage of tissue (GM + WM) more than 90% were used to mask the normalised MTR map. After normalisation, brain tissue MTR maps were smoothed using a 6-mm Gaussian filter.

Statistical mapping analysis

First, the microstructural abnormalities of patients with schizophrenia were determined on a voxel-by-voxel basis by comparing the MTR maps of 81 patients with 25 healthy controls using Student's *t* test ($P < .005$; FDR was corrected at a cluster level of $P < .05$). The clusters were located on a Talairach atlas³³ after MNI coordinates were transformed into Talairach coordinates, using a non-linear transform³⁴ to infer their architectonic locations in GM (Brodmann Area, BA).

Second, the patients were grouped into preserved and impaired QoL groups, using the population norm of the S-QoL 18 index as the cut-off ²⁶. The patients' characteristics were compared across both groups using Student's *t* test or the Mann-Whitney *U* test for continuous variables and a chi-squared test or Fisher's exact test for frequencies. One-way analysis of variance (ANOVA) and Bonferroni's post hoc comparison were performed to assess significant differences in MTR maps between patients with impaired QoL, patients with preserved QoL and healthy controls ($P < .005$; extent threshold $k=20$; FDR corrected at cluster level, $P < .05$). Age, PANSS score, disease duration and chlorpromazine equivalent daily dose were considered to be confounding variables.

Finally, correlations were computed between MTR values and S-QoL 18 index scores using a multiple regression model, considering age, disease duration, chlorpromazine equivalent daily dose and PANSS score to be confounding variables ($P < .005$; $k = 20$). The raw data from the surviving clusters were extracted and the correlations from the S-QoL 18 index were confirmed using Spearman rank correlation tests.

Results

Clinical and MRI characteristics of the entire group of patients

Table 1 shows clinical characteristics for the 81 patients included in the present study.

Compared to the healthy controls, the entire group of patients had low GM MTR values in the right middle temporal gyrus (BA21), the left temporal pole (BA38), the bilateral insula, the right fusiform gyrus (BA37), the right cuneus (BA17), the right secondary visual cortex (BA18), the right associative visual cortex (BA19) and the right cerebellum. Compared to the control group, the patients exhibited no increase in MTR values in WM and GM and no decrease in the WM (Figure 1).

Clinical and MRI differences of patients according to QoL levels

Among the 81 patients with schizophrenia, 44 (54.3%) had a preserved QoL level (Table 1).

Compared to healthy controls, the patients with preserved QoL levels had significant low GM MTR values in the right middle temporal gyrus (BA21), the bilateral insula, the fusiform gyrus (BA37), the right cuneus (BA17), the right secondary visual cortex (BA18), the right associative visual cortex (BA19) and the right cerebellum (Figure 2a). Compared to healthy controls, the patients with impaired QoL levels had low GM MTR values in the right dorsolateral prefrontal cortex (BA9), the right middle temporal gyrus (BA21), the left superior temporal gyrus (BA22), the bilateral temporal pole (BA38), the bilateral insula, the left dorsal posterior cingulate (BA31), the right inferior temporal gyrus (BA37), the right cuneus (BA17), the bilateral secondary visual cortex (BA18) and the right cerebellum (Figure 2b).

Compared to patients with preserved QoL levels, the patients with impaired QoL levels had lower MTR values in the GM of the bilateral temporal pole (BA38), the bilateral insula, the left secondary visual cortex (BA18), the vermis and the right cerebellum (Figure 2c). No other significant difference was found between impaired and non-impaired patients.

No differences between the groups were observed in WM.

Correlation between MTR values and S-QoL 18 index scores

Significant correlations between MTR values and S-QoL 18 index scores ($p < .005$) were observed in the GM of patients ($n=81$) within the right temporal pole (BA38) ($r = .21$; $P < .0001$), the left insula ($r = .19$; $P < .0005$), the right insula ($r = .20$; $P < .0005$), the vermis ($r = .18$; $P < .0005$) and the right cerebellum ($r = .14$; $P < .005$) (Figure 3).

Discussion

The present magnetisation transfer imaging study investigates the neural substrate underlying QoL in patients with schizophrenia. Our study first reports significant decreases in GM MTR values that reflect schizophrenia-related microstructural changes compared to healthy controls, confirming the existence of GM microstructural alterations in patients with schizophrenia^{35,36}. Above all, our study reveals that independent of the usual clinical indicators, the GM MTR decreases were more important in patients with impaired QoL. Our findings, controlled for age, disease duration, symptomatology and medications, obtained by comparing two groups of patients discriminated only by the level of QoL and secondarily confirmed using a correlation analysis in the entire group of patients, highlight the involvement of the temporal pole, the insula and the cerebellum.

Our initial findings report a pattern of GM MTR value decreases in patients with chronic schizophrenia compared to healthy controls, i.e., the temporal lobe (BA21, BA37 and BA38), the bilateral insula, the occipital lobe (BA17, BA18 and BA19) and the cerebellum. These findings using MTI are consistent with previous morphometric studies using region of interest or whole-brain voxel-based morphometry analyses in first-episode and chronic schizophrenia that have reported the existence of GM loss in multiple brain structures³⁶. Decreased GM volume in the temporal regions is the most common finding in the comparative studies of patients with schizophrenia and healthy controls^{37,38}. To the extent that the symptoms can be localised, the temporal region abnormalities have been linked to auditory hallucinations, thought disorder, and memory dysfunction^{39,40}. GM microstructure impairment within the insula, usually bilaterally, as observed in our study, is also consistent with GM decreases commonly observed in schizophrenia⁴¹, associated with psychotic symptoms⁴² and cognitive impairments⁴³. Cerebellar atrophy⁴⁴, particularly in the vermis⁴⁵, has also been described, affecting cognitive and emotional processing⁴⁶. Finally, although less implicated in the

pathophysiology of schizophrenia, a decreased GM volume in the occipital lobe has been detected⁴⁷ supporting dysfunctions of cognitive or visual processing⁴⁸. Altogether, our results demonstrate MTR GM decreases in crucial brain regions that involve several functions that are altered in schizophrenia.

Second, a neural understanding of QoL may address the concerns of healthcare professionals regarding the meaning of this measure, its relevance and its usefulness in clinical practice.

An impaired QoL was associated with more microstructural changes in distributed GM areas that correspond to particular functional networks. These findings implies that QoL is influenced by a neurological background, suggesting that QoL could be considered to be a bio-psychosocial construct rather than only a psychosocial construct⁶. The brain areas involved in the QoL levels (i.e., the temporal pole, the insula and the cerebellum) provide information concerning what is measured using a QoL questionnaire. Our findings suggest that QoL is closely linked to a functional brain network regulating emotional behaviour. On the one hand, the insula integrates perceptions, emotions and thoughts into a subjective word⁴⁹ and has been involved in linking emotion signals with other sensory information. Interestingly, a dopaminergic abnormality is likely to be associated with this brain area in patients with schizophrenia⁵⁰ and dopamine has been implicated in the mediation of pleasurable experiences⁵¹. From a network perspective, insula plays a key role in the salience network and especially in the switching between the default mode network and the central executive network^{50,52,53,54,55}. The anterior frontal region involved in significant MTR decreased in impaired patients compared to non-impaired could also be part of the salience network. On the other hand, the right temporal pole has been associated with metacognition (i.e., the ability to attribute mental states, in terms of beliefs and goals, to oneself and others)⁵⁶, which plays a central role in the understanding, learning and regulation of

emotions⁵⁷. Moreover, neural connections have been reported between this temporal area and the insula⁵⁸. Finally, the cerebellum, and particularly the vermis, is also involved in emotional behaviour⁵⁹. The involvement of all these brain areas is also consistent with a recent neuroimaging studies in fibromyalgia in which QoL was associated with right medial temporal metabolism within the limbic system, which is involved in the affective and emotional domains⁶⁰. Another study found that in schizophrenia, QoL was associated with the superior temporal sulcus involved in metacognition¹². Considering all of these points, we may hypothesise that QoL provides information regarding the emotional experience and social interactions of individuals.

The persistency of the link between QoL and the microstructural changes in the GM after adjustment for the usual clinical indicators suggests that QoL adds information to the data traditionally collected and used in psychiatry. QoL should not be considered to be a derivative of symptomatology and other “objective” factors (e.g., functioning, socio-economic factors) although moderate links exist^{61,62} but rather a unique and relevant perspective of the patient with regard to his health.

Finally, the neural underpinnings of QoL could open interesting perspectives for using QoL as a bio-psychosocial marker in the evolution of schizophrenia. QoL has been reported to be an independent predictor for the long-term prognosis of schizophrenia and other chronic diseases, more than the severity of symptoms^{5,63,64}. In our study, the association of QoL impairment with microstructural changes in core regions of functional networks involved in emotional and social processing suggests that QoL may precociously capture progressive brain tissue loss involved in the prognosis of schizophrenia^{65,66}. This hypothesis presents the likelihood that QoL could guide individual therapeutic strategy, especially to identify early those patients with more important progressive brain loss and thus with poorer long-term

prognosis. The early detection of these patients may allow proposing more adapted treatment. This hypothesis should be explored and confirmed in future longitudinal studies.

Several limitations of the study should be carefully considered. First, the sample may not be representative of the entire population of patients with schizophrenia. All patients were males, had a moderate illness, were middle-aged and had more than 5 years of disease duration. Additional exploration on more diverse and larger groups of patients is therefore required to corroborate our findings. Second, the cross-sectional design of our study precludes any conclusions regarding the directionality of the association between QoL and GM abnormalities in schizophrenia. Future longitudinal studies should specifically explore this issue. Third, our findings could have been blurred by the impact produced by the antipsychotic medications for the likely effects on the structure or functioning of the brain. However, because the patient groups were for the most part comparable, the results observed should be interpreted in terms of differences in QoL levels.

Conclusion

Our study shows that QoL impairment in patients with schizophrenia is related to microstructural changes in distributed areas usually participating to functional networks involved in emotional and social interactions processes, suggesting that QoL provides unique information concerning the emotional experience of individuals who are not available for traditional assessments. Additionally, this study could present interesting perspectives for using QoL as a bio-psychosocial marker in the evolution of schizophrenia.

Funding

This work was supported, by institutional grants (grant number: NCT01295411) from the 2010 Hospital Program of Clinical Research and the French Ministry of Health (General Direction of Health).

Acknowledgements

The authors are indebted to Thérèse Auriol-Vigne for her assistance with the preparation database gathering information belonging to subjects included in this study.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest.

Authors' contributions

CFA: Drafting/revising the manuscript for content, including medical writing for content; Analysis or interpretation of data; Statistical analysis; Study supervision or coordination

LB: Drafting/revising the manuscript for content, including medical writing for content; Analysis or interpretation of data; Statistical analysis

JW: Analysis or interpretation of data; Acquisition of data

JPR: Drafting/revising the manuscript for content, including medical writing for content; Study concept or design

RR: Study supervision or coordination; Analysis or interpretation of data

ES: Analysis or interpretation of data; Acquisition of data

SC-G: Analysis or interpretation of data; Acquisition of data

PA: Drafting/revising the manuscript for content, including medical writing for content; Study concept or design; Analysis or interpretation of data; Statistical analysis; Obtaining funding

MG: Drafting/revising the manuscript for content, including medical writing for content; Study concept or design; Analysis or interpretation of data; Statistical analysis

CL: Drafting/revising the manuscript for content, including medical writing for content; Study concept or design; Analysis or interpretation of data; Acquisition of data; Statistical analysis; Study supervision or coordination; Obtaining funding

References

1. McGrath, J., Saha, S., Chant, D. & Welham, J. Schizophrenia: A Concise Overview of Incidence, Prevalence, and Mortality. *Epidemiol. Rev.* **30**, 67–76 (2008).
2. Boyer, L. *et al.* Measuring quality of life in patients with schizophrenia: an overview. *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.* **13**, 343–349 (2013).
3. Awad, A. G., Voruganti, L. N. & Heslegrave, R. J. Measuring quality of life in patients with schizophrenia. *Pharmacoeconomics* **11**, 32–47 (1997).
4. Lambert, M., Karow, A., Leucht, S., Schimmelmann, B. G. & Naber, D. Remission in schizophrenia: validity, frequency, predictors, and patients' perspective 5 years later. *Dialogues Clin. Neurosci.* **12**, 393–407 (2010).
5. Boyer, L. *et al.* Quality of life is predictive of relapse in schizophrenia. *BMC Psychiatry* **13**, 15 (2013).
6. Awad, A. G. & Voruganti, L. N. P. Measuring quality of life in patients with schizophrenia: an update. *Pharmacoeconomics* **30**, 183–195 (2012).
7. Boyer, L. & Auquier, P. The lack of impact of quality-of-life measures in schizophrenia: a shared responsibility? *Pharmacoeconomics* **30**, 531–532; author reply 532–533 (2012).
8. Boyer, L., Baumstarck, K., Guedj, E. & Auquier, P. What's wrong with quality-of-life measures? A philosophical reflection and insights from neuroimaging. *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.* **14**, 767–769 (2014).
9. Halyard, M. Y., Frost, M. H., Dueck, A. & Sloan, J. A. Is the use of QOL data really any different than other medical testing? *Curr. Probl. Cancer* **30**, 261–271 (2006).
10. Halyard, M. Y., Frost, M. H. & Dueck, A. Integrating QOL assessments for clinical and research purposes. *Curr. Probl. Cancer* **30**, 319–330 (2006).
11. Gill, T. M. & Feinstein, A. R. A critical appraisal of the quality of quality-of-life measurements. *JAMA* **272**, 619–626 (1994).

12. Boyer, L. *et al.* Functional involvement of superior temporal sulcus in quality of life of patients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* **202**, 155–160 (2012).
13. Ubukata, S. *et al.* Regional gray matter reduction correlates with subjective quality of life in schizophrenia. *J. Psychiatr. Res.* **47**, 548–554 (2013).
14. Higuchi, Y. *et al.* Electrophysiological basis for the ability of olanzapine to improve verbal memory and functional outcome in patients with schizophrenia: a LORETA analysis of P300. *Schizophr. Res.* **101**, 320–330 (2008).
15. Pu, S. *et al.* Association between subjective well-being and prefrontal function during a cognitive task in schizophrenia: a multi-channel near-infrared spectroscopy study. *Schizophr. Res.* **149**, 180–185 (2013).
16. Foong, J. *et al.* Neuropathological abnormalities in schizophrenia: evidence from magnetization transfer imaging. *Brain J. Neurol.* **124**, 882–892 (2001).
17. Bagary, M. S. *et al.* Gray and white matter brain abnormalities in first-episode schizophrenia inferred from magnetization transfer imaging. *Arch. Gen. Psychiatry* **60**, 779–788 (2003).
18. Ranjeva, J.-P. *et al.* Local tissue damage assessed with statistical mapping analysis of brain magnetization transfer ratio: relationship with functional status of patients in the earliest stage of multiple sclerosis. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* **26**, 119–127 (2005).
19. Price, G. *et al.* Brain pathology in first-episode psychosis: magnetization transfer imaging provides additional information to MRI measurements of volume loss. *NeuroImage* **49**, 185–192 (2010).
20. Bohnert, G. *et al.* MTR abnormalities in subjects at ultra-high risk for schizophrenia and first-episode schizophrenic patients compared to healthy controls. *Schizophr. Res.* **137**, 85–90 (2012).

21. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed., text rev.).
22. First Michael, B., Spitzer Robert, L. & Gibbon Miriam, W. J. B. *Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders, Research Version, Patient Edition. Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute. (SCID-I/P) New York: Nov, 2002).*
23. Appelberg, B., Tuisku, K. & Joffe, G. Is it worth while changing clinically stable schizophrenic out-patients with mild to moderate residual symptoms and/or side effects from conventional to atypical antipsychotics? A prospective, randomised study with olanzapine. *Eur. Psychiatry J. Assoc. Eur. Psychiatr.* **19**, 516–518 (2004).
24. CNIL. *Act n°78-17 of 6 January 1978 on Data processing.*
25. WMA. Declaration of Helsinki, ethical principles for medical research involving human subjects. (2008).
26. Boyer, L. *et al.* The development of the S-QoL 18: a shortened quality of life questionnaire for patients with schizophrenia. *Schizophr. Res.* **121**, 241–250 (2010).
27. Baumstarck, K. *et al.* Self-reported quality of life measure is reliable and valid in adult patients suffering from schizophrenia with executive impairment. *Schizophr. Res.* **147**, 58–67 (2013).
28. Auquier, P. *et al.* Toward meeting the needs of homeless people with schizophrenia: the validity of quality of life measurement. *PloS One* **8**, e79677 (2013).
29. Cramer, J. A. *et al.* Quality of life in schizophrenia: a comparison of instruments. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Clozapine in Refractory Schizophrenia. *Schizophr. Bull.* **26**, 659–666 (2000).
30. Baumstarck, K. *et al.* Quantification of relevance of quality of life assessment for patients with cognitive impairment: the suitability indices. *BMC Neurol.* **14**, 78 (2014).

31. Kay, S. R., Fiszbein, A. & Opler, L. A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* **13**, 261–276 (1987).
32. Lançon, C., Auquier, P., Nayt, G. & Reine, G. Stability of the five-factor structure of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). *Schizophr. Res.* **42**, 231–239 (2000).
33. Talairach, J. & Tournoux, P. *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain*. (1998).
34. Brett, M., Leff, A. P., Rorden, C. & Ashburner, J. Spatial normalization of brain images with focal lesions using cost function masking. *NeuroImage* **14**, 486–500 (2001).
35. Gupta, C. N. *et al.* Patterns of Gray Matter Abnormalities in Schizophrenia Based on an International Mega-analysis. *Schizophr. Bull.* (2014). doi:10.1093/schbul/sbu177
36. Goodkind, M. *et al.* Identification of a Common Neurobiological Substrate for Mental Illness. *JAMA Psychiatry* (2015). doi:10.1001/jamapsychiatry.2014.2206
37. Honea, R., Crow, T. J., Passingham, D. & Mackay, C. E. Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Am. J. Psychiatry* **162**, 2233–2245 (2005).
38. Witthaus, H. *et al.* Gray matter abnormalities in subjects at ultra-high risk for schizophrenia and first-episode schizophrenic patients compared to healthy controls. *Psychiatry Res.* **173**, 163–169 (2009).
39. Horn, H. *et al.* Gray matter volume differences specific to formal thought disorder in schizophrenia. *Psychiatry Res.* **182**, 183–186 (2010).
40. Tang, J. *et al.* Decrease in temporal gyrus gray matter volume in first-episode, early onset schizophrenia: an MRI study. *PloS One* **7**, e40247 (2012).
41. Wylie, K. P. & Tregellas, J. R. The role of the insula in schizophrenia. *Schizophr. Res.* **123**, 93–104 (2010).

42. Roper, S. N., Lévesque, M. F., Sutherling, W. W. & Engel, J. Surgical treatment of partial epilepsy arising from the insular cortex. Report of two cases. *J. Neurosurg.* **79**, 266–269 (1993).
43. Crespo-Facorro, B. *et al.* Neural basis of novel and well-learned recognition memory in schizophrenia: a positron emission tomography study. *Hum. Brain Mapp.* **12**, 219–231 (2001).
44. Weinberger, D. R., Torrey, E. F. & Wyatt, R. J. Cerebellar atrophy in chronic schizophrenia. *Lancet* **1**, 718–719 (1979).
45. Nopoulos, P. C., Ceilley, J. W., Gailis, E. A. & Andreasen, N. C. An MRI study of cerebellar vermis morphology in patients with schizophrenia: evidence in support of the cognitive dysmetria concept. *Biol. Psychiatry* **46**, 703–711 (1999).
46. Andreasen, N. C. & Pierson, R. The Role of the Cerebellum in Schizophrenia. *Biol. Psychiatry* **64**, 81–88 (2008).
47. Cascella, N. G. *et al.* Gray-matter abnormalities in deficit schizophrenia. *Schizophr. Res.* **120**, 63–70 (2010).
48. Qiu, L. *et al.* Neuroanatomical circuitry associated with exploratory eye movement in schizophrenia: a voxel-based morphometric study. *PloS One* **6**, e25805 (2011).
49. kurth, zilles & Fox. *brain structure and function.* (2010).
50. Palaniyappan, L. & Liddle, P. F. Does the salience network play a cardinal role in psychosis? An emerging hypothesis of insular dysfunction. *J. Psychiatry Neurosci. JPN* **37**, 17–27 (2012).
51. Adinoff, B. Neurobiologic processes in drug reward and addiction. *Harv. Rev. Psychiatry* **12**, 305–320 (2004).

52. Goulden, N. *et al.* The salience network is responsible for switching between the default mode network and the central executive network: replication from DCM. *NeuroImage* **99**, 180–190 (2014).
53. Jilka, S. R. *et al.* Damage to the Salience Network and interactions with the Default Mode Network. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* **34**, 10798–10807 (2014).
54. Sidlauskaite, J. *et al.* Anticipatory processes in brain state switching - evidence from a novel cued-switching task implicating default mode and salience networks. *NeuroImage* **98**, 359–365 (2014).
55. Sridharan, D., Levitin, D. J. & 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.* **105**, 12569–12574 (2008).
56. Andreasen, N. C., Calarge, C. A., Calage, C. A. & O’Leary, D. S. Theory of mind and schizophrenia: a positron emission tomography study of medication-free patients. *Schizophr. Bull.* **34**, 708–719 (2008).
57. Lysaker, P. H. *et al.* Capacities for theory of mind, metacognition, and neurocognitive function are independently related to emotional recognition in schizophrenia. *Psychiatry Res.* **219**, 79–85 (2014).
58. Almashaikhi, T. *et al.* Functional connectivity of insular efferences. *Hum. Brain Mapp.* **35**, 5279–5294 (2014).
59. Strata, P. The Emotional Cerebellum. *Cerebellum Lond. Engl.* (2015). doi:10.1007/s12311-015-0649-9
60. Boyer, L. *et al.* rTMS in fibromyalgia: a randomized trial evaluating QoL and its brain metabolic substrate. *Neurology* **82**, 1231–1238 (2014).
61. Chou, C.-Y., Ma, M.-C. & Yang, T.-T. Determinants of subjective health-related quality of life (HRQoL) for patients with schizophrenia. *Schizophr. Res.* **154**, 83–88 (2014).

62. Fervaha, G., Agid, O., Takeuchi, H., Foussias, G. & Remington, G. Clinical determinants of life satisfaction in chronic schizophrenia: data from the CATIE study. *Schizophr. Res.* **151**, 203–208 (2013).
63. Baumstarck, K., Pelletier, J., Boucekine, M., Auquier, P. & MusiQoL study group. Predictors of quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A 2-year longitudinal study. *Rev. Neurol. (Paris)* **171**, 173–180 (2015).
64. Maione, P. *et al.* Pretreatment quality of life and functional status assessment significantly predict survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving chemotherapy: a prognostic analysis of the multicenter Italian lung cancer in the elderly study. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **23**, 6865–6872 (2005).
65. Andreasen, N. C. *et al.* Progressive brain change in schizophrenia: a prospective longitudinal study of first-episode schizophrenia. *Biol. Psychiatry* **70**, 672–679 (2011).
66. Andreasen, N. C., Liu, D., Ziebell, S., Vora, A. & Ho, B.-C. Relapse duration, treatment intensity, and brain tissue loss in schizophrenia: a prospective longitudinal MRI study. *Am. J. Psychiatry* **170**, 609–615 (2013).

Table 1. Socio-demographic and clinical characteristics of the study sample (n=81)

Characteristics	Entire Sample (n=81)	Impaired QoL (n=37)	Preserved QoL (n=44)	Impaired vs. Preserved QoL <i>P</i>
Age (years), mean (SD)	30.0 (7.5)	30.3 (8.2)	29.7 (6.9)	.72
Educational level (high school), no. (%)	64	28 (43.7)	36 (56.3)	.32
Duration of disease (years), mean (SD)	7.2 (4.6)	6.6 (5.1)	7.7 (4.1)	.28
S-QoL 18 index score, mean (SD)	54.4 (22.0)	34.5 (13.9)	71.2 (10.2)	<.001
PANSS score, mean (SD)	73.5 (20.8)	76.7 (23.7)	70.8 (17.7)	.20
<i>Positive factor</i>	14.5 (5.8)	15.6 (6.0)	13.6 (5.6)	.14
<i>Negative factor</i>	29.1 (9.6)	33.4 (6.7)	25.6 (10.2)	<.001
<i>Hostility-excitation factor</i>	10.8 (5.5)	11.4 (5.9)	10.3 (5.2)	.36
<i>Depressive factor</i>	6.2 (2.7)	7.0 (2.7)	5.6 (2.6)	.01
<i>Cognitive factor</i>	12.9 (4.5)	13.8 (3.7)	12.1 (5.0)	.10
Antipsychotics, no.				
<i>Second-generation antipsychotics</i>	75	34	41	.80
<i>First-generation antipsychotics</i>	5	2	3	.66
<i>No antipsychotic treatment</i>	1	1	0	NA
<i>Antidepressants</i>	17	9	8	.81
<i>Anxiolytics</i>	9	3	6	.32
<i>Hypnotics</i>	5	3	2	.66
<i>Chlorpromazine equivalent daily dose, mean (SD)</i>	431.1 (352.6)	506.4 (392.9)	367.8 (305.1)	.08
S-QoL 18, Schizophrenia Quality of Life questionnaire; QoL, Quality of Life; PANSS, Positive and Negative Symptoms Scale; SD, standard deviation.				

Figure 1. Brain tissue MTR maps of patients compared to controls.

Brain regions with GM decrease in MTR values for patients with schizophrenia compared to controls.

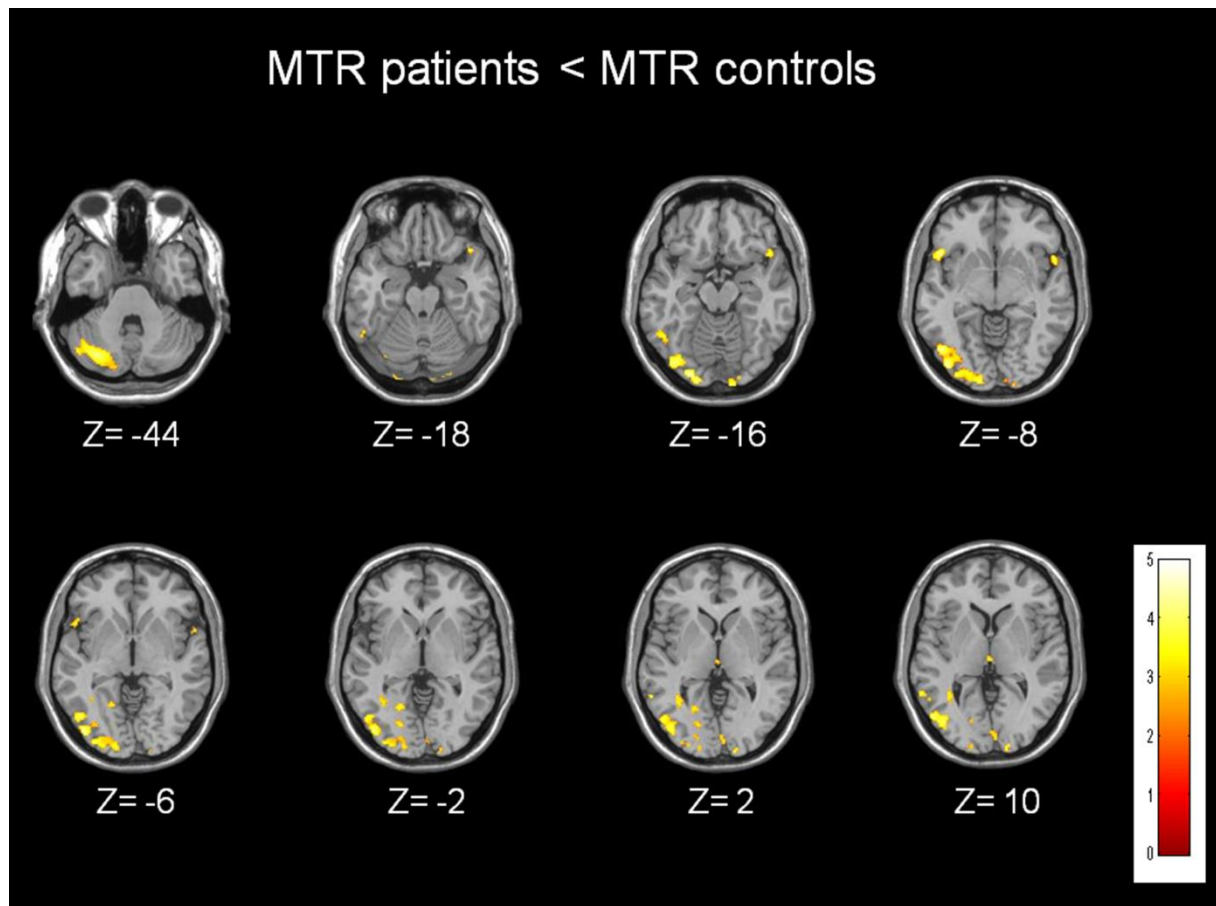


Figure 2. Brain tissue MTR maps of patients with preserved QoL compared to controls (a), of patients with impaired QoL compared to controls (b), and of patients with impaired QoL compared to patients with preserved QoL (c).

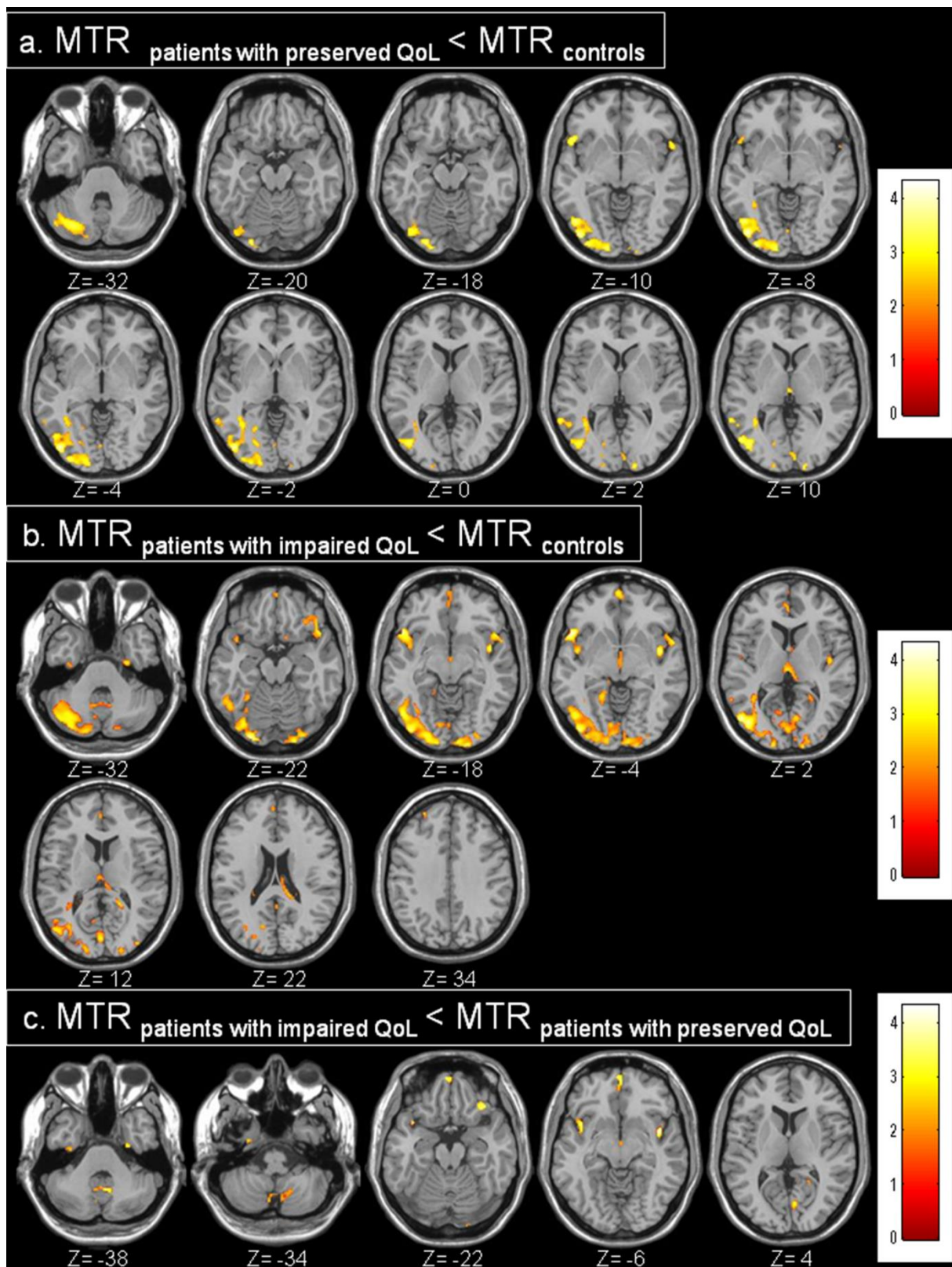
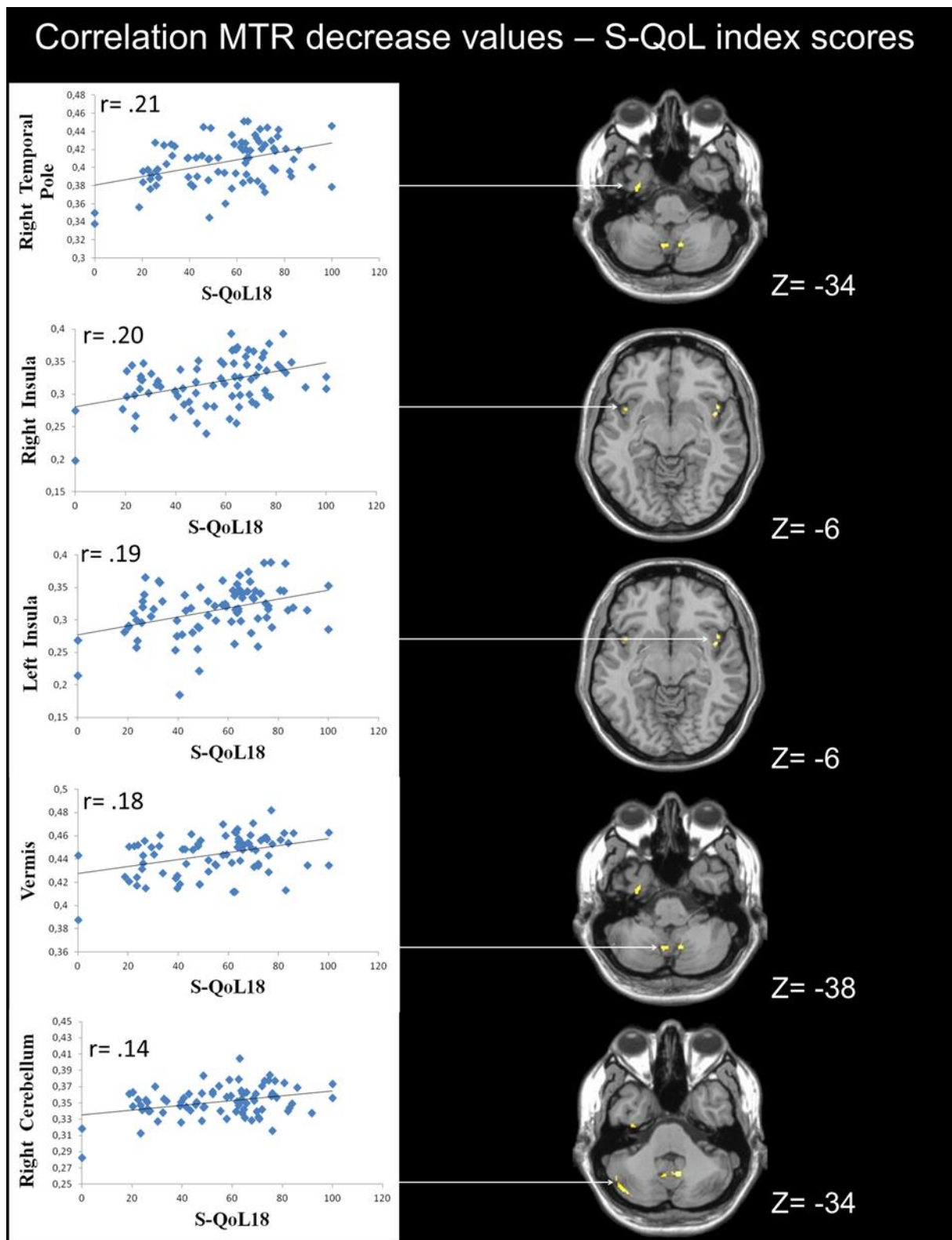


Figure 3. Correlation between MTR values and S-QoL 18 index scores.

A low MTR value in the right cerebellum, vermis, temporal pole and bilateral insula was correlated with the S-QoL 18 index scores in patients with schizophrenia.



2.3.Conclusion de l'étude

Nous avons rapporté une baisse des valeurs de MTR au niveau de la SG d'un réseau fronto insulo occipito cérébelleux chez les patients ayant une schizophrénie comparativement aux sujets sains. Conformément aux données antérieures (Foong et al., 2001), (Bagary et al., 2003), nos résultats reflètent des changements de la microstructure cérébrale en lien avec les processus pathologiques de la schizophrénie.

Notre principal résultat est une baisse plus importante des valeurs de MTR chez les patients qui ont une QV altérée par rapport à ceux qui ont une QV préservée. En d'autres termes, une QV altérée est associée à des changements plus importants de la microstructure cérébrale. Or, la QV a été proposée comme un facteur pronostic de la schizophrénie (Boyer et al., 2013a). Nos résultats nous permettent de faire l'hypothèse que la QV pourrait être l'expression précoce des anomalies cérébrales induites par les processus pathologiques de la schizophrénie expliquant ainsi son rôle pronostic.

Nous avons également montré des corrélations entre les scores de la QV et les valeurs de MTR au niveau de la SG du pôle temporal droit (BA38), de l'insula bilatérale, du vermis et du cervelet droit. Ces régions cérébrales sont connues pour être impliquées dans la régulation des conduites émotionnelles. Nos résultats suggèrent donc que la QV est étroitement liée au réseau neuronal fonctionnel impliqué dans la régulation des conduites émotionnelles.

Nous aurons pour objectif, dans l'**étude 3**, d'étayer cette dernière hypothèse en explorant les réseaux neuronaux fonctionnels associés à la QV en considérant non plus le score global de QV mais le score de chaque dimension de la QV.

3. Etude par une analyse multidimensionnelle en SPECT des réseaux neuronaux fonctionnels impliqués dans la QV chez des patients atteints de schizophrénie

L'**étude 3** (Faget-Agius et al., 2015a) a pour but d'explorer, en utilisant le 99mTc-ECD-SPECT, les réseaux neuronaux fonctionnels qui sous-tendent la QV en examinant les

corrélations entre chaque dimension de la QV mesurée par la S-QoL 18 et le débit sanguin cérébral régional. (regional Cerebral Blood Flow ; rCBF))

3.1. Résumé de l'étude

130 patients droitiers avec un diagnostic de schizophrénie (DSM-IV-TR) ont passé un SPECT et ont rempli la S-QoL 18 le même jour. Des corrélations à l'échelle du voxel ont été faites sur le groupe entier de patient pour chacune des 8 dimensions de la S-QoL 18 et pour l'index global en considérant l'âge, le sexe, le niveau d'éducation et la dose cumulée de traitement antipsychotique comme variables.

Nous avons trouvé une corrélation positive significative entre l'index global de la S-QoL 18 et le rCBF du sillon temporal supérieur droit ($p < 0.005$ non corrigé pour le voxel; $p < 0.05$ non corrigé pour le cluster).

Une corrélation positive significative a également été retrouvée entre ($p < 0.005$ non corrigé pour le voxel; $p < 0.05$ non corrigé pour le cluster) :

1/ la dimension « bien être psychologique » et le rCBF au niveau de BA6, BA8, BA9 et BA10

2/ la dimension « estime de soi » et le rCBF au niveau du striatum

3/ la dimension « relation avec la famille » et le rCBF au niveau de BA1, BA2, BA3, BA4, BA8, BA22, BA40, BA42 et BA44

4/ la dimension « relation avec les amis » et le rCBF au niveau de BA44

5/ la dimension « bien-être physique » et le rCBF au niveau du gyrus parahippocampique

6/ la dimension « autonomie » et le rCBF au niveau du cuneus et du precuneus

Une corrélation négative significative a également été retrouvée entre ($p < 0.005$ non corrigé pour le voxel; $p < 0.05$ non corrigé pour le cluster) :

7/ la dimension « résilience » et le rCBF au niveau du precuneus

8/ la dimension « vie sentimentale » et le rCBF au niveau de BA10.

3.2.Etude 3 : Functional brain substrate of quality of life in patients with schizophrenia: a brain SPECT multidimensional analysis. *Psychiatry Research Neuroimaging*. 2015.(Under review)

Functional brain substrate of quality of life in patients with schizophrenia: a brain SPECT multidimensional analysis

Faget-Agius Catherine^{a,b*}, Boyer Laurent^{a,c}, Richieri Raphaëlle^{a,b}, Auquier Pascal^{a,c},
Lançon Christophe^{a,b}, Guedj Eric^{d,e}

a. Aix-Marseille University, EA 3279, 13005 Marseille, France EA 3279 - Public Health: chronic diseases and quality of life, School of Medicine, Timone University, 13005 Marseille, France.

b. Department of Psychiatry, Conception University Hospital, 13005 Marseille, France.

c. Department of Public Health, La Timone University Hospital, Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille, 13005 Marseille, France.

d. Service Central de Biophysique et Médecine Nucléaire, La Timone University Hospital, Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille, 13005 Marseille, France.

e. Centre Européen de Recherche en Imagerie Médicale (CERIMED), Aix-Marseille University, Marseille, 13005, France

*Corresponding author:

Dr Catherine Faget-Agius

Department of Psychiatry

Conception University Hospital

147 Boulevard Baille, 13005 Marseille, France

Tel.: +33 4 91 43 55 56; fax: +33 4 91 43 55 57

E-mail address: catherine.faget@ap-hm.fr

Abstract

The aim of this study was to investigate the functional brain substrate of quality of life (QoL) in patients with schizophrenia. One hundred and thirty right-handed patients with schizophrenia underwent a whole-brain single photon emission computed tomography (SPECT) with ^{99m}Tc -labeled ethylcysteinate dimer (^{99m}Tc -ECD) for exploring correlations of regional cerebral blood flow (rCBF) with the eight dimensions scores of the S-QoL-18. A significant positive correlation was found between the global index of the S-QoL 18 and rCBF in the right superior temporal sulcus and between psychological well-being dimension and rCBF in BA6, BA8, BA9, and BA10 and between self-esteem dimension and rCBF in striatum and between family relationship dimension and rCBF in BA1, BA2, BA3, BA4, BA8, BA22, BA40, BA42 and BA44 and between relationship with friends dimension and rCBF in BA44 and between physical well-being dimension and rCBF in parahippocampal gyrus and finally between autonomy dimension and rCBF in cuneus and precuneus. A significant negative correlation was found between resilience dimension and rCBF in precuneus and between sentimental life dimension and rCBF in BA10. Our findings provide neural correlates of QoL. Brain regions involved in decision-making, emotional information processing and social cognition underlie the different QoL dimensions.

Keywords: decision making, emotional processing, social cognition.

Word count of the abstract: 197

Word count of the text body: 3097

1. Introduction

Over the last decades, Quality of Life (QoL) has been recognized as a key factor in the assessment and the outcome of patients with schizophrenia (Hofer et al., 2005). Measuring QoL has become of great importance to follow disease progression (Awad et al., 1997). More particularly, QoL is considered as a valid predictor of relapse in schizophrenia (Boyer, Millier, et al., 2013), and of long-term symptomatic remission, functional recovery and disability (Lambert et al., 2010) (Baumstarck et al., 2013). In addition, QoL measurements allow evaluating treatments and caring management effectiveness (Awad et al., 1997). As a consequence, the targets in care management are not limited to reducing the symptoms but also include the improvement of QoL (Meltzer, 1999) (Zouari et al., 2012) (Boyer et al., 2013). However, QoL assessments fail to affect clinical management (Awad and Voruganti, 2012) (Boyer and Auquier, 2012). Several explanations have been put forward including the lack of agreement of a definition of QoL, and the lack of appropriate conceptual models defining the construct of QoL (Awad and Voruganti, 2012). A better understanding of the scientific foundation of the construct itself is therefore needed.

New avenues of neuroimaging have been initiated to determine the neurobiological basis of QoL in schizophrenia. In support of this view, a negative association between QoL level and the perfusion of the superior temporal sulcus has been reported suggesting an involvement of self/other awareness and metacognition neural substrate in QoL (Boyer et al., 2012). Another recent study has shown an association between QoL and the neural activity in the prefrontal cortex during a verbal fluency task (Pu et al., 2013). Finally a morphometric MRI has reported correlations between cortical grey matter reductions and QoL (Ubukata et al., 2013). However, despite the multidimensional aspect of QoL (Lehman, 1983), these

studies have investigated a global index or some QoL dimensions. To our knowledge, no neuroimaging study has examined QoL with a complete multidimensional approach.

Single photon emission computed tomography (SPECT) with 99mTc-labeled ethylcysteinate dimer (99mTc-ECD) is a valuable brain-imaging tool to study regional cerebral blood flow (rCBF) in a range of psychiatric disorders such as schizophrenia (Faget-Agius et al., 2012) (Boyer et al., 2012) (Boyer et al., 2014). This exploratory study investigated the neural substrate underlying the QoL dimensions in a large group of patients with schizophrenia, using whole-brain 99mTc-ECD-SPECT voxel-based statistical analysis of rCBF.

2. Method

2.1. Subjects

We retrospectively collected data for 130 patients with a diagnosis of schizophrenia (mean age = 35.8 years, SD = 11.1; 95 males) who have a complete clinical evaluation into a referral center for the assessment of schizophrenia in Conception University hospital, Marseille, France. Patients had a clinical standardized assessment completed by biological and neuroimaging (including electroencephalography, brain MRI and brain SPECT) exams in order to confirm diagnosis and disease severity and to search comorbidities. The brain perfusion SPECT is of particular interest to define patient's pathological status, and exclude other conditions. The inclusion criteria were diagnosis of paranoid schizophrenia according to the DSM-IV-TR criteria (American Psychiatric Association, 2000), stable disease (no need for hospitalization at inclusion, no major change in the patients' condition for 2 months prior to inclusion (Appelberg et al., 2004), age over 18 years, outpatient, right-handed, french native language, and informed consent to participate in the study. The exclusion criteria were

psychiatric diagnosis other than paranoid schizophrenia on Axis I of DSM-IV-TR, decompensate organic disease, and mental retardation.

The data collection was approved by the Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL number: 1223715). Our research was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and French good clinical practices (CNIL) (WMA, 2008). In particular, patients received an explanation of the study and gave written, informed consent after a standardized and structured clinical interview.

2.2. QoL measure

We assessed QoL using the Schizophrenia Quality of Life questionnaire (S-QoL 18), a self-administered, multidimensional questionnaire developed and validated for the specific assessment of QoL in schizophrenia (Boyer et al., 2010). The S-QoL 18 was constructed on the basis of patients' experiences (Auquier et al., 2003) (Lançon et al., 2007) ensuring a more appropriate content than questionnaires based on experts' determination (Cramer et al., 2000). Because the QoL is a multidimensional concept (Awad et al., 1997) (Awad and Voruganti, 2012), we used a scale with a multidimensional construct (Auquier et al., 2003) (Lançon et al., 2007) (Boyer et al., 2010). The S-QoL 18 comprises 18 items describing the follow eight dimensions: psychological well-being, self-esteem, family relationships, relationships with friends, resilience, physical well-being, autonomy, and sentimental life as well as a global score (the index) (Boyer et al., 2010). Dimension and index scores range from 0, indicating the lowest QoL, to 100, the highest QoL.

2.3. Data collection

The following data were collected in patients:

1. Socio-demographic information: gender, age, and educational level (elementary school vs. high school) ascertained during the psychiatric evaluation.
2. Clinical characteristics: duration of disease; psychotic symptoms based on the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) (Kay et al., 1987).
3. Drug information: medication (first-generation antipsychotics — FGAs, second-generation antipsychotics — SGAs); chlorpromazine-equivalent daily dose; and drugs: antidepressants.

2.4. SPECT protocol and analysis

Brain SPECT was performed in all patients, with the same camera, and under the same conditions, as previously described (Richieri et al., 2011). The exam was performed after QoL measurement during the global assessment on the same day.

A voxel-by-voxel group study was then performed using SPM8 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, University College, London), running on Matlab (Mathworks Inc., Natick, MA. MATLAB User's, 1998)

Images were initially converted from the DICOM to the analyse format using MRICro (www.mricro.com), and transferred to SPM8. Data were then standardized with the Montreal Neurological Institute (MNI) atlas, using a 12-parameter affine transformation, followed by non-linear transformations and trilinear interpolation. Dimensions of resulting voxels were 2x2x2 mm. Standardized data were then smoothed with a Gaussian filter (FWHM = 8 mm), to blur individual variations in gyral anatomy, and to increase signal-to-noise ratio. The “proportional scaling” routine was used to control for individual variation in global brain perfusion.

Voxel based correlation was searched in the whole group of patients for each of 8 QoL dimensions and for global index, using age, gender, educational level and antipsychotic treatments expressed in chlorpromazine equivalent daily dose as covariables. The SPM (T) maps were obtained at a height threshold of $p < 0.005$ (uncorrected) for the voxel, and of $p < 0.05$ for the cluster (corrected and uncorrected)

3. Results

3.1. Patient characteristics

Characteristics of the 130 patients are presented in Table 1.

Mean duration of disease was 13.2 months, SD = 9.2 for the whole-group of patients. Disease severity was considered as moderately with a mean total PANSS score of 72.4, SD = 18.2. 115 patients were treated with second generation antipsychotics.

3.2. Correlation between brain SPECT and QoL

3.2.1. QoL index

In the whole-group of patients, the QoL index was positively correlated with rCBF of the right superior temporal sulcus (STS) ($p < 0.005$ uncorrected for the voxel; $p < 0.05$ corrected for the cluster) (Table 2; Fig.1).

3.2.2. Psychological well-being

Psychological well-being was positively correlated with perfusion of bilateral frontal dorsolateral cortex (right BA9 and BA10; left BA8 and BA6) ($p < 0.005$ uncorrected for the voxel; $p < 0.05$ uncorrected for the cluster) (Table 2; Fig. 2).

3.2.3. Self-esteem

Self-esteem was positively correlated with perfusion of the right striatum ($p < 0.005$ uncorrected for the voxel; $p < 0.05$ uncorrected for the cluster) (Table 2; Fig. 3).

3.2.4. Family relationship

Family relationship was positively correlated with left perfusion of frontal regions with the primary motor cortex (BA4), the motor association cortex (BA8) and the fronto-opercular region (BA44), with perfusion of temporal regions with the superior temporal gyrus (STG) (BA22) and the primary auditory cortex (BA42), and with the perfusion of the parietal cortex with the primary somatosensory cortex (BA1,2,3) and the supramarginal gyrus ($p < 0.005$ uncorrected for the voxel; $p < 0.05$ corrected for the cluster) (Table 2; Fig. 4).

3.2.5. Relationship with friend

Relationship with friend was positively correlated with perfusion of the right fronto-opercular region (BA 44) ($p < 0.005$ uncorrected for the voxel; $p < 0.05$ corrected for the cluster) (Table 2; Fig. 5).

3.2.6. Resilience

Resilience was negatively correlated with perfusion of the left precuneus with resilience ($p < 0.005$ uncorrected for the voxel; $p < 0.05$ uncorrected for the cluster) (Table 2; Fig. 6).

3.2.7. Physical well-being

Physical well-being was positively correlated with perfusion of the right parahippocampal gyrus (BA36) ($p < 0.005$ uncorrected for the voxel; $p < 0.05$ uncorrected for the cluster) (Table 2; Fig. 7).

3.2.8. Autonomy

Autonomy was positively correlated with perfusion of the right cuneus and precuneus ($p < 0.005$ uncorrected for the voxel; $p < 0.05$ uncorrected for the cluster) (Table 2; Fig. 8).

3.2.9. *Sentimental life*

Sentimental life was negatively correlated with perfusion of the bilateral frontopolar cortex (right BA10 and left BA 11) ($p < 0.005$ uncorrected for the voxel; $p < 0.05$ corrected for the cluster) (Table 2; Fig. 9).

4. DISCUSSION

This whole-brain voxel-based SPECT imaging study investigated the neural substrate of QoL by using a multidimensional approach. Our results, controlled for age, gender, educational level and treatment, report correlations between QoL dimensions and brain SPECT perfusion of regions involved in cognitive, emotional and social cognition networks.

We firstly found positive correlations between psychological well-being, family relationship and relationship with friend dimensions and several frontal regions. Among these regions the DLPFC, the supplementary motor area (SMA) (BA6) and the frontopolar cortex are known to be involved in neural correlates of decision-making and free choice (Thimm et al., 2012) (Bechara et al., 2000). Both DLPFC and frontopolar cortex dysfunctions were found in decision-making impairment in schizophrenia (Shurman et al., 2005). Previously, the activity of the prefrontal cortex during a cognitive task has been associated with subjective well-being in schizophrenia (Pu et al., 2013). Neurofunctional and morphological abnormalities are well-established in schizophrenia in the lateral prefrontal cortex (Shenton et al., 2001), (Lawrie et al., 2008) and relate to the cognitive control network involved in functional outcome (Tully et al., 2014). It would be tempting to interpret that the brain

pathology of the lateral prefrontal cortex affects cognitive functions which in turn may affect psychological well-being. Moreover, we found that other prefrontal regions like the primary motor cortex (BA4), the motor association cortex (BA8) and the fronto-opercular region (BA44) are associated with the family relationship and relationship with friend dimensions. The fronto-opercular region is involved in neural response of expressed emotion which measures the quality of interpersonal environment (Rylands et al., 2011). Chronic exposure to adverse interpersonal environment is a factor of vulnerability to relapse (Finnegan et al., 2014). Our results are in agreement with the evidence that the relational environment is an important factor of the schizophrenia course (Addington and Burnett, 2004). Another loss-making aspects of the patients' environment is the sentimental life. We show a negative association between the frontopolar cortex and the sentimental life dimension. The frontopolar cortex has an essential role in emotional decision-making and cognitive flexibility (Bechara et al., 2000). Our findings suggest that patients with good emotional decision-making feel their sentimental life as bad. Good emotional decision making implies being more rational and controlled, and less impulsive (Patrick et al., 2008). One explanation could be that patients with good emotional decision making have a better subjective experience or awareness (Evans et al., 2005) of the difficulties and dissatisfaction explaining an altered judgement of their sentimental life.

We also found a positive correlation between the self-esteem dimension and the striatum. The present result should be interpreted in light of alterations in the dopaminergic pathways which play a role in severe emotional disturbance in schizophrenia (Stegmayer et al., 2014) and particularly in the ability of the person to experience pleasure (Voruganti and Awad, 2006).

Furthermore we found a positive correlation between the physical well-being dimension and the parahippocampal gyrus. A positive correlation has been previously reported between the

physical activity and the parahippocampal gyrus in ultra-high-risk subjects of schizophrenia (Mittal et al., 2013). Furthermore an increase volume of the hippocampal has been detected in patients with schizophrenia who performed physical exercises, suggesting hippocampal plasticity in response to exercise (Pajonk et al., 2010). Our result is in agreement with a growing body of evidence suggesting that moderate to vigorous activity levels can enhance quality of life (Knöchel et al., 2012; Martín-Sierra et al., 2011).

Confirming our previous report (Boyer et al., 2012), the QoL index was associated with the perfusion of the STS involved in the Theory of Mind (ToM). Taking together, we show that the QoL index was positively correlated with a right sided perfusion of the STS and negatively correlated with a left sided perfusion of the STS. Patients with schizophrenia tend to activate mostly left cerebral structures associated with ToM (de Achával et al., 2012) as a consequence of abnormal brain lateralization (Ribolsi et al., 2009). Abnormal lateralization of temporal lobes has been found with greater left sided hypoperfusion (Russell et al., 1997). In light of these observations, we propose that the right positive correlation and the left negative correlation of the STS with the QoL index are two functional mechanisms in order to enhance the QoL level in schizophrenia. Other regions involved in ToM deficits in schizophrenia the STG, the supramarginal gyrus (as a part of the temporoparietal junction) (Das et al., 2012) (Pedersen et al., 2012), the primary auditory cortex (Kantrowitz et al., 2014) and the somatosensory cortex (Germine et al., 2011) have been associated with the family relationship dimension. Thus our results confirm that ToM abilities are needed in social cooperative behavior (Leube et al., 2012) and in community functioning (Pijnenborg et al., 2009).

Finally we found a positively association between the autonomy dimension and the right precuneus / cuneus. The precuneus has been previously involved in insight into disease in schizophrenia (Faget-Agius et al., 2012) which is closely linked to QoL. Furthermore poor

insight has been associated with a higher sense of autonomy and personal growth (Valiente et al., 2011). Our results are concordant with the hypothesis that patients with poor insight might partially overrate their QoL and present themselves as more competent (Aghababian et al., 2011). Moreover, the precuneus on the left side was also negatively associated with the resilience dimension. The resilience is a wide concept defined as a process or force for adapting to adversity (Jacelon, 1997), and has been associated self-agency (Chiu et al., 2013). The involvement of the precuneus with the resilience is concordant with previous findings showing a role of the precuneus in self-reflection processing (Cavanna et al., 2006; Kjaer et al., 2002) and in the awareness of problems in schizophrenia (Cooke et al., 2008).

By exploring dimension by dimension the QoL concept through the S-QoL 18 scale, we have highlighted the involvement of the decision-making function, the emotional function and the social cognition function in the conceptual basis of the QoL. Our findings provide interesting and exciting directions for the ultimate goal towards interventions for the improvement of QoL. Previously several studies have reported an improvement of QoL after cognitive training programs (Subramaniam et al., 2012) (Moritz et al., 2014). Targeted therapies on decisional and emotional functions and on social cognition can be proposed for improving QoL (Ritsner, 2007) (Szemere and Jokeit, 2015).

The brain regions correlated with QoL dimensions in our study have been previously reported as being altered in schizophrenia. Structural brain MRI has identified the bilateral temporal lobes, thalamus, basal ganglia, parietal lobe, and frontotemporal regions as GM sources significantly associated with chronic schizophrenia (Xu et al., 2009). These structurally affected regions represent the structural underpinning of altered functional activation in these structurally affected or closely connected regions or networks (Schultz et al., 2012). Frontal cortex volume deficit has been associated with negative and cognitive

symptoms (Ohtani et al., 2014) while temporal cortex volume deficit was reported to be correlated with various positive symptoms, such as auditory hallucinations, thought disorder (Tang et al., 2012) and social cognition (Benedetti et al., 2009) and parietal cortex volume deficit was correlated to impairments of somatosensory functioning (Zhou et al., 2007). Our findings suggest that QoL assessment is a reliable measure of abnormalities in brain regions underlying schizophrenia. An improvement of QoL was previously associated with remission criteria (Dunayevich et al., 2006). Moreover QoL has been proposed as an independent predictor for long-term symptomatic remission and functional recovery (Boyer et al., 2013) (Baumstarck et al., 2013). Furthermore all of the regions involved in schizophrenia are structurally and functionally connected (Fornito and Bullmore, 2015). For example, the fronto-striatal network (Waltz et al., 2007) involving dopamine activity (Kegeles et al., 2010) is marked by a dopamine decrease in frontal region extending to other cortical region (Slifstein et al., 2015). These impairments of the fronto-striatal network functioning disrupt reward information processing (de Leeuw et al., 2015). Furthermore striatal dopamine depletion due to neuroleptics treatments (de Haan et al., 2000) can lead to negative subjective states that frequently impact on QoL, especially on the ability of the person to experience pleasure (Voruganti and Awad, 2006). Thus evaluating QoL relates to a myriad of biological entities, as well as numerous environmental factors operative at the particular point in time (Awad and Voruganti, 2012). As a consequence QoL should be considered as a bio-psychosocial construct rather than only psychosocial construct (Awad and Voruganti, 2012). Taking together our results allow bettering understanding neural basis underlying QoL concept proving that QoL assessment is relevant and useful in clinical management. Further studies should focus on QoL as a bio-psychosocial marker of the schizophrenia course.

Some limitations of this study have to be carefully considered. First, our homogeneous sample may not be representative of the entire population of patients with schizophrenia. All

patients in our study had a moderately disease severity, had more than 5 years disease duration, and were middle-aged. Confirmation is therefore needed on more diverse and larger group of patients. Second, because all patients were taking medication, we could not exclude the effect of medication on the functioning of the brain. Finally, our study concerned a subjective QoL instrument, based exclusively on patient's point of view. Further neuroimaging studies are needed with QoL instruments based on other theoretical models.

In conclusion, we demonstrate the neural substrate underlying dimensions of QoL in a large sample of patients with schizophrenia. Brain regions underlying QoL are also involved in the pathophysiology of schizophrenia and support decision-making, emotional and social cognition functions. Our findings contribute to enhance the scientific foundation of the QoL and to improve clinical use and interpretation of QoL assessment.

Acknowledgement:

This work was supported by AP-HM (PHRC 2007/09).

Contributors:

C. Faget-Agius, R. Richieri, C. Lançon and E. Guedj designed the study.

C. Faget-Agius, R. Richieri, and E. Guedj acquired the data.

L. Boyer and E. Guedj analyzed the data.

C. Faget-Agius, L. Boyer and E. Guedj wrote the article.

C. Faget-Agius, L. Boyer, R. Richieri, C. Lançon and E. Guedj reviewed the article.

All authors approved its publication.

Conflict of interest:

All authors declare that they have no conflict of interest.

References

- Addington, J., Burnett, P., 2004. Working with families in the early stages of psychosis. *Psychol. Interv. Early Psychos. Treat. Handb.* 99–116.
- Aghababian, V., Auquier, P., Baumstarck-Barrau, K., Lançon, C., 2011. [Relationship between insight and self-reported quality of life among schizophrenic patients]. *L'Encéphale* 37, 162–171. doi:10.1016/j.encep.2010.08.011
- American Psychiatric Association, 2000. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR, 4th ed., text revision. ed. American Psychiatric Association, Washington, DC.
- Appelberg, B., Tuisku, K., Joffe, G., 2004. Is it worth while changing clinically stable schizophrenic out-patients with mild to moderate residual symptoms and/or side effects from conventional to atypical antipsychotics? A prospective, randomised study with olanzapine. *Eur. Psychiatry J. Assoc. Eur. Psychiatr.* 19, 516–518. doi:10.1016/j.eurpsy.2004.06.035
- Auquier, P., Simeoni, M.C., Sapin, C., Reine, G., Aghababian, V., Cramer, J., Lançon, C., 2003. Development and validation of a patient-based health-related quality of life questionnaire in schizophrenia: the S-QoL. *Schizophr. Res.* 63, 137–149.
- Awad, A.G., Voruganti, L.N., Heslegrave, R.J., 1997. Measuring quality of life in patients with schizophrenia. *PharmacoEconomics* 11, 32–47.
- Awad, A.G., Voruganti, L.N.P., 2012. Measuring quality of life in patients with schizophrenia: an update. *PharmacoEconomics* 30, 183–195. doi:10.2165/11594470-000000000-00000
- Baumstarck, K., Pelletier, J., Butzkueven, H., Fernández, O., Flachenecker, P., Idiman, E., Stecchi, S., Boucekine, M., Auquier, P., MusiQoL study group, 2013. Health-related quality of life as an independent predictor of long-term disability for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur. J. Neurol. Off. J. Eur. Fed. Neurol. Soc.* 20, 907–914, e78–79. doi:10.1111/ene.12087
- Bechara, A., Damasio, H., Damasio, A.R., 2000. Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. *Cereb. Cortex N. Y. N* 10, 295–307.
- Benedetti, F., Bernasconi, A., Bosia, M., Cavallaro, R., Dallaspezia, S., Falini, A., Poletti, S., Radaelli, D., Riccaboni, R., Scotti, G., Smeraldi, E., 2009. Functional and structural brain correlates of theory of mind and empathy deficits in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 114, 154–160. doi:10.1016/j.schres.2009.06.021
- Boyer, L., Auquier, P., 2012. The lack of impact of quality-of-life measures in schizophrenia: a shared responsibility? *PharmacoEconomics* 30, 531–532; author reply 532–533. doi:10.2165/11633640-000000000-00000

- Boyer, L., Baumstarck, K., Boucekine, M., Blanc, J., Lançon, C., Auquier, P., 2013. Measuring quality of life in patients with schizophrenia: an overview. *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.* 13, 343–349. doi:10.1586/erp.13.15
- Boyer, L., Richieri, R., Faget, C., Padovani, R., Vaillant, F., Mundler, O., Lançon, C., Auquier, P., Guedj, E., 2012. Functional involvement of superior temporal sulcus in quality of life of patients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 202, 155–160. doi:10.1016/j.psychres.2012.02.006
- Boyer, L., Simeoni, M.-C., Loundou, A., D'Amato, T., Reine, G., Lancon, C., Auquier, P., 2010. The development of the S-QoL 18: a shortened quality of life questionnaire for patients with schizophrenia. *Schizophr. Res.* 121, 241–250. doi:10.1016/j.schres.2010.05.019
- Boyer, L., Testart, J., Michel, P., Richieri, R., Faget-Agius, C., Vanoye, V., Auquier, P., Lancon, C., Guedj, E., 2014. Neurophysiological correlates of metabolic syndrome and cognitive impairment in schizophrenia: A structural equation modeling approach. *Psychoneuroendocrinology* 50, 95–105. doi:10.1016/j.psyneuen.2014.07.019
- Chiu, M.Y.-L., Davidson, L., Lo, W.T.-L., Yiu, M.G.-C., Ho, W.W.-N., 2013. Modeling self-agency among people with schizophrenia: empirical evidence for consumer-based recovery. *Psychopathology* 46, 413–420. doi:10.1159/000345834
- CNIL, n.d. Act n°78-17 of 6 January 1978 on Data processing.
- Cramer, J.A., Rosenheck, R., Xu, W., Thomas, J., Henderson, W., Charney, D.S., 2000. Quality of life in schizophrenia: a comparison of instruments. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Clozapine in Refractory Schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 26, 659–666.
- Das, P., Lagopoulos, J., Coulston, C.M., Henderson, A.F., Malhi, G.S., 2012. Mentalizing impairment in schizophrenia: a functional MRI study. *Schizophr. Res.* 134, 158–164. doi:10.1016/j.schres.2011.08.019
- De Achával, D., Villarreal, M.F., Costanzo, E.Y., Douer, J., Castro, M.N., Mora, M.C., Nemeroff, C.B., Chu, E., Bär, K.-J., Guinjoan, S.M., 2012. Decreased activity in right-hemisphere structures involved in social cognition in siblings discordant for schizophrenia. *Schizophr. Res.* 134, 171–179. doi:10.1016/j.schres.2011.11.010
- De Haan, L., Lavalaye, J., Linszen, D., Dingemans, P.M., Booij, J., 2000. Subjective experience and striatal dopamine D(2) receptor occupancy in patients with schizophrenia stabilized by olanzapine or risperidone. *Am. J. Psychiatry* 157, 1019–1020.
- De Leeuw, M., Kahn, R.S., Vink, M., 2015. Fronto-striatal dysfunction during reward processing in unaffected siblings of schizophrenia patients. *Schizophr. Bull.* 41, 94–103. doi:10.1093/schbul/sbu153

- Dunayevich, E., Sethuraman, G., Enerson, M., Taylor, C.C., Lin, D., 2006. Characteristics of two alternative schizophrenia remission definitions: relationship to clinical and quality of life outcomes. *Schizophr. Res.* 86, 300–308. doi:10.1016/j.schres.2006.06.002
- Evans, C.E.Y., Bowman, C.H., Turnbull, O.H., 2005. Subjective awareness on the Iowa Gambling Task: the key role of emotional experience in schizophrenia. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 27, 656–664. doi:10.1081/13803390490918354
- Faget-Agius, C., Boyer, L., Padovani, R., Richieri, R., Mundler, O., Lançon, C., Guedj, E., 2012. Schizophrenia with preserved insight is associated with increased perfusion of the precuneus. *J. Psychiatry Neurosci.* JPN 37, 297–304. doi:10.1503/jpn.110125
- Finnegan, D., Onwumere, J., Green, C., Freeman, D., Garety, P., Kuipers, E., 2014. Negative communication in psychosis: understanding pathways to poorer patient outcomes. *J. Nerv. Ment. Dis.* 202, 829–832. doi:10.1097/NMD.0000000000000204
- Fornito, A., Bullmore, E.T., 2015. Reconciling abnormalities of brain network structure and function in schizophrenia. *Curr. Opin. Neurobiol.* 30, 44–50. doi:10.1016/j.conb.2014.08.006
- Germine, L.T., Garrido, L., Bruce, L., Hooker, C., 2011. Social anhedonia is associated with neural abnormalities during face emotion processing. *NeuroImage* 58, 935–945. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.06.059
- Hofer, A., Baumgartner, S., Edlinger, M., Hummer, M., Kemmler, G., Rettenbacher, M.A., Schweigkofler, H., Schwitzer, J., Fleischhacker, W.W., 2005. Patient outcomes in schizophrenia I: correlates with sociodemographic variables, psychopathology, and side effects. *Eur. Psychiatry J. Assoc. Eur. Psychiatr.* 20, 386–394. doi:10.1016/j.eurpsy.2005.02.005
- Kantrowitz, J.T., Hoptman, M.J., Leitman, D.I., Silipo, G., Javitt, D.C., 2014. The 5% difference: early sensory processing predicts sarcasm perception in schizophrenia and schizo-affective disorder. *Psychol. Med.* 44, 25–36. doi:10.1017/S0033291713000834
- Kay, S.R., Fiszbein, A., Opler, L.A., 1987. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 13, 261–276.
- Kegeles, L.S., Abi-Dargham, A., Frankle, W.G., Gil, R., Cooper, T.B., Slifstein, M., Hwang, D.-R., Huang, Y., Haber, S.N., Laruelle, M., 2010. Increased synaptic dopamine function in associative regions of the striatum in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 67, 231–239. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2010.10
- Lambert, M., Karow, A., Leucht, S., Schimmelmann, B.G., Naber, D., 2010. Remission in schizophrenia: validity, frequency, predictors, and patients' perspective 5 years later. *Dialogues Clin. Neurosci.* 12, 393–407.
- Lançon, C., Reine, G., Simeoni, M.-C., Aghababian, V., Auquier, P., 2007. [Development and validation of a self rating quality of life scale: the S-QoL]. *L'Encéphale* 33, 277–284.

- Lawrie, S.M., McIntosh, A.M., Hall, J., Owens, D.G.C., Johnstone, E.C., 2008. Brain structure and function changes during the development of schizophrenia: the evidence from studies of subjects at increased genetic risk. *Schizophr. Bull.* 34, 330–340. doi:10.1093/schbul/sbm158
- Lehman, A.F., 1983. The well-being of chronic mental patients. *Arch. Gen. Psychiatry* 40, 369–373.
- Leube, D., Straube, B., Green, A., Blümel, I., Prinz, S., Schlotterbeck, P., Kircher, T., 2012. A possible brain network for representation of cooperative behavior and its implications for the psychopathology of schizophrenia. *Neuropsychobiology* 66, 24–32. doi:10.1159/000337131
- MATLAB User's, 1998. The mathworks. Inc Natick MA 5, 333.
- Meltzer, H.Y., 1999. Outcome in schizophrenia: beyond symptom reduction. *J. Clin. Psychiatry* 60 Suppl 3, 3–7; discussion 8.
- Moritz, S., Veckenstedt, R., Andreou, C., Bohn, F., Hottenrott, B., Leighton, L., Köther, U., Woodward, T.S., Treszl, A., Menon, M., Schneider, B.C., Pfueller, U., Roesch-Ely, D., 2014. Sustained and “sleeper” effects of group metacognitive training for schizophrenia: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 71, 1103–1111. doi:10.1001/jamapsychiatry.2014.1038
- Ohtani, T., Levitt, J.J., Nestor, P.G., Kawashima, T., Asami, T., Shenton, M.E., Niznikiewicz, M., McCarley, R.W., 2014. Prefrontal cortex volume deficit in schizophrenia: a new look using 3T MRI with manual parcellation. *Schizophr. Res.* 152, 184–190. doi:10.1016/j.schres.2013.10.026
- Patrick, M.E., Blair, C., Maggs, J.L., 2008. Executive function, approach sensitivity, and emotional decision making as influences on risk behaviors in young adults. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 30, 449–462. doi:10.1080/13803390701523109
- Pedersen, A., Koelkebeck, K., Brandt, M., Wee, M., Kueppers, K.A., Kugel, H., Kohl, W., Bauer, J., Ohrmann, P., 2012. Theory of mind in patients with schizophrenia: is mentalizing delayed? *Schizophr. Res.* 137, 224–229. doi:10.1016/j.schres.2012.02.022
- Pijnenborg, G.H.M., Withaar, F.K., Evans, J.J., van den Bosch, R.J., Timmerman, M.E., Brouwer, W.H., 2009. The predictive value of measures of social cognition for community functioning in schizophrenia: implications for neuropsychological assessment. *J. Int. Neuropsychol. Soc. JINS* 15, 239–247. doi:10.1017/S1355617709090341
- Pu, S., Nakagome, K., Yamada, T., Yokoyama, K., Itakura, M., Satake, T., Ishida, H., Nagata, I., Kaneko, K., 2013. Association between subjective well-being and prefrontal function during a cognitive task in schizophrenia: a multi-channel near-infrared spectroscopy study. *Schizophr. Res.* 149, 180–185. doi:10.1016/j.schres.2013.06.036

- Ribolsi, M., Koch, G., Magni, V., Di Lorenzo, G., Rubino, I.A., Siracusano, A., Centonze, D., 2009. Abnormal brain lateralization and connectivity in schizophrenia. *Rev. Neurosci.* 20, 61–70.
- Richieri, R., Boyer, L., Farisse, J., Colavolpe, C., Mundler, O., Lancon, C., Guedj, E., 2011. Predictive value of brain perfusion SPECT for rTMS response in pharmacoresistant depression. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 38, 1715–1722. doi:10.1007/s00259-011-1850-9
- Ritsner, M.S., 2007. Predicting quality of life impairment in chronic schizophrenia from cognitive variables. *Qual. Life Res. Int. J. Qual. Life Asp. Treat. Care Rehabil.* 16, 929–937. doi:10.1007/s11136-007-9195-3
- Russell, J.M., Early, T.S., Patterson, J.C., Martin, J.L., Villanueva-Meyer, J., McGee, M.D., 1997. Temporal lobe perfusion asymmetries in schizophrenia. *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* 38, 607–612.
- Rylands, A.J., McKie, S., Elliott, R., Deakin, J.F.W., Tarrier, N., 2011. A functional magnetic resonance imaging paradigm of expressed emotion in schizophrenia. *J. Nerv. Ment. Dis.* 199, 25–29. doi:10.1097/NMD.0b013e3182043b87
- Schultz, C.C., Fusar-Poli, P., Wagner, G., Koch, K., Schachtzabel, C., Gruber, O., Sauer, H., Schlösser, R.G.M., 2012. Multimodal functional and structural imaging investigations in psychosis research. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 262 Suppl 2, S97–106. doi:10.1007/s00406-012-0360-5
- Shenton, M.E., Dickey, C.C., Frumin, M., McCarley, R.W., 2001. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 49, 1–52.
- Shurman, B., Horan, W.P., Nuechterlein, K.H., 2005. Schizophrenia patients demonstrate a distinctive pattern of decision-making impairment on the Iowa Gambling Task. *Schizophr. Res.* 72, 215–224. doi:10.1016/j.schres.2004.03.020
- Slifstein, M., van de Giessen, E., Van Snellenberg, J., Thompson, J.L., Narendran, R., Gil, R., Hackett, E., Girgis, R., Ojeil, N., Moore, H., D'Souza, D., Malison, R.T., Huang, Y., Lim, K., Nabulsi, N., Carson, R.E., Lieberman, J.A., Abi-Dargham, A., 2015. Deficits in Prefrontal Cortical and Extrastriatal Dopamine Release in Schizophrenia: A Positron Emission Tomographic Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *JAMA Psychiatry*. doi:10.1001/jamapsychiatry.2014.2414
- Subramaniam, K., Luks, T.L., Fisher, M., Simpson, G.V., Nagarajan, S., Vinogradov, S., 2012. Computerized cognitive training restores neural activity within the reality monitoring network in schizophrenia. *Neuron* 73, 842–853. doi:10.1016/j.neuron.2011.12.024
- Szemere, E., Jokeit, H., 2015. Quality of life is social - Towards an improvement of social abilities in patients with epilepsy. *Seizure* 26, 12–21. doi:10.1016/j.seizure.2014.12.008

- Tang, J., Liao, Y., Zhou, B., Tan, C., Liu, W., Wang, D., Liu, T., Hao, W., Tan, L., Chen, X., 2012. Decrease in temporal gyrus gray matter volume in first-episode, early onset schizophrenia: an MRI study. *PloS One* 7, e40247. doi:10.1371/journal.pone.0040247
- Thimm, M., Weidner, R., Fink, G.R., Sturm, W., 2012. Neural mechanisms underlying freedom to choose an object. *Hum. Brain Mapp.* 33, 2686–2693. doi:10.1002/hbm.21393
- Tully, L.M., Lincoln, S.H., Liyanage-Don, N., Hooker, C.I., 2014. Impaired cognitive control mediates the relationship between cortical thickness of the superior frontal gyrus and role functioning in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 152, 358–364. doi:10.1016/j.schres.2013.12.005
- Ubukata, S., Miyata, J., Yoshizumi, M., Uwatoko, T., Hirao, K., Fujiwara, H., Kawada, R., Fujimoto, S., Tanaka, Y., Kubota, M., Sasamoto, A., Sawamoto, N., Fukuyama, H., Takahashi, H., Murai, T., 2013. Regional gray matter reduction correlates with subjective quality of life in schizophrenia. *J. Psychiatr. Res.* 47, 548–554. doi:10.1016/j.jpsychires.2013.01.002
- Valiente, C., Provencio, M., Espinosa, R., Chaves, C., Fuentenebro, F., 2011. Predictors of subjective well-being in patients with paranoid symptoms: is insight necessarily advantageous? *Psychiatry Res.* 189, 190–194. doi:10.1016/j.psychres.2011.02.018
- Voruganti, L.N.P., Awad, A.G., 2006. Subjective and behavioural consequences of striatal dopamine depletion in schizophrenia--findings from an in vivo SPECT study. *Schizophr. Res.* 88, 179–186. doi:10.1016/j.schres.2006.07.012
- Waltz, J.A., Frank, M.J., Robinson, B.M., Gold, J.M., 2007. Selective reinforcement learning deficits in schizophrenia support predictions from computational models of striatal-cortical dysfunction. *Biol. Psychiatry* 62, 756–764. doi:10.1016/j.biopsych.2006.09.042
- WMA, 2008. Declaration of Helsinki, ethical principles for medical research involving human subjects.
- Xu, L., Groth, K.M., Pearlson, G., Schretlen, D.J., Calhoun, V.D., 2009. Source-based morphometry: the use of independent component analysis to identify gray matter differences with application to schizophrenia. *Hum. Brain Mapp.* 30, 711–724. doi:10.1002/hbm.20540
- Zhou, S.-Y., Suzuki, M., Takahashi, T., Hagino, H., Kawasaki, Y., Matsui, M., Seto, H., Kurachi, M., 2007. Parietal lobe volume deficits in schizophrenia spectrum disorders. *Schizophr. Res.* 89, 35–48. doi:10.1016/j.schres.2006.08.032
- Zouari, L., Thabet, J.B., Elloumi, Z., Elleuch, M., Zouari, N., Maâlej, M., 2012. [Quality of life in patients with schizophrenia: a study of 100 cases]. *L'Encéphale* 38, 111–117. doi:10.1016/j.encep.2011.03.005

Table 1. Socio demographics characteristics

Characteristics	Whole sample: n=130
Genre (male/female)	95/35
Age (years), mean (SD)	35.8 (11.1)
Educational level (high school), No. (%)	79 (60.8)
Duration of disease (years) , mean (SD)	12.6 (8.5)
S-QoL 18, mean (SD)	
<i>Index score</i>	55.8 (19.1)
<i>Psychological well-being</i>	56.1 (27.7)
<i>Self-esteem</i>	55.3 (31.6)
<i>Family relationship</i>	67.4 (24.9)
<i>Relationship with friend</i>	47.9 (30.8)
<i>Resilience</i>	59.8 (28.3)
<i>Physical well-being</i>	56.7 (27.4)
<i>Autonomy</i>	63.8 (28.4)
<i>Sentimental life</i>	39.4 (28.9)
PANSS, mean (SD)	
<i>Total score</i>	72.4 (18.2)
<i>Positive</i>	15.3 (6.2)
<i>Negative</i>	20.4 (6.5)
<i>General psychopathology</i>	36.6 (9.1)
Antipsychotics, No.(%)	
<i>Second Generation Antipsychotics</i>	115 (88.5)
<i>First Generation Antipsychotics,</i>	15 (11.5)
Antidepressants	41 (31.5)
Chlorpromazine equivalent daily dose, mean (SD)	846.3 (664.2)

Table 2. Anatomical localization of significant SPECT correlation findings.

	Cluster-level		Peak-level		Talairach coordinates			Anatomical localization	
	k	p(unc)	Z	p(unc)	x	y	z		
QoL index	1058	<0.001	4.87	<0.001	46	-4	-3	Right superior temporal gyrus	BA22
Psychological well-being	513	0.039	3.59	<0.001	-22	31	37	Left middle frontal gyrus	BA8
			3.21	0.001	-22	24	45	Left superior frontal gyrus	BA8
			3.12	0.001	-28	20	58	Left middle frontal gyrus	BA6
			3.31	<0.001	18	40	33	Right superior frontal gyrus	BA9
	640	0.023	3.18	0.001	20	50	23	Right superior frontal gyrus	BA10
			3.08	0.001	22	55	6	Right superior frontal gyrus	BA10
			3.79	<0.001	14	7	16	Right caudate	Caudate Body
Self-esteem	521	0.038	3.63	<0.001	12	8	7	Right caudate	Caudate Body
			3.70	<0.001	-63	-43	39	Left supramarginal gyrus	BA40
Family relationship	1896	<0.001	3.84	<0.001	-51	6	9	Left precentral gyrus	BA44
			3.42	<0.001	-34	-22	40	Left superior frontal gyrus	BA4
			3.37	<0.001	-26	20	44	Left superior frontal gyrus	BA8
			3.66	<0.001	-50	-8	-1	Left superior temporal gyrus	BA22
			3.53	<0.001	-62	-31	7	Left transverse temporal gyrus	BA42
			3.22	<0.001	-54	-30	-56	Left paracentral lobule	BA1
			3.59	<0.001	-36	-30	40	Left paracentral lobule	BA2
			3.77	<0.001	-24	-31	57	Left paracentral lobule	BA3
			3.81	<0.001	53	4	9	Right Precentral Gyrus	BA44
			4.42	<0.001	0	-61	62	Left precuneus	BA7
Relationship with friend	1453	0.002	3.73	<0.001	36	-30	-15	Right parahippocampal gyrus	BA36
Resilience	1084	0.005	4.06	<0.001	2	-86	36	Right cuneus	BA19
Physical well-being	1017	0.006	2.87	0.002	6	-61	55	Right precuneus	BA7
Autonomy	661	0.021	4.35	<0.001	22	54	-9	Right superior frontal gyrus	BA10
			3.79	<0.001	-12	57	-23	Left superior frontal gyrus	BA11

Unc = uncorrected; QoL = quality of life; BA = Brodmann area

Fig. 1. Positive correlation between SPECT and QoL index.

In the whole-group of patients, the QoL index was positively correlated with rCBF of the right superior temporal sulcus (STS) ($p < 0.005$ uncorrected for the voxel; $p < 0.05$ corrected for the cluster)

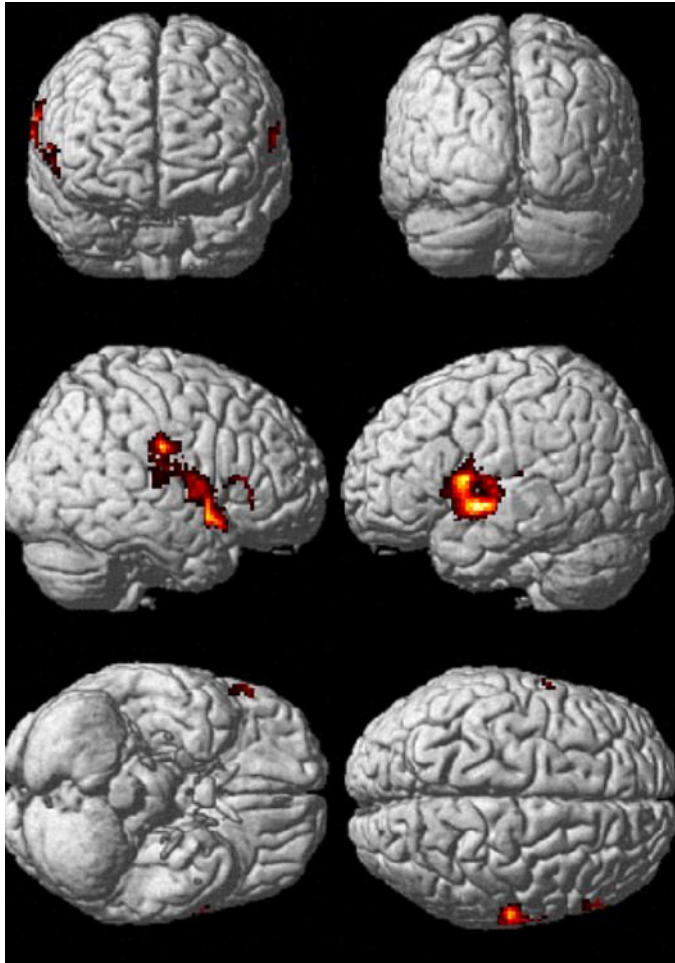


Fig. 2. Positive correlation between SPECT and psychological well-being.

Psychological well-being was positively correlated with perfusion of bilateral frontal dorsolateral cortex (right BA9 and BA10; left BA8 and BA6) ($p < 0.005$ uncorrected for the voxel; $p < 0.05$ uncorrected for the cluster)

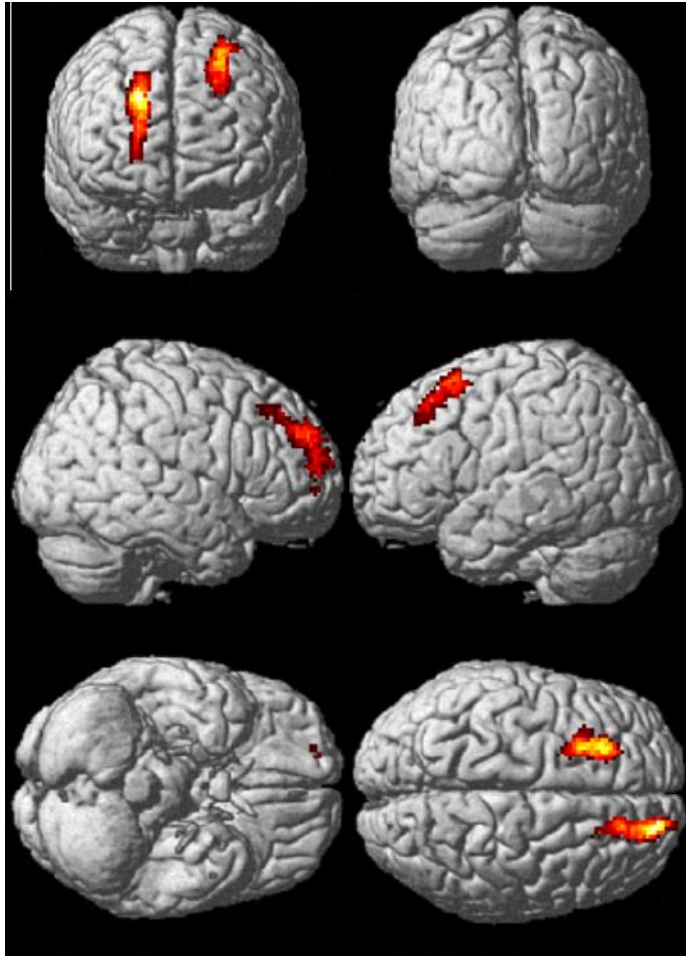


Fig. 3. Positive correlation between SPECT and self-esteem.

Self-esteem was positively correlated with perfusion of the right striatum ($p < 0.005$ uncorrected for the voxel; $p < 0.05$ uncorrected for the cluster)

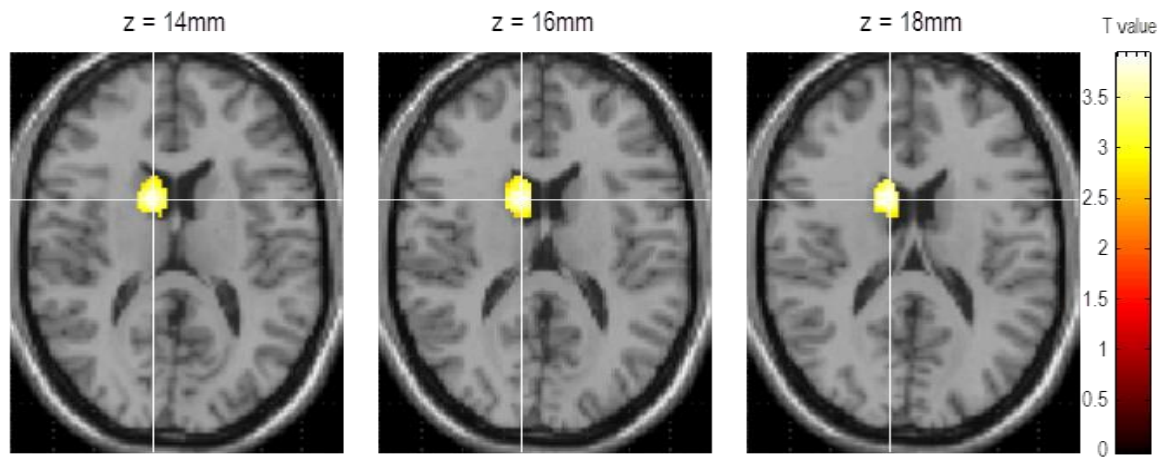


Fig. 4. Positive correlation between SPECT and relationship with family.

Family relationship was positively correlated with left perfusion of frontal regions with the primary motor cortex (BA4), the motor association cortex (BA8) and the fronto-opercular region (BA44), with perfusion of temporal regions with the STG (BA22) and the primary auditory cortex (BA42), and with the perfusion of the parietal cortex with the primary somatosensory cortex (BA1,2,3) and the supramarginal gyrus ($p < 0.005$ uncorrected for the voxel; $p < 0.05$ corrected for the cluster)

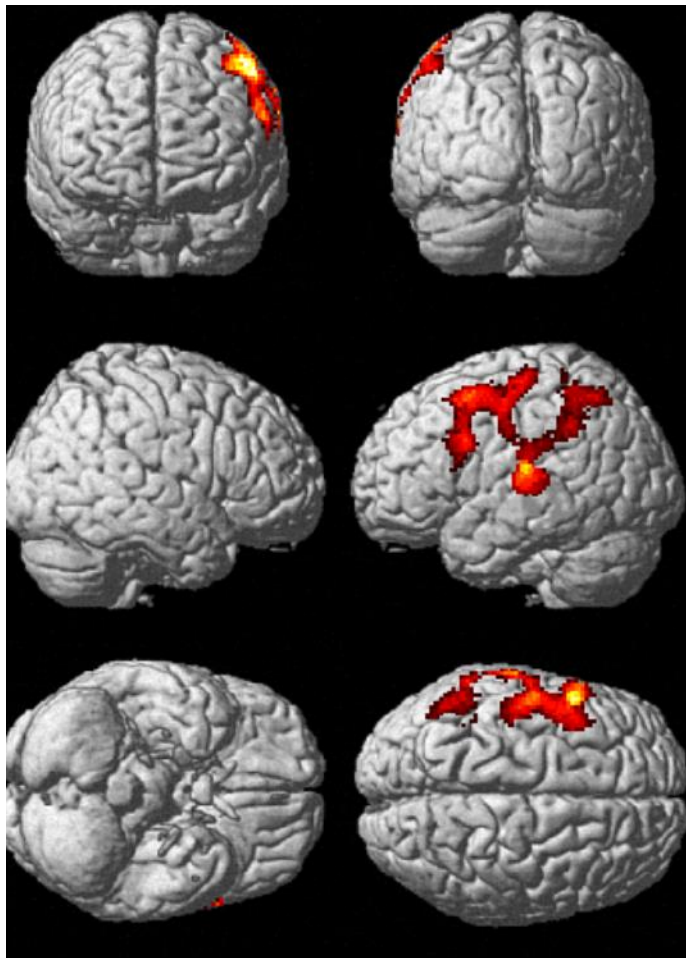


Fig. 5. Positive correlation between SPECT and relationship with friends.

Relationship with friend was positively correlated with perfusion of the right fronto-opercular region (BA 44) ($p < 0.005$ uncorrected for the voxel; $p < 0.05$ corrected for the cluster)

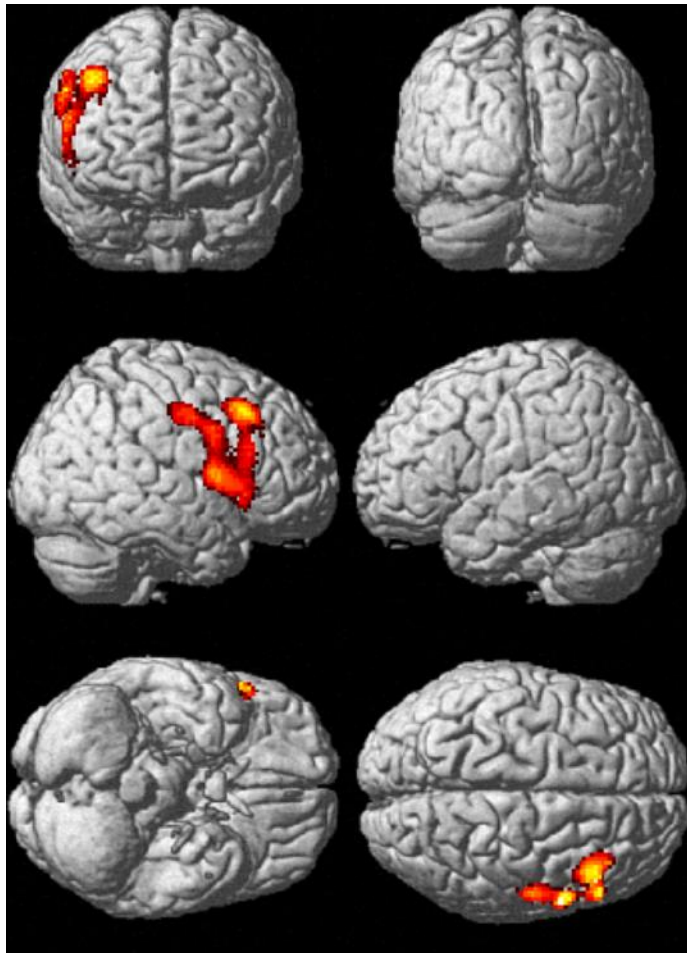


Fig. 6. Negative correlation between SPECT and resilience.

Resilience was negatively correlated with perfusion of the left precuneus with resilience ($p < 0.005$ uncorrected for the voxel; $p < 0.05$ uncorrected for the cluster)

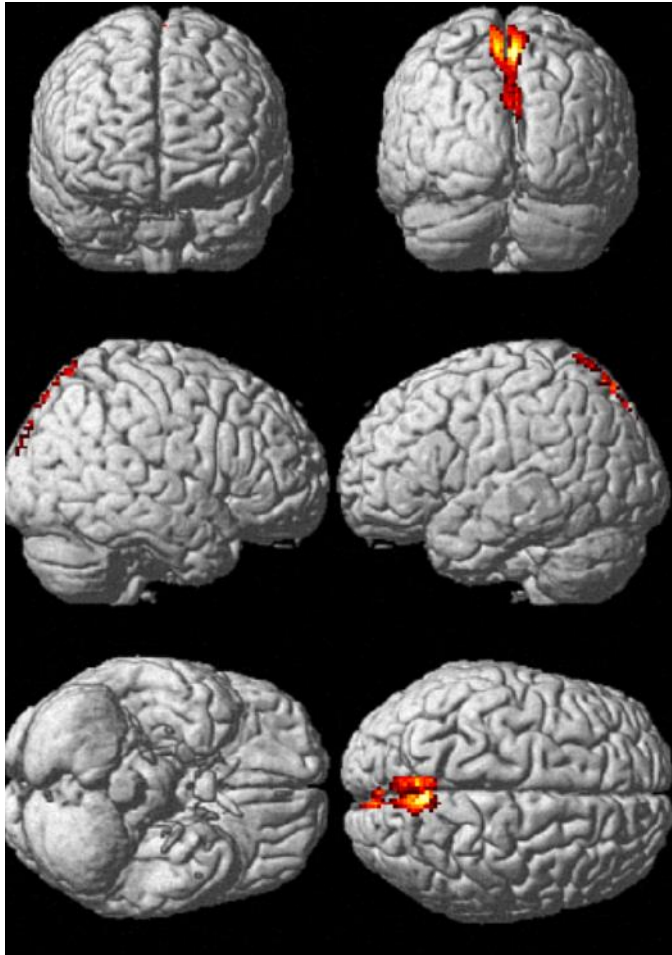


Fig. 7. Positive correlation between SPECT and physical well-being.

Physical well-being was positively correlated with perfusion of the right parahippocampal gyrus (BA36) ($p < 0.005$ uncorrected for the voxel; $p < 0.05$ uncorrected for the cluster)

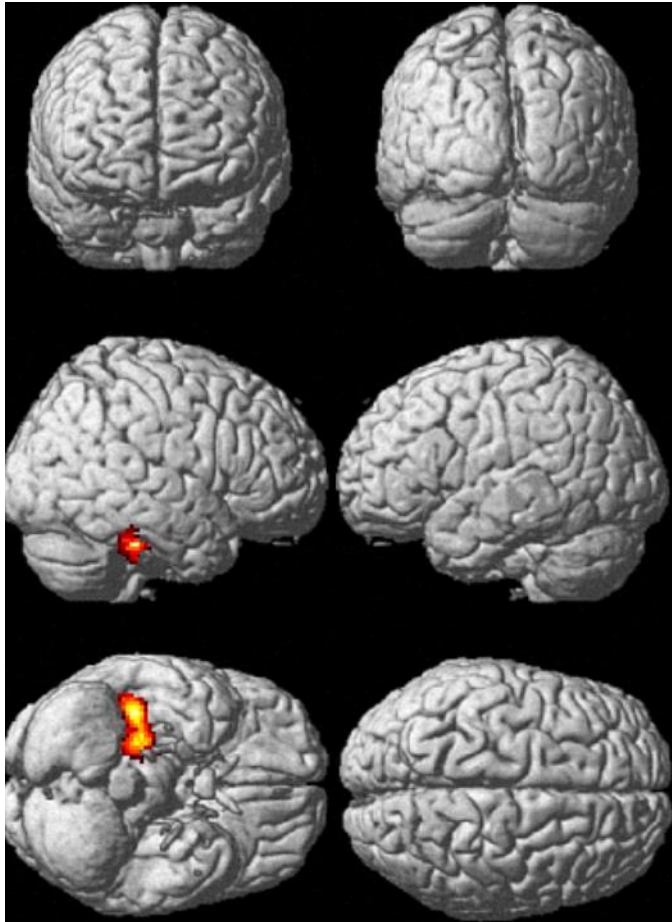


Fig. 8. Positive correlation between SPECT and autonomy.

Autonomy was positively correlated with perfusion of the right cuneus and precuneus ($p < 0.005$ uncorrected for the voxel; $p < 0.05$ uncorrected for the cluster)

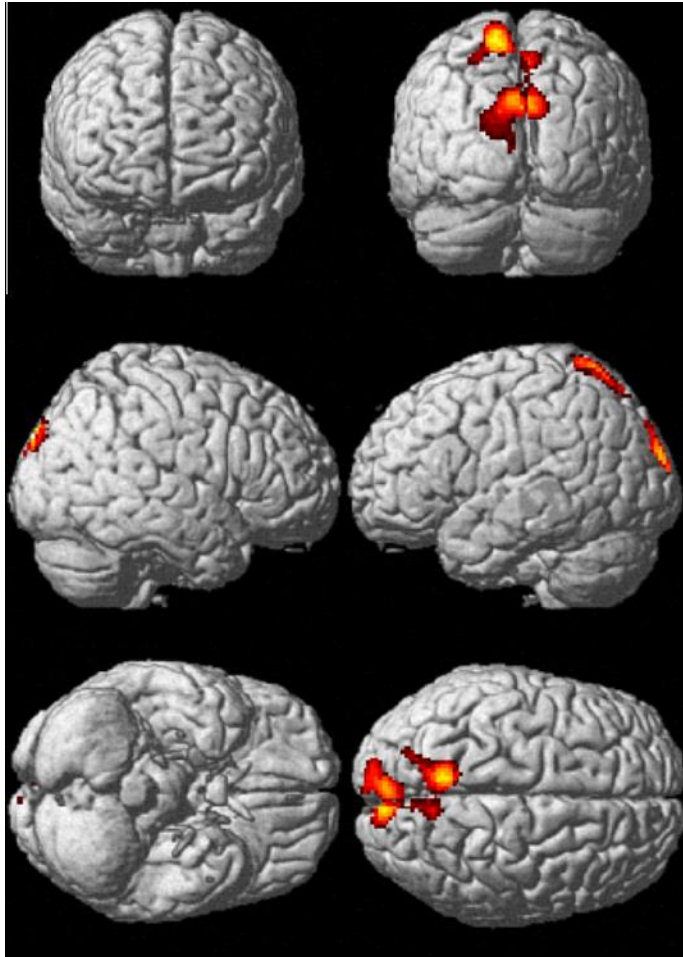
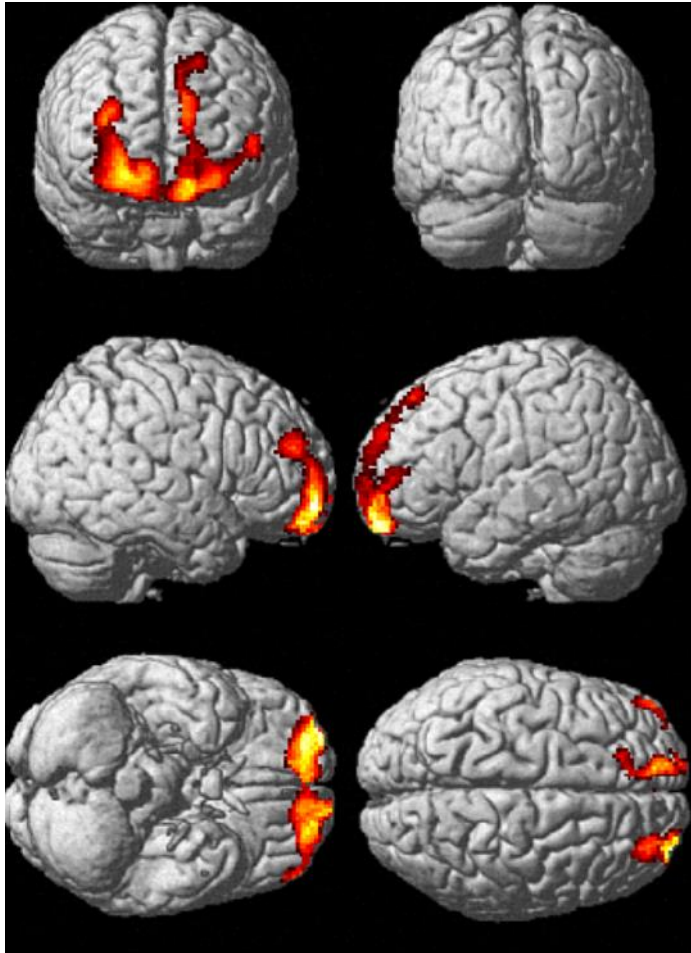


Fig. 9. Negative correlation between SPECT and sentimental life.

Sentimental life was negatively correlated with perfusion of the bilateral frontopolar cortex (BA10) ($p < 0.005$ uncorrected for the voxel; $p < 0.05$ corrected for the cluster)



3.3.Conclusion de l'étude

Considérées dans leur ensemble, les 8 dimensions de la QV sont corrélées avec la perfusion cérébrale de régions impliquées dans la prise de décision, les émotions et les cognitions sociales. Nos résultats nous donnent donc des informations sur ce qui est mesuré lors de l'évaluation de la QV. Nos résultats nous permettent également de mieux comprendre le rôle de la QV comme facteur pronostic de la schizophrénie. En effet, à la lumière de nos résultats on comprend que la QV reflète ses capacités combinées dans la prise de décision, dans la gestion des informations émotionnelles et dans les cognitions sociales. Ainsi, la QV n'évalue pas un symptôme ou un trouble mais la résultante de plusieurs fonctions dont l'altération est à l'origine des conséquences fonctionnelles de la maladie.

L'ensemble de ces travaux expérimentaux (Faget-Agius et al., 2013a) (Faget-Agius et al., 2015b) (Faget-Agius et al., 2015a) sera discuté dans le chapitre suivant. Nous en proposerons également des perspectives de recherche.

Chapitre 3 : DISCUSSION GENERALE

Ce travail de thèse contribue à la caractérisation des bases neurales structurales et fonctionnelles qui sous-tendent les troubles cognitifs et la QV dans la schizophrénie.

Nous avons utilisé une approche multimodale d'imagerie combinant d'une part, la VBM et l'IRMf d'activation pour explorer les réseaux neuronaux activés en fonction de la durée d'évolution de la maladie lors d'une tâche de mémoire de travail et d'autre part, le MTI pour mettre en évidence une association entre des niveaux altérés de QV et des anomalies de la microstructure cérébrale et le SPECT pour explorer les réseaux neuronaux impliqués dans chaque dimension de la QV.

Nos résultats apportent des connaissances nouvelles sur l'organisation cérébrale fonctionnelle au décours d'une tâche cognitive avec la durée d'évolution de la maladie ainsi que sur les fondements neuronaux structuraux et fonctionnels de la QV.

Nos premiers résultats ont montré que, pour des performances cognitives similaires et un pattern d'atrophie identique entre les patients SDD et LDD, les patients LDD hyperactivaient certaines régions cérébrales pour les conditions 0-back et 1-back (Faget-Agius et al., 2013a). Pour la condition 0-back, les patients LDD comparativement aux patients SDD hyperactivaient un réseau fronto temporo pariétal précédemment impliqué dans la mémoire de travail (Chang et al., 2007) (Axmacher et al., 2009). Pour la condition 1-back, les patients LDD hyperactivaient un réseau limité aux régions frontales de manière concordante avec une récente méta-analyse qui rapporte une augmentation d'activation des régions frontales avec l'augmentation de la charge cognitive (Rottschy et al., 2012). Pour la condition 2-back, aucune hyperactivation n'a été retrouvée chez les patients LDD qui avaient le même profil d'activation que les patients SDD. Nos résultats suggèrent qu'une réorganisation fonctionnelle cérébrale se produit avec l'évolution de la schizophrénie permettant aux patients de maintenir leur performance cognitive. C'est la première fois qu'une telle réorganisation fonctionnelle est mise en évidence en association avec la durée d'évolution de la schizophrénie. Pour autant une réorganisation fonctionnelle du système impliqué dans la mémoire de travail a déjà été décrite chez des sujets âgés sains afin de maintenir les performances (Sala-Llonch et al., 2012). Ainsi, nos résultats laissent supposer que les patients avec une longue durée d'évolution de la maladie auraient la capacité de mettre en place des mécanismes de

neuroplasticité dans le but de maintenir les performances cognitives. Nous allons discuter dans une première partie de l'apport de nos résultats sur les mécanismes de neuroplasticité dans la schizophrénie.

Notre deuxième résultat retrouve une baisse plus importante des valeurs de MTR chez les patients qui ont une QV altérée par rapport à ceux qui ont une QV préservée (Faget-Agius et al., 2015b). De manière intéressante, cette baisse de MTR est retrouvée dans des régions cérébrales cruciales impliquées dans plusieurs fonctions qui sont altérées dans la schizophrénie. Nos résultats suggèrent donc que la QV est une mesure indirecte de l'état neuronal du patient au moment de l'évaluation et confirment que la QV est influencée par le fond neurobiologique du patient à un moment précis (Awad and Voruganti, 2012). Parmi les régions où le MTR est diminué chez les patients avec une QV altérée, on retrouve le pôle temporal impliqué dans la métacognition (Andreasen et al., 2008), l'insula, région clef pour l'expérimentation du plaisir médiée par la dopamine (Adinoff, 2004) et le cervelet jouant un rôle dans les conduites émotionnelles (Strata, 2015), ce qui laisse supposer que la QV fournit des informations sur l'état émotionnel des patients. De plus, nous avons montré des corrélations positives entre les scores de QV et les valeurs de MTR de ces régions. Nos résultats vont donc dans le sens d'une association forte entre le niveau de QV et les altérations de la microstructure cérébrales mesurées par le MTR. Nous allons étayer ces résultats dans une deuxième partie de la discussion.

Enfin, nous avons mis en évidence des corrélations entre les dimensions de la QV et la perfusion cérébrale de régions impliquées dans la prise de décision, le traitement des informations émotionnelles et les cognitions sociales (Faget-Agius et al., 2015a). Nos résultats sont concordants avec l'idée que la QV est un concept bio-psychosocial dont l'évaluation requiert des capacités cognitives, affectives ainsi qu'une réactivité émotionnelle (Awad and Voruganti, 2012). Nos résultats nous permettent de proposer que les réseaux cérébraux impliqués dans la prise de décision, dans les émotions et dans les cognitions sociales sous-tendent le concept de QV. Nous allons discuter de ces réseaux cérébraux et de leur lien avec la QV dans une troisième partie.

1. Neuroplasticité et troubles cognitifs dans la schizophrénie

Nous avons montré que les patients atteints de schizophrénie avec une longue durée d'évolution de la maladie hyperactivaient des régions cérébrales impliquées dans le réseau neuronal de la mémoire de travail afin de maintenir leurs performances identiques aux patients ayant une courte durée d'évolution de la maladie (Faget-Agius et al., 2013a). De tels mécanismes s'apparentent à de la neuroplasticité qui fait référence à la capacité du cerveau à adapter dynamiquement son architecture structurale ou fonctionnelle aux changements comportementaux, environnementaux ou suite à un traumatisme (Martin and Morris, 2002). Des mécanismes de neuroplasticité du réseau cérébral impliqué dans la mémoire de travail ont précédemment été mis en évidence dans des pathologies neurologiques telles qu'en post chirurgie temporale d'une épilepsie (Stretton et al., 2014) ou telle que la sclérose latérale amyotrophique (Zaehle et al., 2013). Des mécanismes de neuroplasticité du réseau cérébral impliqué dans la mémoire de travail ont également été rapportés chez des sujets sains âgés pour maintenir des performances identiques à des sujets plus jeunes (Sala-Llonch et al., 2012). Nos résultats sont donc dans la lignée de ce qui a déjà été démontré dans d'autres pathologies ou en rapport avec le vieillissement. Mais dans le champ de la schizophrénie, nos résultats apportent un nouveau regard sur l'évolution de la maladie puisqu'ils laissent supposer une capacité du cerveau « schizophrène » à s'adapter aux processus pathologiques en réorganisant des réseaux neuronaux fonctionnels afin d'améliorer ou de restaurer des fonctions. Nos résultats sont d'autant plus porteurs d'espoir quand on sait que la conceptualisation de la schizophrénie explique qu'une altération des mécanismes de plasticité provenant des anomalies neurodéveloppementales est à l'origine des modifications cérébrales (perte du volume de la SG) et peut les aggraver avec l'évolution de la maladie (Meyer-Lindenberg and Tost, 2014). En outre, certaines études se sont intéressées aux moyens thérapeutiques à mettre en œuvre pour générer des phénomènes de neuroplasticité cérébrale dans la schizophrénie. La stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) est un moyen thérapeutique intéressant qui génère des mécanismes de plasticité. Ainsi, plusieurs études récentes combinant la rTMS et l'IRMf pendant une tâche de mémoire de travail chez des sujets sains ont montré l'apparition de mécanismes de plasticité cérébrale (Bilek et al., 2013) (Esslinger et al., 2014). La rTMS ainsi que le développement d'autres cibles pharmacologiques ont été proposés pour augmenter la neuroplasticité dans la schizophrénie (Krystal et al., 2009). Mais un des moyens actuellement utilisé pour jouer sur la plasticité cérébrale dans la schizophrénie est le « neuroplasticity-based cognitive training » qui consiste à utiliser des programmes informatisés de remédiation cognitive pour induire des mécanismes de neuroplasticité (Adcock et al., 2009) (Fisher et al., 2010) (Biagianti and Vinogradov,

2013). Il a été ainsi objectivé des mécanismes neurobiologiques d'adaptation avec une amélioration de la fonction cognitive concomitante à une augmentation des taux plasmatiques de BDNF et de D-serine (marqueurs de plasticité neuronale) (Adcock et al., 2009). Utilisant également un programme d'entraînement cognitif une autre étude conclue également à l'amélioration du statut neurocognitif durable pendant 6 mois et associé à une amélioration du pronostic fonctionnel et de la QV (Fisher et al., 2010). Cependant aucune étude à ce jour n'a objectivé grâce à l'imagerie cérébrale les mécanismes de plasticité cérébrale qui sous-tendent l'amélioration des fonctions cognitives grâce à ces entraînements. A la lumière de nos résultats et des résultats des études portant sur le « neuroplasticity-based cognitive training » nous formulons l'hypothèse que les mécanismes de neuroplasticité que nous avons mis en évidence chez des patients ayant une longue durée d'évolution de la maladie pourraient être mis en place plus tôt dans l'évolution de la maladie avec une prise en charge thérapeutique précoce par entraînement cognitif informatisé.

2. Modifications cérébrales qui sous-tendent une QV altérée dans la schizophrénie

Nos résultats rapportent une diminution des valeurs du MTR au niveau de la SG du pôle temporal bilatéral, de l'insula bilatérale, du cortex visuel secondaire, du vermis et du cervelet chez les patients qui ont une QV altérée par rapport aux patients qui ont une QV préservée (Faget-Agius et al., 2015b). Des altérations des valeurs de MTR au niveau de la SG des régions temporales (Foong et al., 2001) (Price et al., 2010) et au niveau de l'insula (Bagary et al., 2003) (Price et al., 2010) ont déjà été décrites dans la schizophrénie. De même, des modifications de volume allant dans le sens d'une réduction ont également été largement rapportées au niveau du pôle temporal (Gur et al., 2000) (Wright et al., 1999) et de l'insula (Crespo-Facorro et al., 2000) (Goldstein et al., 1999) (Wright et al., 1999) quel que soit le stade d'évolution de la schizophrénie. Alors que le pôle temporal et l'insula sont étroitement connectés entre eux au sein de la région para limbique (Mesulam, 2000), l'insula entretient des connections avec les régions frontales, pariétales et le cervelet (Cauda et al., 2012). Ainsi le pôle temporal et l'insula sont deux régions clefs en termes d'implication dans le processus

pathologique de la schizophrénie. Le cervelet joue également un rôle important dans la pathologie de la schizophrénie puisque des diminutions du volume du cervelet ont également été rapportées lors du premier épisode (Whitford et al., 2006) (Borgwardt et al., 2008) mais aussi au cours de l'évolution chronique (Laidi et al., 2015). Nos résultats suggèrent donc que les patients qui ont une QV altérée ont des altérations de la microstructure plus importante dans des régions impliquées dans le processus pathologique de la schizophrénie. Ceci est confirmé par des premiers résultats de notre étude qui retrouvent une altération de la valeur du MTR dans ces mêmes régions chez le groupe entier de patients en comparaison aux sujets sains (Faget-Agius et al., 2015b). Un lien entre les anomalies cérébrales volumétriques et l'évolution de la schizophrénie a été précédemment mis en évidence. Ainsi, une évolution péjorative de la maladie a été associée à une diminution plus importante de la substance grise des régions corticales visuelles et para limbiques (Mitelman et al., 2007). De même, de faibles niveaux de fonctionnement ont été associés à des volumes plus petits de substance grise (Kasperek et al., 2009). Tout en étant dans cette lignée, nos résultats sont les premiers à montrer une association entre le niveau de QV et les altérations de la microstructure cérébrale mises en évidence par une baisse des valeurs de MTR. Une baisse de MTR au niveau de la substance grise a précédemment été rapportée comme étant le reflet d'une diminution du nombre ou de la taille des cellules ou de la densité de dendrites ou de la présence d'anomalies de la structure de la membrane cellulaire (Bagary et al., 2003). A l'échelle moléculaire, de telles anomalies ont déjà été décrites prédominant au niveau des régions fronto temporales (Garey, 2010) et au niveau du vermis (Weinberger et al., 1983). Ces anomalies du neuropile sont la résultante des anomalies neurodéveloppementales à l'origine de la schizophrénie (Glausier and Lewis, 2013). Ainsi, nos résultats montrent une différence dans la structure cellulaire cérébrale liée au processus pathologique de la schizophrénie entre les patients qui ont une bonne QV et les patients qui ont une QV altérée.

3. Réseaux neuronaux fonctionnels impliqués dans la QV

Nous avons mis en évidence des corrélations entre les scores de la QV et les valeurs de MTR au niveau de la SG du pôle temporal droit, de l'insula bilatérale, du vermis et du cervelet (Faget-Agius et al., 2015b). Ces régions cérébrales sont connues pour être impliquées dans le

traitement des émotions. Ainsi, l'insula joue un rôle important dans l'internalisation des événements extérieurs et dans la génération des émotions (Cancelliere and Kertesz, 1990), ainsi que pour différencier les stimuli émotionnels générés intérieurement de ceux générés extérieurement (Mesulam and Mufson, 1982). La partie antérieure de l'insula est spécialisée dans le traitement de la composante émotionnelle de la conscience intéroceptive (Craig, 2003), dans l'anticipation et l'évaluation des stimuli émotionnels (Lovero et al., 2009) et dans la conscience de soi (Craig, 2009), alors que la partie postérieure de l'insula traite la valence émotionnelle de l'information en provenance des différentes modalités sensorielles (Olausson et al., 2002) (Lovero et al., 2009). Du fait de ses multiples fonctions, l'insula a des connections afférentes et efférentes avec les régions frontales (cortex préfrontal et orbito frontal), les régions temporales (pôle temporal et région parahippocampique) (Mesulam and Mufson, 1982), les régions pariétales (Almashaikhi et al., 2014) et le cervelet (Cauda et al., 2012). Le réseau insula-pôle temporal-cortex orbito frontal constitue la région para limbique (Mesulam, 2000) dont le rôle est de réguler la réponse émotionnelle à un stimuli plaisant (Berridge and Kringelbach, 2008). La partie antérieure de l'insula est également un élément important du salience network (Sridharan et al., 2008) (Goulden et al., 2014) (Sidlauskaite et al., 2014) auquel participe également une partie du cervelet (Habas et al., 2009). Le salience network effectue une sélection de la salience des stimuli externes et intéroceptifs (Sridharan et al., 2008) (Menon and Uddin, 2010). Nous pouvons donc déduire de nos résultats que des réseaux neuronaux impliqués dans le traitement des informations à caractère émotionnel, sont mis en jeu lors l'évaluation de la QV chez des patients atteints de schizophrénie.

De plus, nous avons trouvé une association entre les dimensions « bien être psychologique », « vie sentimentale », « relation avec la famille » et « relation avec les amis » et la perfusion cérébrale d'un réseau frontal étendu impliqué dans la prise de décision (Faget-Agius et al., 2015a). Parmi ces régions, nous avons retrouvé le DLPFC, l'aire motrice supplémentaire (AMS) et la région fronto polaire. Ces trois régions ont été précédemment impliquées dans la prise de décision (Bechara et al., 2000) (Thimm et al., 2012). De manière plus précise, le DLPFC et l'AMS ont été plus particulièrement associées au libre choix dans la prise de décision (Cunnington et al., 2006) avec le DLPFC qui participerait à la genèse de la décision (Cardoso-Leite et al., 2014) et l'AMS qui permettrait de répondre à la composante temporelle (quand) de l'action (Filevich et al., 2013). Des régions motrices avec le cortex moteur primaire et associatif faisaient également parties du réseau frontal étendu que nous avons mis en évidence dans notre étude. L'implication du cortex moteur dans la prise de décision est

bien établie. Ainsi, le cortex moteur primaire est étroitement couplé au DLPFC lors de la prise de décision associée à un choix libre (Rowe et al., 2005) (Hasan et al., 2013). L'activation des aires motrices a pour but de préparer l'action secondaire à la décision (Duque et al., 2012). Nos résultats mettent donc en évidence que l'évaluation de plusieurs dimensions de la QV fait appel au réseau neuronal impliqué dans la prise de décision avec un choix libre.

Nous avons également retrouvé une association entre l'index global de la S-QoL 18 et la dimension « relation avec la famille » et la perfusion cérébrale de plusieurs régions impliquées dans les cognitions sociales (Faget-Agius et al., 2015a). Nos résultats rapportent une association entre l'index global de la QV et le Sillon Temporal Supérieur (STS). Nous avons précédemment montré cette association (Boyer et al., 2012). Le sillon temporal supérieur permet de reconnaître autrui comme un être biologique doté d'intentionnalités et d'émotions (Brunelle et al., 2013). Cette capacité est le propre de la métacognition est plus particulièrement à la théorie de l'esprit (Frith and Frith, 2003). Nos résultats ont également retrouvé une association entre la dimension « relation avec la famille » et la perfusion cérébrale du gyrus temporal supérieur, du gyrus supramarginal, du cortex auditif primaire et du cortex somatosensoriel. Le gyrus temporal supérieur (Völlm et al., 2006) et le gyrus supramarginal (qui constitue une partie de la jonction temporo pariétale) (Saxe, 2006) (Li et al., 2014) font également partie du réseau neuronal impliqué dans la théorie de l'esprit. Le gyrus temporal supérieur semblerait activé lors de l'attribution d'un but (Schultz et al., 2004), alors que la jonction temporo pariétale serait activée lors de la représentation de l'état mental (Saxe and Kanwisher, 2003). Le cortex auditif primaire et le cortex somatosensoriel semblent être impliqués dans des processus plus complexes de détection des stimuli vocaux et de leur authenticité émotionnelle avant la mentalisation (McGettigan et al., 2015). Nos résultats suggèrent donc que des régions cérébrales impliquées dans la théorie de l'esprit sont mobilisées pour évaluer la QV de patients atteints de schizophrénie.

De plus ces trois réseaux neuronaux sont altérés dans la schizophrénie. En effet, le déficit dans le traitement des émotions a été reconnue comme une caractéristique de la schizophrénie ayant des conséquences sur le fonctionnement social et sur le bien-être subjectif (Schneider et al., 2006). En ce qui concerne la prise de décision plusieurs études ont montré que les sujets atteints de schizophrénie optent pour le mauvais choix contrairement aux sujets sains (Ritter et al., 2004) (Shurman et al., 2005) (Bark et al., 2005). Le déficit en théorie de l'esprit a été largement retrouvé dans la schizophrénie (Sprong et al., 2007) (Bora et al., 2009), mais aucune association avec la QV n'a été mise en évidence (Urbach et al., 2013) et l'impact du

déficit en théorie de l'esprit sur le fonctionnement psychosocial demeure peu clair (Langdon et al., 2014).

Enfin ces trois réseaux neuronaux, bien que le plus souvent étudiés séparément, semblent être étroitement liés. Les difficultés de prise de décision rencontrées dans la schizophrénie ont des conséquences sur les interactions interpersonnelles et sur le comportement en société (Damasio, 1994) (Hori et al., 2014). Mais les émotions et notamment la récompense et la punition contribuent aux mécanismes de prise de décision (Solms and Turnbull, 2002) et vont aboutir à une altération de la prise de décision ayant pour conséquence des perturbations émotionnelles et dans le fonctionnement social (Hori et al., 2014).

4. Validité des troubles cognitifs et de la QV comme facteurs prédictifs de l'évolution et du fonctionnement dans la schizophrénie

Notre travail de thèse avait pour objectif principal de caractériser les bases neurales structurales et fonctionnelles qui sous-tendent les troubles cognitifs et la QV dans la schizophrénie et pour objectif secondaire de tester la valeur prédictive des troubles cognitifs et de la QV en termes d'évolution de la maladie et de fonctionnement.

Notre première étude a mis en évidence que le maintien des performances cognitives lors d'une tâche de mémoire de travail chez les patients qui avaient une longue durée d'évolution de la maladie s'accompagnait d'une réorganisation fonctionnelle du réseau cérébral activé lors de la réalisation de cette tâche (Faget-Agius et al., 2013b). Nos résultats nous permettaient de suggérer que des mécanismes de neuroplasticité sous-tendaient le maintien des performances cognitives avec la durée d'évolution de la maladie dans la schizophrénie. Nous avons discuté de ces mécanismes de neuroplasticité et avons abouti à la conclusion qu'ils pourraient être mobilisés plus tôt au cours de l'évolution de la maladie grâce à des techniques d'entraînement cognitif spécifiques. Une récente étude va dans le sens de notre conclusion et propose de modifier très tôt le cours évolutif de la schizophrénie en mobilisant les mécanismes de plasticité cérébrale par des techniques de remédiation cognitive (Vita et al., 2014). D'autres

études ont mis directement en évidence les mécanismes de plasticité cérébrale mis en jeu par les techniques de remédiation cognitive, en montrant une augmentation des taux plasmatiques de BDNF concomitante de l'entraînement cognitif et d'une amélioration des performances cognitives (Adcock et al., 2009) (Vinogradov et al., 2009). Le BDNF est une neurotrophine, très largement répandue dans le cerveau qui joue un rôle clef dans l'apprentissage et la mémoire (Nieto et al., 2013) étant impliqué dans les mécanismes cellulaires de ces deux fonctions (Poo, 2001) (Aicardi et al., 2004). Dans la schizophrénie, certains génotypes du gène du BDNF ont été associés à de meilleures performances cognitives pour une tâche de mémoire de travail de type *n*-back (Rybakowski et al., 2006) alors que d'autres génotypes du BDNF s'accompagnaient d'une altération de la perfusion cérébrale et des performances également pour une tâche de mémoire de travail (Eisenberg et al., 2013). De plus, il a été mis en évidence que des variations du polymorphisme génétique du BDNF s'accompagnaient d'une diminution du taux plasmatique du BDNF et d'une altération des performances cognitives dans la schizophrénie (Zhang et al., 2012). A la lumière de l'ensemble de ces données, nous pouvons suggérer que le BDNF joue un rôle important dans les mécanismes de neuroplasticité mis en jeu dans les fonctions cognitives dans la schizophrénie. Deux récentes études confirment l'importance du BDNF dans les mécanismes neurobiologiques de plasticité qui aboutissent à l'amélioration des performances cognitives du fonctionnement quotidien des patients atteints de schizophrénie (Kimhy et al., 2014) (Kimhy et al., 2015). Par ailleurs, dans d'autres pathologies que la schizophrénie, le BDNF a été associé au pronostic de l'évolution de la maladie. Ainsi, le polymorphisme génétique du BDNF a été proposé comme un facteur prédictif de la capacité de récupération des fonctions cognitives grâce aux mécanismes de plasticité après un traumatisme crânien (Rostami et al., 2011). De même, le polymorphisme génétique du BDNF a été proposé comme jouant un rôle dans le pronostic des patient ayant subi une hémorragie subarachnoidienne secondaire à une rupture d'anévrisme (Siironen et al., 2007). Devant l'ensemble de ces éléments, nous proposons que les fonctions cognitives sont un facteur prédictif du pronostic fonctionnel dans la schizophrénie, car elles sont le reflet des mécanismes de plasticité cérébrale sous-jacent. Ainsi, une personne atteinte de schizophrénie qui met en jeu des mécanismes de plasticité cérébrale améliorera ses fonctions cognitives et aura un meilleur pronostic fonctionnel et inversement.

Notre deuxième étude a montré que les patients avec une QV altérée avaient des altérations de la microstructure cérébrale dans des régions altérées par le processus pathologique de la

schizophrénie (Faget-Agius et al., 2015b). Ces mêmes régions sont donc impliquées dans plusieurs symptômes de la schizophrénie tels que les hallucinations acoustico verbales (Tang et al., 2012), les troubles du cours de la pensée (Horn et al., 2010) ou les troubles cognitifs (Roper et al., 1993) (Crespo-Facorro et al., 2001) (Andreasen and Pierson, 2008) (Qiu et al., 2011). Nos résultats expliquent probablement l'implication des symptômes de la maladie (Hansson, 2006) (Xiang et al., 2007) (Fervaha et al., 2013) et leur sévérité (Hsiao et al., 2012) (Lanfredi et al., 2014) comme déterminants de la QV. Pourtant certaines études retrouvent une faible association entre les symptômes de la schizophrénie, leur sévérité et la QV (Brissos et al., 2011) voire une association inverse (Fervaha et al., 2015) (Karow et al., 2014). Ceci laisse supposer que la QV n'est pas une simple évaluation des symptômes et de la sévérité de la schizophrénie. Dans notre troisième étude, nous avons montré que trois réseaux neuronaux étaient mis en jeu lors de l'évaluation de la QV : le réseau impliqué dans le traitement des émotions, le réseau impliqué dans la prise de décision et le réseau impliqué dans les cognitions sociales (Faget-Agius et al., 2015a). Nos résultats suggèrent donc qu'évaluer la QV d'un patient revient à estimer ses capacités en termes de traitement des émotions, de prise de décision et de cognitions sociales. Par nature, l'évaluation de la QV et surtout l'évaluation subjective implique les émotions du patient (Bishop et al., 1999). La QV est une auto-évaluation de l'état du patient à un instant donné et de sa capacité à tirer du plaisir de ses activités de la vie quotidienne (Becker et al., 1993) (Endicott et al., 1993). De plus, la QV évalue l'état de la vie actuelle du patient par rapport à ses attentes et à ses projets (Calman, 1984) ce qui nécessite un raisonnement interne qui aboutit à une prise de décision. Ce raisonnement interne reflète le rôle des cognitions sociales dans le jugement introspectif et subjectif de sa propre QV (Tas et al., 2013). En évaluant sa QV, le patient donne sa propre perception sur son fonctionnement en terme de cognitions sociales (Caqueo-Urizar et al., 2015) ce qui est cohérent avec nos résultats. Ainsi, la QV mesure l'état émotionnel, de prise de décision et de cognitions sociales d'un patient. Or ces trois fonctions sont altérées dans la schizophrénie. Il est en effet très largement documenté que les patients ayant un diagnostic de schizophrénie ont un déficit dans le traitement des émotions (Marwick and Hall, 2008) (Chan et al., 2010) (Maat et al., 2015), dans la prise de décision (Kim et al., 2009) (Brown et al., 2015) et dans les cognitions sociales (Savla et al., 2013) (Pinkham, 2014). L'altération de ces fonctions est sous tendue par l'altération des réseaux neuronaux des régions frontales, des gyrus cingulaire antérieur et fusiforme, de l'amygdale, de l'insula et des ganglions de la base pour ce qui concerne le traitement des émotions (Johnston et al., 2005) (Habel et al., 2010) (Lee et al., 2014), des régions frontales et pariétales pour ce qui est de la prise de décision

(Paulus et al., 2002) (Paulus et al., 2003) (Krug et al., 2014) et du cortex préfrontal médian, du sillon temporal supérieur, du cortex cingulaire et de la jonction temporo-pariétale pour les cognitions sociales (Bosia et al., 2012) (Park et al., 2011). Or la physiopathologie de la schizophrénie est pensée comme une dysconnectivité entre plusieurs régions cérébrales clés qui constituent plusieurs réseaux (Friston and Frith, 1995). Les régions cérébrales retrouvées altérées pour traiter les émotions, la prise de décision et les cognitions sociales constituent des sous-systèmes des trois grands réseaux cérébraux, le salience network, le Default Mode Network (DMN) et le central executive network, dont l'activation et la coordination anatomique et fonctionnelle dysfonctionne dans la schizophrénie (Palaniyappan et al., 2013b) (Nekovarova et al., 2014) (Chang et al., 2014) (Li et al., 2015). Nous pouvons donc en déduire que l'évaluation de la QV, puisqu'elle est sous tendue par les bases neurales du traitement des émotions, de la prise de décision et des cognitions sociales, est une mesure indirecte de l'altération des réseaux neuronaux et de leur connectivité. De manière intéressante, une étude a montré que le pattern fonctionnel pouvait prédire la réponse symptomatique à un traitement (Nejad et al., 2013). Or la QV a été proposée comme un facteur prédictif de la réponse au traitement (Naber et al., 2013) et de la rechute (Boyer et al., 2013a). Nos résultats permettent de renforcer la valeur prédictive de la QV en termes d'évolution de la maladie et de proposer que cette valeur prédictive repose sur la capacité de la QV à évaluer plusieurs réseaux neuronaux dont les sous-systèmes et leur connectivité sont altérés dans la schizophrénie.

5. Perspectives de recherche

Plusieurs axes de recherche émergent de nos résultats.

Le premier axe de recherche aura pour but de clarifier les mécanismes de plasticité cérébrale qui entrent en jeu dans les troubles cognitifs dans la schizophrénie. Différents mécanismes compensateurs ont précédemment été pensés comme étant la conséquence des effets des gènes sur le fonctionnement cognitif (Kurnianingsih et al., 2011). Le gène du BDNF code pour une protéine impliquée dans la croissance neuronale et la survie (Ho et al., 2007), ce qui en fait un bon marqueur de plasticité neuronale. Nous nous proposons d'étudier les mécanismes de plasticité neuronale dans la schizophrénie en couplant une imagerie

fonctionnelle des fonctions cognitives à une exploration de l'expression du BDNF. Pour cela, une étude monitorant le génotypage du gène du BDNF aux taux plasmatiques du BDNF couplée à une IRM volumétrique et fonctionnelle pourra être réalisée chez des patients atteints de schizophrénie réalisant une tâche de mémoire de travail séparés en deux groupes en fonction de leur durée d'évolution de la maladie. Nous pouvons également proposer d'étendre notre recherche aux autres fonctions cognitives atteintes dans la schizophrénie et de coupler ces données avec une échelle de rémission fonctionnelle afin de valider la valeur prédictive des troubles cognitifs dans la rémission fonctionnelle dans la schizophrénie.

Le deuxième axe de recherche visera à améliorer notre compréhension des bases neurales qui sous-tendent la QV, en testant notre hypothèse selon laquelle la QV évalue l'altération de la connectivité entre plusieurs réseaux neuronaux. Pour cela, nous avons acquis une séquence d'IRM fonctionnelle de repos chez 100 patients ayant un diagnostic de schizophrénie et qui ont passé le même jour le questionnaire de QV, S-QoL18. Nous allons appliquer la théorie des graphes (Bassett and Bullmore, 2006) (Bassett et al., 2008) (Guye et al. Curr Op Neurol 2008, Magn Reson Mater Phy 2010) pour analyser des paramètres mesurant l'efficacité du transfert de l'information dans des réseaux complexes à différentes échelles spatiales. Nous souhaitons mettre en évidence les propriétés dynamiques et topologiques ainsi que la modularité du réseau cérébral impliqué dans la QV.

Le troisième axe de recherche aura pour but d'explorer directement le caractère prédictif de la QV et des troubles cognitifs sur la rémission fonctionnelle. Pour cela, nous avons effectué une étude de suivi longitudinal chez 80 patients qui ont passé un bilan médical, neurocognitif et une IRM cérébrale multimodale à l'inclusion et un après l'inclusion. Nous séparerons les patients selon deux groupes en fonction de la qualité de leur rémission. Nous analyserons les différences structurales et fonctionnelles chez ces deux groupes de patients en termes de QV et de troubles cognitifs.

Bibliographie

- Achim, A.M., Lepage, M., 2005. Episodic memory-related activation in schizophrenia: meta-analysis. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 187, 500–509. doi:10.1192/bjp.187.6.500
- Adcock, R.A., Dale, C., Fisher, M., Aldebot, S., Genevsky, A., Simpson, G.V., Nagarajan, S., Vinogradov, S., 2009. When top-down meets bottom-up: auditory training enhances verbal memory in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 35, 1132–1141. doi:10.1093/schbul/sbp068
- Addington, J., Addington, D., Maticka-Tyndale, E., 1991. Cognitive functioning and positive and negative symptoms in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 5, 123–134.
- Adinoff, B., 2004. Neurobiologic processes in drug reward and addiction. *Harv. Rev. Psychiatry* 12, 305–320. doi:10.1080/10673220490910844
- Aghababian, V., Auquier, P., Baumstarck-Barrau, K., Lançon, C., 2011. [Relationship between insight and self-reported quality of life among schizophrenic patients]. *L'Encéphale* 37, 162–171. doi:10.1016/j.encep.2010.08.011
- Aghababian, V., Gendron, A.M., Reine, G., Hervieux, C., Lançon, C., Auquier, P., 2006. [The influence of memory disorders on self-evaluation of subjective quality of life among schizophrenic patients]. *L'Encéphale* 32, 289–295.
- Aicardi, G., Argilli, E., Cappello, S., Santi, S., Riccio, M., Thoenen, H., Canossa, M., 2004. Induction of long-term potentiation and depression is reflected by corresponding changes in secretion of endogenous brain-derived neurotrophic factor. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 101, 15788–15792. doi:10.1073/pnas.0406960101
- Aki, H., Tomotake, M., Kaneda, Y., Iga, J.-I., Kinouchi, S., Shibuya-Tayoshi, S., Tayoshi, S.-Y., Motoki, I., Moriguchi, K., Sumitani, S., Yamauchi, K., Taniguchi, T., Ishimoto, Y., Ueno, S.-I., Ohmori, T., 2008. Subjective and objective quality of life, levels of life skills, and their clinical determinants in outpatients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 158, 19–25. doi:10.1016/j.psychres.2006.05.017
- Albus, M., Hubmann, W., Scherer, J., Dreikorn, B., Hecht, S., Sobizack, N., Mohr, F., 2002. A prospective 2-year follow-up study of neurocognitive functioning in patients with first-episode schizophrenia. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 252, 262–267. doi:10.1007/s00406-002-0391-4
- Almashaikhi, T., Rheims, S., Jung, J., Ostrowsky-Coste, K., Montavont, A., De Bellescize, J., Arzimanoglou, A., Keo Kosal, P., Guénot, M., Bertrand, O., Ryvlin, P., 2014. Functional connectivity of insular efferences. *Hum. Brain Mapp.* 35, 5279–5294. doi:10.1002/hbm.22549
- Alptekin, K., Erkoç, S., Göğüş, A.K., Kültür, S., Mete, L., Uçok, A., Yazici, K.M., 2005. Disability in schizophrenia: clinical correlates and prediction over 1-year follow-up. *Psychiatry Res.* 135, 103–111. doi:10.1016/j.psychres.2004.05.027
- Andreasen, N.C., 1989. Neural mechanisms of negative symptoms. *Br. J. Psychiatry. Suppl.* 93–98.

- Andreasen, N.C., Calarge, C.A., Calage, C.A., O’Leary, D.S., 2008. Theory of mind and schizophrenia: a positron emission tomography study of medication-free patients. *Schizophr. Bull.* 34, 708–719. doi:10.1093/schbul/sbn034
- Andreasen, N.C., Carpenter, W.T., Kane, J.M., Lasser, R.A., Marder, S.R., Weinberger, D.R., 2005. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am. J. Psychiatry* 162, 441–449. doi:10.1176/appi.ajp.162.3.441
- Andreasen, N.C., Pierson, R., 2008. The Role of the Cerebellum in Schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 64, 81–88. doi:10.1016/j.biopsych.2008.01.003
- Anita Stewart, John E. Ware, 1992. *Measuring Functioning and Well-Being*, Duke University Press.
- Arseneault, L., Cannon, M., Fisher, H.L., Polanczyk, G., Moffitt, T.E., Caspi, A., 2011. Childhood trauma and children’s emerging psychotic symptoms: A genetically sensitive longitudinal cohort study. *Am J Psychiatry* 168, 65–72.
- Ashburner, J., Friston, K.J., 2000. Voxel-based morphometry--the methods. *NeuroImage* 11, 805–821. doi:10.1006/nimg.2000.0582
- Audoin, B., Davies, G., Rashid, W., Fisniku, L., Thompson, A.J., Miller, D.H., 2007. Voxel-based analysis of grey matter magnetization transfer ratio maps in early relapsing remitting multiple sclerosis. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* 13, 483–489. doi:10.1177/1352458506070450
- Audoin, B., Fernando, K.T.M., Swanton, J.K., Thompson, A.J., Plant, G.T., Miller, D.H., 2006. Selective magnetization transfer ratio decrease in the visual cortex following optic neuritis. *Brain J. Neurol.* 129, 1031–1039. doi:10.1093/brain/awl039
- Auquier, P., Simeoni, M.C., Sapin, C., Reine, G., Aghababian, V., Cramer, J., Lançon, C., 2003. Development and validation of a patient-based health-related quality of life questionnaire in schizophrenia: the S-QoL. *Schizophr. Res.* 63, 137–149.
- Awad, A.G., Voruganti, L.N., Heslegrave, R.J., 1997a. Measuring quality of life in patients with schizophrenia. *PharmacoEconomics* 11, 32–47.
- Awad, A.G., Voruganti, L.N., Heslegrave, R.J., 1997b. A conceptual model of quality of life in schizophrenia: description and preliminary clinical validation. *Qual. Life Res. Int. J. Qual. Life Asp. Treat. Care Rehabil.* 6, 21–26.
- Awad, A.G., Voruganti, L.N.P., 2012. Measuring quality of life in patients with schizophrenia: an update. *PharmacoEconomics* 30, 183–195. doi:10.2165/11594470-000000000-00000
- Awad, A.G., Voruganti, L.N.P., 2004. Impact of atypical antipsychotics on quality of life in patients with schizophrenia. *CNS Drugs* 18, 877–893.
- Axmacher, N., Haupt, S., Cohen, M.X., Elger, C.E., Fell, J., 2009. Interference of working memory load with long-term memory formation. *Eur. J. Neurosci.* 29, 1501–1513. doi:10.1111/j.1460-9568.2009.06676.x

- Bachman, P., Reichenberg, A., Rice, P., Woolsey, M., Chaves, O., Martinez, D., Maples, N., Velligan, D.I., Glahn, D.C., 2010. Deconstructing processing speed deficits in schizophrenia: application of a parametric digit symbol coding test. *Schizophr. Res.* 118, 6–11. doi:10.1016/j.schres.2010.02.1029
- Baddeley, A., 1981. The concept of working memory: a view of its current state and probable future development. *Cognition* 10, 17–23.
- Bagary, M.S., Symms, M.R., Barker, G.J., Mutsatsa, S.H., Joyce, E.M., Ron, M.A., 2003. Gray and white matter brain abnormalities in first-episode schizophrenia inferred from magnetization transfer imaging. *Arch. Gen. Psychiatry* 60, 779–788. doi:10.1001/archpsyc.60.8.779
- Barch, D.M., Carter, C.S., Braver, T.S., Sabb, F.W., MacDonald, A., Noll, D.C., Cohen, J.D., 2001. Selective deficits in prefrontal cortex function in medication-naïve patients with schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 58, 280–288.
- Bark, R., Dieckmann, S., Bogerts, B., Northoff, G., 2005. Deficit in decision making in catatonic schizophrenia: an exploratory study. *Psychiatry Res.* 134, 131–141. doi:10.1016/j.psychres.2004.04.013
- Bassett, D.S., Bullmore, E., 2006. Small-world brain networks. *Neurosci. Rev. J. Bringing Neurobiol. Neurol. Psychiatry* 12, 512–523. doi:10.1177/1073858406293182
- Bassett, D.S., Bullmore, E., Verchinski, B.A., Mattay, V.S., Weinberger, D.R., Meyer-Lindenberg, A., 2008. Hierarchical organization of human cortical networks in health and schizophrenia. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 28, 9239–9248. doi:10.1523/JNEUROSCI.1929-08.2008
- Baumstarck, K., Boyer, L., Boucekine, M., Aghababian, V., Parola, N., Lançon, C., Auquier, P., 2013. Self-reported quality of life measure is reliable and valid in adult patients suffering from schizophrenia with executive impairment. *Schizophr. Res.* 147, 58–67. doi:10.1016/j.schres.2013.03.008
- Bechara, A., Damasio, H., Damasio, A.R., 2000. Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. *Cereb. Cortex N. Y. N* 10, 295–307.
- Bechdolf, A., Klosterkötter, J., Hambrecht, M., Knost, B., Kuntermann, C., Schiller, S., Pukrop, R., 2003. Determinants of subjective quality of life in post acute patients with schizophrenia. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 253, 228–235. doi:10.1007/s00406-003-0436-3
- Becker, M., Diamond, R., Sainfort, F., 1993. A new patient focused index for measuring quality of life in persons with severe and persistent mental illness. *Qual. Life Res. Int. J. Qual. Life Asp. Treat. Care Rehabil.* 2, 239–251.
- Beech, A., Powell, T., McWilliam, J., Claridge, G., 1989. Evidence of reduced “cognitive inhibition” in schizophrenia. *Br. J. Clin. Psychol. Br. Psychol. Soc.* 28 (Pt 2), 109–116.

- Berridge, K.C., Kringelbach, M.L., 2008. Affective neuroscience of pleasure: reward in humans and animals. *Psychopharmacology (Berl.)* 199, 457–480. doi:10.1007/s00213-008-1099-6
- Biagiante, B., Vinogradov, S., 2013. Computerized cognitive training targeting brain plasticity in schizophrenia. *Prog. Brain Res.* 207, 301–326. doi:10.1016/B978-0-444-63327-9.00011-4
- Bilder, R.M., Lipschutz-Broch, L., Reiter, G., Geisler, S., Mayerhoff, D., Lieberman, J.A., 1991. Neuropsychological deficits in the early course of first episode schizophrenia. *Schizophr. Res.* 5, 198–199.
- Bilek, E., Schäfer, A., Ochs, E., Esslinger, C., Zangl, M., Plichta, M.M., Braun, U., Kirsch, P., Schulze, T.G., Rietschel, M., Meyer-Lindenberg, A., Tost, H., 2013. Application of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation to the DLPFC alters human prefrontal-hippocampal functional interaction. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 33, 7050–7056. doi:10.1523/JNEUROSCI.3081-12.2013
- Birkett, P., Brindley, A., Norman, P., Harrison, G., Baddeley, A., 2006. Control of attention in schizophrenia. *J. Psychiatr. Res.* 40, 579–588. doi:10.1016/j.jpsychires.2005.11.001
- Bishop, S.L., Walling, D.P., Dott, S.G., Folkes, C.C., Bucy, J., 1999. Refining quality of life: validating a multidimensional factor measure in the severe mentally ill. *Qual. Life Res.* 8, 151–160. doi:10.1023/A:1026489331009
- Bleuler, E., 1911. *Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien*. Handb. Psychiatr.
- Bodén, R., Sundström, J., Lindström, E., Lindström, L., 2009. Association between symptomatic remission and functional outcome in first-episode schizophrenia. *Schizophr. Res.* 107, 232–237. doi:10.1016/j.schres.2008.10.004
- Bohner, G., Milakara, D., Witthaus, H., Gallinat, J., Scheel, M., Juckel, G., Klingebiel, R., 2012. MTR abnormalities in subjects at ultra-high risk for schizophrenia and first-episode schizophrenic patients compared to healthy controls. *Schizophr. Res.* 137, 85–90. doi:10.1016/j.schres.2012.01.020
- Bokat, C.E., Goldberg, T.E., 2003. Letter and category fluency in schizophrenic patients: a meta-analysis. *Schizophr. Res.* 64, 73–78.
- Boos, H.B., Aleman, A., Cahn, W., Hulshoff Pol, H., Kahn, R.S., 2007. Brain volumes in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 64, 297–304.
- Bora, E., Fornito, A., Yücel, M., Pantelis, C., 2012. The effects of gender on grey matter abnormalities in major psychoses: a comparative voxelwise meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder. *Psychol. Med.* 42, 295–307. doi:10.1017/S0033291711001450
- Bora, E., Yücel, M., Pantelis, C., 2009. Theory of mind impairment in schizophrenia: meta-analysis. *Schizophr. Res.* 109, 1–9. doi:10.1016/j.schres.2008.12.020

- Borgwardt, S.J., McGuire, P.K., Aston, J., Gschwandtner, U., Pflüger, M.O., Stieglitz, R.-D., Radue, E.-W., Riecher-Rössler, A., 2008. Reductions in frontal, temporal and parietal volume associated with the onset of psychosis. *Schizophr. Res.* 106, 108–114. doi:10.1016/j.schres.2008.08.007
- Bosia, M., Riccaboni, R., Poletti, S., 2012. Neurofunctional correlates of theory of mind deficits in schizophrenia. *Curr. Top. Med. Chem.* 12, 2284–2302.
- Bowie, C.R., Leung, W.W., Reichenberg, A., McClure, M.M., Patterson, T.L., Heaton, R.K., Harvey, P.D., 2008. Predicting schizophrenia patients' real-world behavior with specific neuropsychological and functional capacity measures. *Biol. Psychiatry* 63, 505–511. doi:10.1016/j.biopsych.2007.05.022
- Boyer, L., Auquier, P., 2012. The lack of impact of quality-of-life measures in schizophrenia: a shared responsibility? *Pharmacoeconomics* 30, 531–532; author reply 532–533. doi:10.2165/11633640-000000000-00000
- Boyer, L., Baumstarck, K., Guedj, E., Auquier, P., 2014. What's wrong with quality-of-life measures? A philosophical reflection and insights from neuroimaging. *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.* 14, 767–769. doi:10.1586/14737167.2014.950236
- Boyer, L., Millier, A., Perthame, E., Aballea, S., Auquier, P., Toumi, M., 2013a. Quality of life is predictive of relapse in schizophrenia. *BMC Psychiatry* 13, 15. doi:10.1186/1471-244X-13-15
- Boyer, L., Richieri, R., Faget, C., Padovani, R., Vaillant, F., Mundler, O., Lançon, C., Auquier, P., Guedj, E., 2012. Functional involvement of superior temporal sulcus in quality of life of patients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 202, 155–160. doi:10.1016/j.psychres.2012.02.006
- Boyer, L., Richieri, R., Guedj, E., Faget-Agius, C., Loundou, A., Llorca, P.-M., Auquier, P., Lançon, C., 2013b. Validation of a functional remission threshold for the Functional Remission of General Schizophrenia (FROGS) scale. *Compr. Psychiatry* 54, 1016–1022. doi:10.1016/j.comppsy.2013.04.008
- Boyer, L., Simeoni, M.-C., Loundou, A., Amato, T. D', Reine, G., Lançon, C., Auquier, P., 2010. The development of the S-QoL 18: a shortened quality of life questionnaire for patients with schizophrenia. *Schizophr. Res.* 121, 241–250. doi:10.1016/j.schres.2010.05.019
- Bozikas, V.P., Andreou, C., 2011. Longitudinal studies of cognition in first episode psychosis: a systematic review of the literature. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 45, 93–108. doi:10.3109/00048674.2010.541418
- Braff, D.L., Heaton, R., Kuck, J., Cullum, M., Moranville, J., Grant, I., Zisook, S., 1991. The generalized pattern of neuropsychological deficits in outpatients with chronic schizophrenia with heterogeneous Wisconsin Card Sorting Test results. *Arch. Gen. Psychiatry* 48, 891–898.
- Brazo, P., Ilongo, M., Dollfus, S., 2013. Distinct episodic verbal memory profiles in schizophrenia. *Behav. Sci. Basel Switz.* 3, 192–205. doi:10.3390/bs3020192

- Brissos, S., Balanzá-Martinez, V., Dias, V.V., Carita, A.I., Figueira, M.L., 2011. Is personal and social functioning associated with subjective quality of life in schizophrenia patients living in the community? *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 261, 509–517. doi:10.1007/s00406-011-0200-z
- Brown, A.S., Derkits, E.J., 2010. Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies. *Am J Psychiatry* 167, 261–80.
- Brown, E.C., Hack, S.M., Gold, J.M., Carpenter, W.T., Fischer, B.A., Prentice, K.P., Waltz, J.A., 2015. Integrating frequency and magnitude information in decision-making in schizophrenia: An account of patient performance on the Iowa Gambling Task. *J. Psychiatr. Res.* 66-67, 16–23. doi:10.1016/j.jpsychires.2015.04.007
- Brunelle, F., Saitovitch, A., Boddaert, N., Grevent, D., Cambier, J., Lelord, G., Samson, Y., Zilbovicius, M., 2013. [Human interaction, social cognition, and the superior temporal sulcus]. *Bull. Académie Natl. Médecine* 197, 817–828; discussion 829.
- Bryson, G., Greig, T., Lysaker, P., Bell, M., 2002. Longitudinal Wisconsin card sorting performance in schizophrenia patients in rehabilitation. *Appl. Neuropsychol.* 9, 203–209. doi:10.1207/S15324826AN0904_2
- 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. *Cereb. Cortex N. Y. N* 1991 10, 1078–1092.
- Callicott, J.H., Mattay, V.S., Bertolino, A., Finn, K., Coppola, R., Frank, J.A., Goldberg, T.E., Weinberger, D.R., 1999. Physiological characteristics of capacity constraints in working memory as revealed by functional MRI. *Cereb. Cortex N. Y. N* 1991 9, 20–26.
- Callicott, J.H., Ramsey, N.F., Tallent, K., Bertolino, A., Knable, M.B., Coppola, R., Goldberg, T., van Gelderen, P., Mattay, V.S., Frank, J.A., Moonen, C.T., Weinberger, D.R., 1998. Functional magnetic resonance imaging brain mapping in psychiatry: methodological issues illustrated in a study of working memory in schizophrenia. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* 18, 186–196. doi:10.1016/S0893-133X(97)00096-1
- Calman, K.C., 1984. Quality of life in cancer patients--an hypothesis. *J. Med. Ethics* 10, 124–127.
- Cancelliere, A.E., Kertesz, A., 1990. Lesion localization in acquired deficits of emotional expression and comprehension. *Brain Cogn.* 13, 133–147.
- Cannon, M., Caspi, A., Moffitt, T.E., Harrington, H., Taylor, A., Murray, R.M., Poulton, R., 2002. Evidence for early-childhood, pan-developmental impairment specific to schizophreniform disorder: results from a longitudinal birth cohort. *Arch. Gen. Psychiatry* 59, 449–456.
- Cannon, T.D., Glahn, D.C., Kim, J., Van Erp, T.G.M., 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. *Arch. Gen. Psychiatry* 62, 1071–1080. doi:10.1001/archpsyc.62.10.1071
- Caplan, B., Schutt, R.K., Turner, W.M., Goldfinger, S.M., Seidman, L.J., 2006. Change in neurocognition by housing type and substance abuse among formerly homeless seriously mentally ill persons. *Schizophr. Res.* 83, 77–86. doi:10.1016/j.schres.2005.11.013
- Caqueo-Urizar, A., Boyer, L., Baumstarck, K., Gilman, S.E., 2015. Subjective perceptions of cognitive deficits and their influences on quality of life among patients with schizophrenia. *Qual. Life Res. Int. J. Qual. Life Asp. Treat. Care Rehabil.* doi:10.1007/s11136-015-1019-2
- Cardebat, D., Doyon, B., Puel, M., Goulet, P., Joanette, Y., 1989. [Formal and semantic lexical evocation in normal subjects. Performance and dynamics of production as a function of sex, age and educational level]. *Acta Neurol. Belg.* 90, 207–217.
- Cardoso-Leite, P., Waszak, F., Lepsien, J., 2014. Human perceptual decision making: disentangling task onset and stimulus onset. *Hum. Brain Mapp.* 35, 3170–3187. doi:10.1002/hbm.22393
- Carlsson, M., Carlsson, A., 1990. Schizophrenia: a subcortical neurotransmitter imbalance syndrome? *Schizophr Bull* 16, 425–32.
- Carpiniello, B., Pinna, F., Tusconi, M., Zaccheddu, E., Fatteri, F., 2012. Gender differences in remission and recovery of schizophrenic and schizoaffective patients: preliminary results of a prospective cohort study. *Schizophr. Res. Treat.* 2012, 576369. doi:10.1155/2012/576369
- Catafau, A.M., Parellada, E., Lomeña, F.J., Bernardo, M., Pavía, J., Ros, D., Setoain, J., Gonzalez-Monclús, E., 1994. Prefrontal and temporal blood flow in schizophrenia: resting and activation technetium-99m-HMPAO SPECT patterns in young neuroleptic-naive patients with acute disease. *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* 35, 935–941.
- Cauda, F., Costa, T., Torta, D.M.E., Sacco, K., Agata, F. D', Duca, S., Geminiani, G., Fox, P.T., Vercelli, A., 2012. Meta-analytic clustering of the insular cortex: characterizing the meta-analytic connectivity of the insula when involved in active tasks. *NeuroImage* 62, 343–355. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.04.012
- Champagne-Lavau, M., Stip, E., Joanette, Y., 2006. Social Cognition Deficit in Schizophrenia: Accounting for Pragmatic Deficits in Communication Abilities? *Curr. Psychiatry Rev.* 2, 309–315. doi:10.2174/157340006778018184
- Chang, C., Crottaz-Herbette, S., Menon, V., 2007. Temporal dynamics of basal ganglia response and connectivity during verbal working memory. *NeuroImage* 34, 1253–1269. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.08.056
- 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 Res.* 1562, 87–99. doi:10.1016/j.brainres.2014.03.024

- Chan, R.C.K., Chen, E.Y.H., Cheung, E.F.C., Chen, R.Y.L., Cheung, H.K., 2004. A study of sensitivity of the sustained attention to response task in patients with schizophrenia. *Clin. Neuropsychol.* 18, 114–121. doi:10.1080/13854040490507208
- Chan, R.C.K., Di, X., McAlonan, G.M., Gong, Q., 2011. Brain anatomical abnormalities in high-risk individuals, first-episode, and chronic schizophrenia: an activation likelihood estimation meta-analysis of illness progression. *Schizophr. Bull.* 37, 177–188. doi:10.1093/schbul/sbp073
- Chan, R.C.K., Li, H., Cheung, E.F.C., Gong, Q.-Y., 2010. Impaired facial emotion perception in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Res.* 178, 381–390. doi:10.1016/j.psychres.2009.03.035
- Chen, S., Li, X., 2012. Functional magnetic resonance imaging for imaging neural activity in the human brain: the annual progress. *Comput. Math. Methods Med.* 2012, 613465. doi:10.1155/2012/613465
- Chen, W.J., Faraone, S.V., 2000. Sustained attention deficits as markers of genetic susceptibility to schizophrenia. *Am. J. Med. Genet.* 97, 52–57.
- Chen, W.J., Liu, S.K., Chang, C.J., Lien, Y.J., Chang, Y.H., Hwu, H.G., 1998. Sustained attention deficit and schizotypal personality features in nonpsychotic relatives of schizophrenic patients. *Am. J. Psychiatry* 155, 1214–1220.
- Chou, C.-Y., Ma, M.-C., Yang, T.-T., 2014. Determinants of subjective health-related quality of life (HRQoL) for patients with schizophrenia. *Schizophr. Res.* 154, 83–88. doi:10.1016/j.schres.2014.02.011
- Chua, S.E., Deng, Y., Chen, E.Y.H., Law, C.W., Chiu, C.P.Y., Cheung, C., Wong, J.C.H., Lienenkaemper, N., Cheung, V., Suckling, J., McAlonan, G.M., 2009. Early striatal hypertrophy in first-episode psychosis within 3 weeks of initiating antipsychotic drug treatment. *Psychol. Med.* 39, 793. doi:10.1017/S0033291708004212
- Condray, R., Steinhauer, S.R., van Kammen, D.P., Kasperek, A., 2002. The language system in schizophrenia: effects of capacity and linguistic structure. *Schizophr. Bull.* 28, 475–490.
- Conway, A.R., Jarrold, C.E., Kane, M.J., Miyake, A., Towse, J.N., 2007. Variation in working memory. Oxford University Press.
- Craig, A.D., 2003. Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Curr. Opin. Neurobiol.* 13, 500–505.
- Craig, A.D.B., 2009. How do you feel--now? The anterior insula and human awareness. *Nat. Rev. Neurosci.* 10, 59–70. doi:10.1038/nrn2555
- Cramer, J.A., Rosenheck, R., Xu, W., Thomas, J., Henderson, W., Charney, D.S., 2000. Quality of life in schizophrenia: a comparison of instruments. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Clozapine in Refractory Schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 26, 659–666.

- Crespo-Facorro, B., Kim, J., Andreasen, N.C., O’Leary, D.S., Bockholt, H.J., Magnotta, V., 2000. Insular cortex abnormalities in schizophrenia: a structural magnetic resonance imaging study of first-episode patients. *Schizophr. Res.* 46, 35–43.
- Crespo-Facorro, B., Wiser, A.K., Andreasen, N.C., O’Leary, D.S., Watkins, G.L., Boles Ponto, L.L., Hichwa, R.D., 2001. Neural basis of novel and well-learned recognition memory in schizophrenia: a positron emission tomography study. *Hum. Brain Mapp.* 12, 219–231.
- Crespy, L., Zaaraoui, W., Lemaire, M., Rico, A., Faivre, A., Reuter, F., Malikova, I., Confort-Gouny, S., Cozzone, P.J., Pelletier, J., Ranjeva, J.-P., Audoin, B., 2011. Prevalence of grey matter pathology in early multiple sclerosis assessed by magnetization transfer ratio imaging. *PloS One* 6, e24969. doi:10.1371/journal.pone.0024969
- Crow, T.J., 1995. Constraints on concepts of pathogenesis. Language and the speciation process as the key to the etiology of schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 52, 1011–1014; discussion 1019–1024.
- Cunnington, R., Windischberger, C., Robinson, S., Moser, E., 2006. The selection of intended actions and the observation of others’ actions: a time-resolved fMRI study. *NeuroImage* 29, 1294–1302. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.09.028
- Czepielewski, L.S., Massuda, R., Goi, P., Sulzbach-Vianna, M., Reckziegel, R., Costanzi, M., Kapczinski, F., Rosa, A.R., Gama, C.S., 2015. Verbal episodic memory along the course of schizophrenia and bipolar disorder: a new perspective. *Eur. Neuropsychopharmacol. J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol.* 25, 169–175. doi:10.1016/j.euroneuro.2014.09.006
- Damasio, A.R., 1994. Descartes’ error: Emotion, rationality and the human brain. N. Y. Putnam 352, 1061–1070.
- Danion, J.-M., Cuervo, C., Piolino, P., Huron, C., Riutort, M., Peretti, C.S., Eustache, F., 2005. Conscious recollection in autobiographical memory: an investigation in schizophrenia. *Conscious. Cogn.* 14, 535–547. doi:10.1016/j.concog.2005.01.005
- Danion, J.M., Meulemans, T., Kauffmann-Muller, F., Vermaat, H., 2001. Intact implicit learning in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 158, 944–948.
- Danion, J.M., Rizzo, L., Bruant, A., 1999. Functional mechanisms underlying impaired recognition memory and conscious awareness in patients with schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 56, 639–644.
- Davidson, M., Harvey, P., Welsh, K.A., Powchik, P., Putnam, K.M., Mohs, R.C., 1996. Cognitive functioning in late-life schizophrenia: a comparison of elderly schizophrenic patients and patients with Alzheimer’s disease. *Am. J. Psychiatry* 153, 1274–1279.
- de Haan, L., van Nimwegen, L., van Amelsvoort, T., Dingemans, P., Linszen, D., 2008. Improvement of subjective well-being and enduring symptomatic remission, a 5-year follow-up of first episode schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 41, 125–128. doi:10.1055/s-2008-1076729

- de Haan, L., Weisfelt, M., Dingemans, P.M. a. J., Linszen, D.H., Wouters, L., 2002. Psychometric properties of the Subjective Well-Being Under Neuroleptics scale and the Subjective Deficit Syndrome Scale. *Psychopharmacology (Berl.)* 162, 24–28. doi:10.1007/s00213-002-1054-x
- Delis, D.C., Freeland, J., Kramer, J.H., Kaplan, E., 1988. Integrating clinical assessment with cognitive neuroscience: construct validation of the California Verbal Learning Test. *J. Consult. Clin. Psychol.* 56, 123–130.
- DeLisi, L.E., 2001. Speech disorder in schizophrenia: review of the literature and exploration of its relation to the uniquely human capacity for language. *Schizophr. Bull.* 27, 481–496.
- Dickinson, D., Gold, J.M., 2008. Less unique variance than meets the eye: overlap among traditional neuropsychological dimensions in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 34, 423–434. doi:10.1093/schbul/sbm092
- Dickinson, D., Ragland, J.D., Gold, J.M., Gur, R.C., 2008. General and specific cognitive deficits in schizophrenia: Goliath defeats David? *Biol. Psychiatry* 64, 823–827. doi:10.1016/j.biopsych.2008.04.005
- Dickinson, D., Ramsey, M.E., Gold, J.M., 2007. Overlooking the obvious: a meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 64, 532–542. doi:10.1001/archpsyc.64.5.532
- Dollfus, S., Lombardo, C., Bénali, K., Halbecq, I., Abadie, P., Marié, R.M., Brazo, P., 2002. Executive/attentional cognitive functions in schizophrenic patients and their parents: a preliminary study. *Schizophr. Res.* 53, 93–99.
- Du, F., Cooper, A.J., Thida, T., Shinn, A.K., Cohen, B.M., Ongür, D., 2013. Myelin and axon abnormalities in schizophrenia measured with magnetic resonance imaging techniques. *Biol. Psychiatry* 74, 451–457. doi:10.1016/j.biopsych.2013.03.003
- Duque, J., Labruna, L., Verset, S., Olivier, E., Ivry, R.B., 2012. Dissociating the role of prefrontal and premotor cortices in controlling inhibitory mechanisms during motor preparation. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 32, 806–816. doi:10.1523/JNEUROSCI.4299-12.2012
- Eisenberg, D.P., Ianni, A.M., Wei, S.-M., Kohn, P.D., Kolachana, B., Apud, J., Weinberger, D.R., Berman, K.F., 2013. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val(66)Met polymorphism differentially predicts hippocampal function in medication-free patients with schizophrenia. *Mol. Psychiatry* 18, 713–720. doi:10.1038/mp.2012.187
- Eklund, M., Bäckström, M., 2005. A model of subjective quality of life for outpatients with schizophrenia and other psychoses. *Qual. Life Res. Int. J. Qual. Life Asp. Treat. Care Rehabil.* 14, 1157–1168.
- Ellison-Wright, I., Glahn, D.C., Laird, A.R., Thelen, S.M., Bullmore, E., 2008. The anatomy of first-episode and chronic schizophrenia: an anatomical likelihood estimation meta-analysis. *Am. J. Psychiatry* 165, 1015–1023. doi:10.1176/appi.ajp.2008.07101562

- Elvevåg, B., Goldberg, T.E., 2000. Cognitive impairment in schizophrenia is the core of the disorder. *Crit. Rev. Neurobiol.* 14, 1–21.
- Endicott, J., Nee, J., Harrison, W., Blumenthal, R., 1993. Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire: a new measure. *Psychopharmacol. Bull.* 29, 321–326.
- Epstein, J.I., Keefe, R.S., Roitman, S.L., Harvey, P.D., Mohs, R.C., 1996. Impact of neuroleptic medications on continuous performance test measures in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 39, 902–905. doi:10.1016/0006-3223(95)00588-9
- Eslinger, P.J., Grattan, L.M., 1993. Frontal lobe and frontal-striatal substrates for different forms of human cognitive flexibility. *Neuropsychologia* 31, 17–28.
- Esslinger, C., Schöler, N., Sauer, C., Gass, D., Mier, D., Braun, U., Ochs, E., Schulze, T.G., Rietschel, M., Kirsch, P., Meyer-Lindenberg, A., 2014. Induction and quantification of prefrontal cortical network plasticity using 5 Hz rTMS and fMRI. *Hum. Brain Mapp.* 35, 140–151. doi:10.1002/hbm.22165
- Evans, J.D., Heaton, R.K., Paulsen, J.S., Palmer, B.W., Patterson, T., Jeste, D.V., 2003. The relationship of neuropsychological abilities to specific domains of functional capacity in older schizophrenia patients. *Biol. Psychiatry* 53, 422–430.
- Faget-Agius, C., Boyer, L., Lançon, C., Richieri, R., Fassio, E., Soulier, E., Chanoine, V., Auquier, P., Ranjeva, J.P., Guye, M., 2013a. Structural and functional reorganization of working memory system during the first decade in schizophrenia. A cross-sectional study. *Schizophr. Res.* 151, 48–60. doi:10.1016/j.schres.2013.10.023
- Faget-Agius, C., Boyer, L., Lançon, C., Richieri, R., Fassio, E., Soulier, E., Chanoine, V., Auquier, P., Ranjeva, J.P., Guye, M., 2013b. Structural and functional reorganization of working memory system during the first decade in schizophrenia. A cross-sectional study. *Schizophr. Res.* 151, 48–60. doi:10.1016/j.schres.2013.10.023
- Faget-Agius, C., Boyer, L., Richieri, R., Auquier, P., Lançon, C., Guedj, E., 2015a. Functional brain substrate of quality of life in patients with schizophrenia: a brain SPECT multidimensional analysis. *Psychiatry Res. Neuroimaging*.
- Faget-Agius, C., Boyer, L., Wirsich, J., Ranjeva, J.-P., Richieri, R., Soulier, E., Confort-Gouny, S., Auquier, P., Guye, M., Lançon, C., 2015b. Neural substrate of quality of life in patients with schizophrenia: a magnetisation transfer imaging study. *Sci. Rep.*
- Fervaha, G., Agid, O., Takeuchi, H., Foussias, G., Lee, J., Remington, G., 2015. Clinical and functional outcomes in people with schizophrenia with a high sense of well-being. *J. Nerv. Ment. Dis.* 203, 187–193. doi:10.1097/NMD.0000000000000266
- Fervaha, G., Agid, O., Takeuchi, H., Foussias, G., Remington, G., 2013. Clinical determinants of life satisfaction in chronic schizophrenia: data from the CATIE study. *Schizophr. Res.* 151, 203–208. doi:10.1016/j.schres.2013.10.021
- Filevich, E., Vanneste, P., Brass, M., Fias, W., Haggard, P., Kühn, S., 2013. Brain correlates of subjective freedom of choice. *Conscious. Cogn.* 22, 1271–1284. doi:10.1016/j.concog.2013.08.011

- Fisher, M., Holland, C., Subramaniam, K., Vinogradov, S., 2010. Neuroplasticity-based cognitive training in schizophrenia: an interim report on the effects 6 months later. *Schizophr. Bull.* 36, 869–879. doi:10.1093/schbul/sbn170
- Fiske, S.T., Taylor, S.E., 2013. *Social cognition: From brains to culture*. Sage.
- Foong, J., Symms, M.R., Barker, G.J., Maier, M., Woermann, F.G., Miller, D.H., Ron, M.A., 2001. Neuropathological abnormalities in schizophrenia: evidence from magnetization transfer imaging. *Brain J. Neurol.* 124, 882–892.
- Fornito, A., Yücel, M., Patti, J., Wood, S.J., Pantelis, C., 2009. Mapping grey matter reductions in schizophrenia: an anatomical likelihood estimation analysis of voxel-based morphometry studies. *Schizophr. Res.* 108, 104–113. doi:10.1016/j.schres.2008.12.011
- Franke, P., Maier, W., Hardt, J., Hain, C., 1993. Cognitive functioning and anhedonia in subjects at risk for schizophrenia. *Schizophr. Res.* 10, 77–84.
- Friston, K.J., Frith, C.D., 1995. Schizophrenia: a disconnection syndrome? *Clin. Neurosci. N. Y.* N 3, 89–97.
- Frith, U., Frith, C.D., 2003. Development and neurophysiology of mentalizing. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 358, 459–473.
- Fujimaki, K., Morinobu, S., Yamashita, H., Takahashi, T., Yamawaki, S., 2012. Predictors of quality of life in inpatients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 197, 199–205. doi:10.1016/j.psychres.2011.10.023
- Fusar-Poli, P., Perez, J., Broome, M., Borgwardt, S., Placentino, A., Caverzasi, E., Cortesi, M., Veggiotti, P., Politi, P., Barale, F., McGuire, P., 2007. Neurofunctional correlates of vulnerability to psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 31, 465–484. doi:10.1016/j.neubiorev.2006.11.006
- Gale, H.J., Holzman, P.S., 2000. A new look at reaction time in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 46, 149–165.
- Garey, L., 2010. When cortical development goes wrong: schizophrenia as a neurodevelopmental disease of microcircuits. *J. Anat.* 217, 324–333. doi:10.1111/j.1469-7580.2010.01231.x
- Ghose, S., Chin, R., Gallegos, A., Roberts, R., Coyle, J., Tamminga, C., 2009. Localization of NAAG-related gene expression deficits to the anterior hippocampus in schizophrenia. *Schizophr Res* 111, 131–7.
- Glahn, D.C., Almasy, L., Blangero, J., Burk, G.M., Estrada, J., Peralta, J.M., Meyenberg, N., Castro, M.P., Barrett, J., Nicolini, H., Raventós, H., Escamilla, M.A., 2007. Adjudicating neurocognitive endophenotypes for schizophrenia. *Am. J. Med. Genet. Part B Neuropsychiatr. Genet. Off. Publ. Int. Soc. Psychiatr. Genet.* 144B, 242–249. doi:10.1002/ajmg.b.30446
- Glahn, D.C., Laird, A.R., Ellison-Wright, I., Thelen, S.M., Robinson, J.L., Lancaster, J.L., Bullmore, E., Fox, P.T., 2008. Meta-analysis of gray matter anomalies in

- schizophrenia: application of anatomic likelihood estimation and network analysis. *Biol. Psychiatry* 64, 774–781. doi:10.1016/j.biopsych.2008.03.031
- Glahn, D.C., Ragland, J.D., Abramoff, A., Barrett, J., Laird, A.R., Bearden, C.E., Velligan, D.I., 2005. Beyond hypofrontality: a quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies of working memory in schizophrenia. *Hum. Brain Mapp.* 25, 60–69. doi:10.1002/hbm.20138
- Glahn, D.C., Therman, S., Manninen, M., Huttunen, M., Kaprio, J., Lönqvist, J., Cannon, T.D., 2003. Spatial working memory as an endophenotype for schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 53, 624–626.
- Glausier, J.R., Lewis, D.A., 2013. Dendritic spine pathology in schizophrenia. *Neuroscience* 251, 90–107. doi:10.1016/j.neuroscience.2012.04.044
- Goldberg, T.E., Aloia, M.S., Gourovitch, M.L., Missar, D., Pickar, D., Weinberger, D.R., 1998. Cognitive substrates of thought disorder, I: the semantic system. *Am. J. Psychiatry* 155, 1671–1676.
- Goldberg, T.E., Kelsoe, J.R., Weinberger, D.R., Pliskin, N.H., Kirwin, P.D., Berman, K.F., 1988. Performance of schizophrenic patients on putative neuropsychological tests of frontal lobe function. *Int. J. Neurosci.* 42, 51–58.
- Goldberg, T.E., Saint-Cyr, J.A., Weinberger, D.R., 1990. Assessment of procedural learning and problem solving in schizophrenic patients by Tower of Hanoi type tasks. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2, 165–173.
- Goldberg, T.E., Weinberger, D.R., 1994. Schizophrenia, training paradigms, and the Wisconsin Card Sorting Test redux. *Schizophr. Res.* 11, 291–296.
- Goldberg, T.E., Weinberger, D.R., 1988. Probing prefrontal function in schizophrenia with neuropsychological paradigms. *Schizophr. Bull.* 14, 179–183.
- Goldberg, T.E., Weinberger, D.R., Berman, K.F., Pliskin, N.H., Podd, M.H., 1987. Further evidence for dementia of the prefrontal type in schizophrenia? A controlled study of teaching the Wisconsin Card Sorting Test. *Arch. Gen. Psychiatry* 44, 1008–1014.
- Gold, J.M., 2004. Cognitive deficits as treatment targets in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 72, 21–28. doi:10.1016/j.schres.2004.09.008
- Gold, J.M., Randolph, C., Carpenter, C.J., Goldberg, T.E., Weinberger, D.R., 1992. Forms of memory failure in schizophrenia. *J. Abnorm. Psychol.* 101, 487–494.
- Goldman-Rakic, P.S., 1994. Working memory dysfunction in schizophrenia. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 6, 348–357.
- Goldman, R.S., Axelrod, B.N., Tompkins, L.M., 1992. Effect of instructional cues on schizophrenic patients' performance on the Wisconsin Card Sorting Test. *Am. J. Psychiatry* 149, 1718–1722.

- Gold, S., Arndt, S., Nopoulos, P., O'Leary, D.S., Andreasen, N.C., 1999. Longitudinal study of cognitive function in first-episode and recent-onset schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 156, 1342–1348.
- Goldstein, J.M., Goodman, J.M., Seidman, L.J., Kennedy, D.N., Makris, N., Lee, H., Tourville, J., Caviness, V.S., Faraone, S.V., Tsuang, M.T., 1999. Cortical abnormalities in schizophrenia identified by structural magnetic resonance imaging. *Arch. Gen. Psychiatry* 56, 537–547.
- Górna, K., Jaracz, K., Rybakowski, F., Rybakowski, J., 2008. Determinants of objective and subjective quality of life in first-time-admission schizophrenic patients in Poland: a longitudinal study. *Qual. Life Res. Int. J. Qual. Life Asp. Treat. Care Rehabil.* 17, 237–247. doi:10.1007/s11136-007-9296-z
- Goulden, N., Khusnulina, A., Davis, N.J., Bracewell, R.M., Bokde, A.L., McNulty, J.P., Mullins, P.G., 2014. The salience network is responsible for switching between the default mode network and the central executive network: replication from DCM. *NeuroImage* 99, 180–190. doi:10.1016/j.neuroimage.2014.05.052
- Grace, A.A., 1991. Phasic versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsivity: a hypothesis for the etiology of schizophrenia. *Neuroscience* 41, 1–24.
- Grant, D.A., Berg, E., 1948. A behavioral analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigl-type card-sorting problem. *J. Exp. Psychol.* 38, 404.
- Gråwe, R.W., Levander, S., 2001. Neuropsychological impairments in patients with schizophrenia: stability and prediction of outcome. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* 60–64.
- Green, M.F., 2005. Social Cognition in Schizophrenia: Recommendations from the Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia New Approaches Conference. *Schizophr. Bull.* 31, 882–887. doi:10.1093/schbul/sbi049
- Green, M.F., 1996. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am. J. Psychiatry* 153, 321–330. doi:10.1176/ajp.153.3.321
- Green, M.F., Harvey, P.D., 2014. Cognition in schizophrenia: Past, present, and future. *Schizophr. Res. Cogn.* 1, e1–e9. doi:10.1016/j.scog.2014.02.001
- Green, M.F., Kern, R.S., Braff, D.L., Mintz, J., 2000. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the “right stuff”? *Schizophr. Bull.* 26, 119–136.
- Green, M.F., Kern, R.S., Heaton, R.K., 2004. Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. *Schizophr. Res.* 72, 41–51. doi:10.1016/j.schres.2004.09.009
- Green, M.F., Kern, R.S., Robertson, M.J., Sergi, M.J., Kee, K.S., 2000. Relevance of neurocognitive deficits for functional outcome in schizophrenia, in: *Cognition in Schizophrenia*. Oxford University Press Oxford, pp. 178–192.

- Green, M.F., Penn, D.L., Bentall, R., Carpenter, W.T., Gaebel, W., Gur, R.C., Kring, A.M., Park, S., Silverstein, S.M., Heinssen, R., 2008. Social cognition in schizophrenia: an NIMH workshop on definitions, assessment, and research opportunities. *Schizophr. Bull.* 34, 1211–1220. doi:10.1093/schbul/sbm145
- Gupta, M., Bassett, E., Iftene, F., Bowie, C.R., 2012. Functional outcomes in schizophrenia: Understanding the competence-performance discrepancy. *J. Psychiatr. Res.* 46, 205–211. doi:10.1016/j.jpsychires.2011.09.002
- Gur, R.E., Turetsky, B.I., Cowell, P.E., Finkelman, C., Maany, V., Grossman, R.I., Arnold, S.E., Bilker, W.B., Gur, R.C., 2000. Temporolimbic volume reductions in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 57, 769–775.
- Habas, C., Kamdar, N., Nguyen, D., Prater, K., Beckmann, C.F., Menon, V., Greicius, M.D., 2009. Distinct cerebellar contributions to intrinsic connectivity networks. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 29, 8586–8594. doi:10.1523/JNEUROSCI.1868-09.2009
- Habel, U., Chechko, N., Pauly, K., Koch, K., Backes, V., Seiferth, N., Shah, N.J., Stöcker, T., Schneider, F., Kellermann, T., 2010. Neural correlates of emotion recognition in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 122, 113–123. doi:10.1016/j.schres.2010.06.009
- Halyard, M.Y., Frost, M.H., Dueck, A., 2006a. Integrating QOL assessments for clinical and research purposes. *Curr. Probl. Cancer* 30, 319–330. doi:10.1016/j.currproblcancer.2006.08.009
- Halyard, M.Y., Frost, M.H., Dueck, A., Sloan, J.A., 2006b. Is the use of QOL data really any different than other medical testing? *Curr. Probl. Cancer* 30, 261–271. doi:10.1016/j.currproblcancer.2006.08.004
- Hansson, L., 2006. Determinants of quality of life in people with severe mental illness. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* 46–50. doi:10.1111/j.1600-0447.2005.00717.x
- Haro, J.M., Novick, D., Perrin, E., Bertsch, J., Knapp, M., 2014. Symptomatic remission and patient quality of life in an observational study of schizophrenia: is there a relationship? *Psychiatry Res.* 220, 163–169. doi:10.1016/j.psychres.2014.07.034
- Harvey, P.D., Reichenberg, A., Bowie, C.R., Patterson, T.L., Heaton, R.K., 2010. The course of neuropsychological performance and functional capacity in older patients with schizophrenia: influences of previous history of long-term institutional stay. *Biol. Psychiatry* 67, 933–939. doi:10.1016/j.biopsych.2010.01.008
- Hasan, A., Galea, J.M., Casula, E.P., Falkai, P., Bestmann, S., Rothwell, J.C., 2013. Muscle and timing-specific functional connectivity between the dorsolateral prefrontal cortex and the primary motor cortex. *J. Cogn. Neurosci.* 25, 558–570. doi:10.1162/jocn_a_00338
- Haute Autorité de Santé, 2007. Guide ALD 23 « Schizophrénies ».
- Heaton, R.K., Gladsjo, J.A., Palmer, B.W., Kuck, J., Marcotte, T.D., Jeste, D.V., 2001. Stability and course of neuropsychological deficits in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 58, 24–32.

- Heinrichs, R.W., Ammari, N., Miles, A.A., McDermid Vaz, S., 2010. Cognitive performance and functional competence as predictors of community independence in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 36, 381–387. doi:10.1093/schbul/sbn095
- Heinrichs, R.W., Zakzanis, K.K., 1998. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* 12, 426–445.
- Henik, A., Salo, R., 2004. Schizophrenia and the stroop effect. *Behav. Cogn. Neurosci. Rev.* 3, 42–59. doi:10.1177/1534582304263252
- Henry, J.D., Crawford, J.R., 2005. A meta-analytic review of verbal fluency deficits in schizophrenia relative to other neurocognitive deficits. *Cognit. Neuropsychiatry* 10, 1–33. doi:10.1080/13546800344000309
- Ho, B.-C., Andreasen, N.C., Dawson, J.D., Wassink, T.H., 2007. Association between brain-derived neurotrophic factor Val66Met gene polymorphism and progressive brain volume changes in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 164, 1890–1899. doi:10.1176/appi.ajp.2007.05111903
- Honey, G.D., Bullmore, E.T., Sharma, T., 2002. De-coupling of cognitive performance and cerebral functional response during working memory in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 53, 45–56.
- Honey, G.D., Fletcher, P.C., 2006. Investigating principles of human brain function underlying working memory: what insights from schizophrenia? *Neuroscience* 139, 59–71. doi:10.1016/j.neuroscience.2005.05.036
- Honey, G.D., Sharma, T., Suckling, J., Giampietro, V., Soni, W., Williams, S.C., Bullmore, E.T., 2003. The functional neuroanatomy of schizophrenic subsyndromes. *Psychol Med* 33, 1007–18.
- Hori, H., Yoshimura, R., Katsuki, A., Atake, K., Nakamura, J., 2014. Relationships between brain-derived neurotrophic factor, clinical symptoms, and decision-making in chronic schizophrenia: data from the Iowa Gambling Task. *Front. Behav. Neurosci.* 8, 417. doi:10.3389/fnbeh.2014.00417
- Horn, H., Federspiel, A., Wirth, M., Müller, T.J., Wiest, R., Walther, S., Strik, W., 2010. Gray matter volume differences specific to formal thought disorder in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 182, 183–186. doi:10.1016/j.psychres.2010.01.016
- Ho, W.W.N., Chiu, M.Y.L., Lo, W.T.L., Yiu, M.G.C., 2010. Recovery components as determinants of the health-related quality of life among patients with schizophrenia: structural equation modelling analysis. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 44, 71–84. doi:10.3109/00048670903393654
- Hsiao, C.-Y., Hsieh, M.-H., Tseng, C.-J., Chien, S.-H., Chang, C.-C., 2012. Quality of life of individuals with schizophrenia living in the community: relationship to socio-demographic, clinical and psychosocial characteristics. *J. Clin. Nurs.* 21, 2367–2376. doi:10.1111/j.1365-2702.2012.04067.x

- Huron, C., Danion, J.M., Giacomoni, F., Grangé, D., Robert, P., Rizzo, L., 1995. Impairment of recognition memory with, but not without, conscious recollection in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 152, 1737–1742.
- Ingvar, D.H., Franzén, G., 1974a. Abnormalities of cerebral blood flow distribution in patients with chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr. Scand.* 50, 425–462.
- Ingvar, D.H., Franzén, G., 1974b. Distribution of cerebral activity in chronic schizophrenia. *Lancet* 2, 1484–1486.
- Jahshan, C., Heaton, R.K., Golshan, S., Cadenhead, K.S., 2010. Course of neurocognitive deficits in the prodrome and first episode of schizophrenia. *Neuropsychology* 24, 109–120. doi:10.1037/a0016791
- Jansma, J.M., Ramsey, N.F., van der Wee, N.J.A., Kahn, R.S., 2004. Working memory capacity in schizophrenia: a parametric fMRI study. *Schizophr. Res.* 68, 159–171. doi:10.1016/S0920-9964(03)00127-0
- Johnson, S., Marlow, N., 2011. Preterm birth and childhood psychiatric disorders. *Pediatr Res* 69, 11R–8R.
- Johnston, P.J., Stojanov, W., Devir, H., Schall, U., 2005. Functional MRI of facial emotion recognition deficits in schizophrenia and their electrophysiological correlates. *Eur. J. Neurosci.* 22, 1221–1232. doi:10.1111/j.1460-9568.2005.04294.x
- Jonsson, E.G., Edman-Ahlbom, B., Sillen, A., Gunnar, A., Kulle, B., Frigessi, A., Vares, M., Ekholm, B., Wode-Helgødt, B., Schumacher, J., Cichon, S., Agartz, I., Sedvall, G.C., Hall, H., Terenius, L., 2006. Brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF) variants and schizophrenia: an association study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 30, 924–933.
- Kanahara, N., Shimizu, E., Sekine, Y., Uchida, Y., Shibuya, T., Yamanaka, H., Hashimoto, T., Asaka, T., Sasaki, T., Miyatake, R., Ohkami, T., Fukami, G., Fujisaki, M., Watanabe, H., Shirayama, Y., Hayashi, H., Hashimoto, K., Asano, M., Iyo, M., 2009. Does hypofrontality expand to global brain area in progression of schizophrenia?: a cross-sectional study between first-episode and chronic schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 33, 410–415. doi:10.1016/j.pnpbp.2008.12.017
- Karamatskos, E., Mulert, C., Lambert, M., Naber, D., 2012. Subjective well-being of patients with schizophrenia as a target of drug treatment. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 13, 1490–1499.
- Karilampi, U., Helldin, L., Archer, T., 2011. Cognition and global assessment of functioning in male and female outpatients with schizophrenia spectrum disorders. *J. Nerv. Ment. Dis.* 199, 445–448. doi:10.1097/NMD.0b013e318221413e
- Karow, A., Moritz, S., Lambert, M., Schöttle, D., Naber, D., EGOFOR Initiative, 2012. Remitted but still impaired? Symptomatic versus functional remission in patients with schizophrenia. *Eur. Psychiatry J. Assoc. Eur. Psychiatr.* 27, 401–405. doi:10.1016/j.eurpsy.2011.01.012

- Karow, A., Wittmann, L., Schöttle, D., Schäfer, I., Lambert, M., 2014. The assessment of quality of life in clinical practice in patients with schizophrenia. *Dialogues Clin. Neurosci.* 16, 185–195.
- Kasperek, T., Prikryl, R., Schwarz, D., Kuceroval, H., Marecek, R., Mikl, M., Vanicek, J., Ceskova, E., 2009. Gray matter morphology and the level of functioning in one-year follow-up of first-episode schizophrenia patients. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 33, 1438–1446. doi:10.1016/j.pnpbp.2009.07.025
- Keefe, R.S., Silva, S.G., Perkins, D.O., Lieberman, J.A., 1999. The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Schizophr. Bull.* 25, 201–222.
- Kern, R.S., Hartzell, A.M., Izaguirre, B., Hamilton, A.H., 2010. Declarative and nondeclarative memory in schizophrenia: What is impaired? What is spared? *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 32, 1017–1027. doi:10.1080/13803391003671166
- Kerns, J.G., Berenbaum, H., 2002. Cognitive impairments associated with formal thought disorder in people with schizophrenia. *J. Abnorm. Psychol.* 111, 211–224.
- Kimhy, D., Vakhrusheva, J., Bartels, M.N., Armstrong, H.F., Ballon, J.S., Khan, S., Chang, R.W., Hansen, M.C., Ayanruoh, L., Lister, A., Castrén, E., Smith, E.E., Sloan, R.P., 2015. The Impact of Aerobic Exercise on Brain-Derived Neurotrophic Factor and Neurocognition in Individuals With Schizophrenia: A Single-Blind, Randomized Clinical Trial. *Schizophr. Bull.* doi:10.1093/schbul/sbv022
- Kimhy, D., Vakhrusheva, J., Bartels, M.N., Armstrong, H.F., Ballon, J.S., Khan, S., Chang, R.W., Hansen, M.C., Ayanruoh, L., Smith, E.E., Sloan, R.P., 2014. Aerobic fitness and body mass index in individuals with schizophrenia: Implications for neurocognition and daily functioning. *Psychiatry Res.* 220, 784–791. doi:10.1016/j.psychres.2014.08.052
- Kim, J.-H., Lee, J., Kim, Y.-B., Han, A., 2014. Association between subjective well-being and depressive symptoms in treatment-resistant schizophrenia before and after treatment with clozapine. *Compr. Psychiatry* 55, 708–713. doi:10.1016/j.comppsy.2013.11.002
- Kim, M.A., Tura, E., Potkin, S.G., Fallon, J.H., Manoach, D.S., Calhoun, V.D., FBIRN, Turner, J.A., 2010. Working memory circuitry in schizophrenia shows widespread cortical inefficiency and compensation. *Schizophr. Res.* 117, 42–51. doi:10.1016/j.schres.2009.12.014
- Kim, Y.T., Lee, K.-U., Lee, S.J., 2009. Deficit in decision-making in chronic, stable schizophrenia: from a reward and punishment perspective. *Psychiatry Investig.* 6, 26–33. doi:10.4306/pi.2009.6.1.26
- Knowles, E.E.M., David, A.S., Reichenberg, A., 2010. Processing speed deficits in schizophrenia: reexamining the evidence. *Am. J. Psychiatry* 167, 828–835. doi:10.1176/appi.ajp.2010.09070937
- Knowles, E.E.M., Weiser, M., David, A.S., Glahn, D.C., Davidson, M., Reichenberg, A., 2015. The Puzzle of Processing Speed, Memory, and Executive Function Impairments

- in Schizophrenia: Fitting the Pieces Together. *Biol. Psychiatry*. doi:10.1016/j.biopsych.2015.01.018
- Kohler, C.G., Walker, J.B., Martin, E.A., Healey, K.M., Moberg, P.J., 2010. Facial emotion perception in schizophrenia: a meta-analytic review. *Schizophr. Bull.* 36, 1009–1019. doi:10.1093/schbul/sbn192
- Kohno, T., Shiga, T., Kusumi, I., Matsuyama, T., Kageyama, H., Katoh, C., Koyama, T., Tamaki, N., 2006. Left temporal perfusion associated with suspiciousness score on the Brief Psychiatric Rating Scale in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 147, 163–171. doi:10.1016/j.psychres.2006.01.016
- Kraepelin, E., 1913. *Psychiatrie; ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte*. Barth.
- Krug, A., Cabanis, M., Pyka, M., Pauly, K., Kellermann, T., Walter, H., Wagner, M., Landsberg, M., Shah, N.J., Winterer, G., Wölwer, W., Brinkmeyer, J., Müller, B.W., Kärger, C., Wiedemann, G., Herrlich, J., Vogeley, K., Schilbach, L., Rapp, A., Klingberg, S., Kircher, T., 2014. Attenuated prefrontal activation during decision-making under uncertainty in schizophrenia: a multi-center fMRI study. *Schizophr. Res.* 152, 176–183. doi:10.1016/j.schres.2013.11.007
- Krystal, J.H., Tolin, D.F., Sanacora, G., Castner, S.A., Williams, G.V., Aikins, D.E., Hoffman, R.E., Souza, D.C. D', 2009. Neuroplasticity as a target for the pharmacotherapy of anxiety disorders, mood disorders, and schizophrenia. *Drug Discov. Today* 14, 690–697. doi:10.1016/j.drudis.2009.05.002
- Kurnianingsih, Y.A., Kuswanto, C.N., McIntyre, R.S., Qiu, A., Ho, B.C., Sim, K., 2011. Neurocognitive-genetic and neuroimaging-genetic research paradigms in schizophrenia and bipolar disorder. *J. Neural Transm. Vienna Austria* 118, 1621–1639. doi:10.1007/s00702-011-0672-z
- Kurtz, M.M., 2006. Symptoms versus neurocognitive skills as correlates of everyday functioning in severe mental illness. *Expert Rev. Neurother.* 6, 47–56. doi:10.1586/14737175.6.1.47
- Kurtz, M.M., 2005. Neurocognitive impairment across the lifespan in schizophrenia: an update. *Schizophr. Res.* 74, 15–26. doi:10.1016/j.schres.2004.07.005
- Laidi, C., Albis, M.-A. d', Wessa, M., Linke, J., Phillips, M.L., Delavest, M., Bellivier, F., Versace, A., Almeida, J., Sarrazin, S., Poupon, C., Le Dudal, K., Daban, C., Hamdani, N., Leboyer, M., Houenou, J., 2015. Cerebellar volume in schizophrenia and bipolar I disorder with and without psychotic features. *Acta Psychiatr. Scand.* 131, 223–233. doi:10.1111/acps.12363
- Lambert, M., Karow, A., Leucht, S., Schimmelmann, B.G., Naber, D., 2010. Remission in schizophrenia: validity, frequency, predictors, and patients' perspective 5 years later. *Dialogues Clin. Neurosci.* 12, 393–407.
- Lambert, M., Naber, D., Eich, F.X., Schacht, M., Linden, M., Schimmelmann, B.G., 2007. Remission of severely impaired subjective wellbeing in 727 patients with schizophrenia treated with amisulpride. *Acta Psychiatr. Scand.* 115, 106–113. doi:10.1111/j.1600-0447.2006.00862.x

- Lambert, M., Naber, D., Schacht, A., Wagner, T., Hundemer, H.-P., Karow, A., Huber, C.G., Suarez, D., Haro, J.M., Novick, D., Dittmann, R.W., Schimmelmänn, B.G., 2008. Rates and predictors of remission and recovery during 3 years in 392 never-treated patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr. Scand.* 118, 220–229. doi:10.1111/j.1600-0447.2008.01213.x
- Lambert, M., Schimmelmänn, B.G., Naber, D., Eich, F.-X., Schulz, H., Huber, C.G., Karow, A., 2009. Early- and delayed antipsychotic response and prediction of outcome in 528 severely impaired patients with schizophrenia treated with amisulpride. *Pharmacopsychiatry* 42, 277–283. doi:10.1055/s-0029-1234105
- Lançon, C., Reine, G., Simeoni, M.-C., Aghababian, V., Auquier, P., 2007. [Development and validation of a self rating quality of life scale: the S-QoL]. *L'Encéphale* 33, 277–284.
- Lanfredi, M., Candini, V., Buizza, C., Ferrari, C., Boero, M.E., Giobbio, G.M., Goldschmidt, N., Greppo, S., Iozzino, L., Maggi, P., Melegari, A., Pasqualetti, P., Rossi, G., de Girolamo, G., PERDOVE group, 2014. The effect of service satisfaction and spiritual well-being on the quality of life of patients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 216, 185–191. doi:10.1016/j.psychres.2014.01.045
- Langdon, R., Connors, M.H., Still, M., Ward, P.B., Catts, S., 2014. Theory of mind and neurocognition in early psychosis: a quasi-experimental study. *BMC Psychiatry* 14, 316. doi:10.1186/s12888-014-0316-6
- Lavoie, M.-A., Plana, I., Bédard Lacroix, J., Godmaire-Duhaime, F., Jackson, P.L., Achim, A.M., 2013. Social cognition in first-degree relatives of people with schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Res.* 209, 129–135. doi:10.1016/j.psychres.2012.11.037
- Laws, K.R., 1999. A meta-analytic review of Wisconsin Card Sort studies in schizophrenia: general intellectual deficit in disguise? *Cognit. Neuropsychiatry* 4, 1–30; discussion 31–35. doi:10.1080/135468099396025
- Lee, J., Green, M.F., Calkins, M.E., Greenwood, T.A., Gur, R.E., Gur, R.C., Lazzeroni, L.C., Light, G.A., Nuechterlein, K.H., Radant, A.D., Seidman, L.J., Siever, L.J., Silverman, J.M., Sprock, J., Stone, W.S., Sugar, C.A., Swerdlow, N.R., Tsuang, D.W., Tsuang, M.T., Turetsky, B.I., Braff, D.L., 2015. Verbal working memory in schizophrenia from the Consortium on the Genetics of Schizophrenia (COGS) Study: The moderating role of smoking status and antipsychotic medications. *Schizophr. Res.* 163, 24–31. doi:10.1016/j.schres.2014.08.014
- Lee, J., Park, S., 2005. Working memory impairments in schizophrenia: a meta-analysis. *J. Abnorm. Psychol.* 114, 599–611. doi:10.1037/0021-843X.114.4.599
- Lee, S.-K., Chun, J.W., Lee, J.S., Park, H.-J., Jung, Y.-C., Seok, J.-H., Kim, J.-J., 2014. Abnormal neural processing during emotional salience attribution of affective asymmetry in patients with schizophrenia. *PloS One* 9, e90792. doi:10.1371/journal.pone.0090792
- Lee, T.Y., Hong, S.B., Shin, N.Y., Kwon, J.S., 2015. Social cognitive functioning in prodromal psychosis: A meta-analysis. *Schizophr. Res.* 164, 28–34. doi:10.1016/j.schres.2015.02.008

- Lehman, A.F., 1996. Measures of quality of life among persons with severe and persistent mental disorders. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 31, 78–88.
- Lehman AF, 1988. A quality of life interview for the chronically mentally ill (Eval Program Plan).
- Lehman, A.F., 1983. The well-being of chronic mental patients. *Arch. Gen. Psychiatry* 40, 369–373.
- Lehman, A.F., Possidente, S., Hawker, F., 1986. The quality of life of chronic patients in a state hospital and in community residences. *Hosp. Community Psychiatry* 37, 901–907.
- Leiderman, E.A., Strejilevich, S.A., 2004. Visuospatial deficits in schizophrenia: central executive and memory subsystems impairments. *Schizophr. Res.* 68, 217–223. doi:10.1016/S0920-9964(03)00215-9
- Lencz, T., Bilder, R.M., Turkel, E., Goldman, R.S., Robinson, D., Kane, J.M., Lieberman, J.A., 2003. Impairments in perceptual competency and maintenance on a visual delayed match-to-sample test in first-episode schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 60, 238–243.
- Lenroot, R.K., Giedd, J.N., 2008. The changing impact of genes and environment on brain development during childhood and adolescence: initial findings from a neuroimaging study of pediatric twins. *Dev Psychopathol* 20, 1161–75.
- Lepage, M., Bodnar, M., Bowie, C.R., 2014. Neurocognition: clinical and functional outcomes in schizophrenia. *Can. J. Psychiatry Rev. Can. Psychiatr.* 59, 5–12.
- Leplège, A., Hunt, S., 1997. The problem of quality of life in medicine. *JAMA* 278, 47–50.
- Lett, T.A., Voineskos, A.N., Kennedy, J.L., Levine, B., Daskalakis, Z.J., 2014. Treating working memory deficits in schizophrenia: a review of the neurobiology. *Biol. Psychiatry* 75, 361–370. doi:10.1016/j.biopsych.2013.07.026
- Liddle, P.F., Morris, D.L., 1991. Schizophrenic syndromes and frontal lobe performance. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 158, 340–345.
- Li, M., Deng, W., He, Z., Wang, Q., Huang, C., Jiang, L., Gong, Q., Ziedonis, D.M., King, J.A., Ma, X., Zhang, N., Li, T., 2015. A splitting brain: Imbalanced neural networks in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 232, 145–153. doi:10.1016/j.psychresns.2015.03.001
- Liu, S.K., Chen, W.J., Chang, C.J., Lin, H.N., 2000. Effects of atypical neuroleptics on sustained attention deficits in schizophrenia: a trial of risperidone versus haloperidol. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* 22, 311–319. doi:10.1016/S0893-133X(99)00137-2
- Li, W., Mai, X., Liu, C., 2014. The default mode network and social understanding of others: what do brain connectivity studies tell us. *Front. Hum. Neurosci.* 8, 74. doi:10.3389/fnhum.2014.00074
- Llorca, P.-M., 2002. Les psychoses. John Libbey Eurotext.

- Logothetis, N.K., Pauls, J., Augath, M., Trinath, T., Oeltermann, A., 2001. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature* 412, 150–157. doi:10.1038/35084005
- Lovero, K.L., Simmons, A.N., Aron, J.L., Paulus, M.P., 2009. Anterior insular cortex anticipates impending stimulus significance. *NeuroImage* 45, 976–983.
- Maat, A., van Montfort, S.J.T., de Nijs, J., Derks, E.M., Kahn, R.S., Linszen, D.H., van Os, J., Wiersma, D., Bruggeman, R., Cahn, W., de Haan, L., Krabbendam, L., Myin-Germeys, I., GROUP Investigators, 2015. Emotion processing in schizophrenia is state and trait dependent. *Schizophr. Res.* 161, 392–398. doi:10.1016/j.schres.2014.11.027
- Malaspina, D., Harkavy-Friedman, J., Corcoran, C., Mujica-Parodi, L., Printz, D., Gorman, J.M., Van Heertum, R., 2004. Resting neural activity distinguishes subgroups of schizophrenia patients. *Biol. Psychiatry* 56, 931–937. doi:10.1016/j.biopsych.2004.09.013
- Malla, A., Payne, J., 2005. First-episode psychosis: psychopathology, quality of life, and functional outcome. *Schizophr. Bull.* 31, 650–671. doi:10.1093/schbul/sbi031
- Mandl, R.C.W., Pasternak, O., Cahn, W., Kubicki, M., Kahn, R.S., Shenton, M.E., Pol, H.E.H., 2015. Comparing free water imaging and magnetization transfer measurements in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 161, 126–132. doi:10.1016/j.schres.2014.09.046
- Mandl, R.C.W., Rais, M., van Baal, G.C.M., van Haren, N.E.M., Cahn, W., Kahn, R.S., Hulshoff Pol, H.E., 2013. Altered white matter connectivity in never-medicated patients with schizophrenia. *Hum. Brain Mapp.* 34, 2353–2365. doi:10.1002/hbm.22075
- Mandl, R.C.W., Schnack, H.G., Luijckes, J., van den Heuvel, M.P., Cahn, W., Kahn, R.S., Hulshoff Pol, H.E., 2010. Tract-based Analysis of Magnetization Transfer Ratio and Diffusion Tensor Imaging of the Frontal and Frontotemporal Connections in Schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 36, 778–787. doi:10.1093/schbul/sbn161
- Manoach, D.S., 2003. Prefrontal cortex dysfunction during working memory performance in schizophrenia: reconciling discrepant findings. *Schizophr. Res.* 60, 285–298.
- 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. *Biol. Psychiatry* 48, 99–109.
- 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. *Biol. Psychiatry* 45, 1128–1137.
- Marek, G.J., Behl, B., Beshpalov, A.Y., Gross, G., Lee, Y., Schoemaker, H., 2010. Glutamatergic (N-methyl-D-aspartate receptor) hypofrontality in schizophrenia: too little juice or a miswired brain? *Mol Pharmacol* 77, 317–26.

- Martin, S.J., Morris, R.G.M., 2002. New life in an old idea: the synaptic plasticity and memory hypothesis revisited. *Hippocampus* 12, 609–636. doi:10.1002/hipo.10107
- Marwaha, S., Johnson, S., Bebbington, P., Angermeyer, M.C., Brugha, T., Azorin, J.-M., Kilian, R., Kornfeld, A., Toumi, M., EuroSC Study Group, 2008. Correlates of subjective quality of life in people with schizophrenia: findings from the EuroSC study. *J. Nerv. Ment. Dis.* 196, 87–94. doi:10.1097/NMD.0b013e318162aa9c
- Marwick, K., Hall, J., 2008. Social cognition in schizophrenia: a review of face processing. *Br. Med. Bull.* 88, 43–58. doi:10.1093/bmb/ldn035
- Mathes, B., Wood, S.J., Proffitt, T.M., Stuart, G.W., Buchanan, J.-A.M., Velakoulis, D., Brewer, W.J., McGorry, P.D., Pantelis, C., 2005. Early processing deficits in object working memory in first-episode schizophreniform psychosis and established schizophrenia. *Psychol. Med.* 35, 1053–1062.
- Mattai, A.A., Weisinger, B., Greenstein, D., Stidd, R., Clasen, L., Miller, R., Tossell, J.W., Rapoport, J.L., Gogtay, N., 2011. Normalization of cortical gray matter deficits in nonpsychotic siblings of patients with childhood-onset schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 50, 697–704.
- McClure, M.M., Bowie, C.R., Patterson, T.L., Heaton, R.K., Weaver, C., Anderson, H., Harvey, P.D., 2007. Correlations of functional capacity and neuropsychological performance in older patients with schizophrenia: evidence for specificity of relationships? *Schizophr. Res.* 89, 330–338. doi:10.1016/j.schres.2006.07.024
- McGettigan, C., Walsh, E., Jessop, R., Agnew, Z.K., Sauter, D.A., Warren, J.E., Scott, S.K., 2015. Individual differences in laughter perception reveal roles for mentalizing and sensorimotor systems in the evaluation of emotional authenticity. *Cereb. Cortex N. Y. N 1991* 25, 246–257. doi:10.1093/cercor/bht227
- McGrath, J., Saha, S., Chant, D., Welham, J., 2008. Schizophrenia: A Concise Overview of Incidence, Prevalence, and Mortality. *Epidemiol. Rev.* 30, 67–76. doi:10.1093/epirev/mxn001
- Meiran, N., Levine, J., Meiran, N., Henik, A., 2000. Task set switching in schizophrenia. *Neuropsychology* 14, 471–482.
- Meltzer, H.Y., 2000. Genetics and etiology of schizophrenia and bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 47, 171–3.
- Mendrek, A., Kiehl, K.A., Smith, A.M., Irwin, D., Forster, B.B., Liddle, P.F., 2005. Dysfunction of a distributed neural circuitry in schizophrenia patients during a working-memory performance. *Psychol. Med.* 35, 187–196.
- Mendrek, A., Laurens, K.R., Kiehl, K.A., Ngan, E.T.C., Stip, E., Liddle, P.F., 2004. Changes in distributed neural circuitry function in patients with first-episode schizophrenia. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 185, 205–214. doi:10.1192/bjp.185.3.205
- Menniti, F.S., Lindsley, C.W., Conn, P.J., Pandit, J., Zagouras, P., Volkman, R.A., 2013. Allosteric modulators for the treatment of schizophrenia: targeting glutamatergic networks. *Curr. Top. Med. Chem.* 13, 26–54.

- Menon, V., Uddin, L.Q., 2010. Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Struct. Funct.* 214, 655–667. doi:10.1007/s00429-010-0262-0
- Mesholam-Gately, R.I., Giuliano, A.J., Goff, K.P., Faraone, S.V., Seidman, L.J., 2009. Neurocognition in first-episode schizophrenia: a meta-analytic review. *Neuropsychology* 23, 315–336. doi:10.1037/a0014708
- Mesulam, M.M., 2000. Paralimbic (mesocortical) areas, Mesulam MM, ed. ed. Oxford University Press, New-York, NY.
- Mesulam, M.M., Mufson, E.J., 1982. Insula of the old world monkey. III: Efferent cortical output and comments on function. *J. Comp. Neurol.* 212, 38–52. doi:10.1002/cne.902120104
- Meyer-Lindenberg, A.S., Olsen, R.K., Kohn, P.D., Brown, T., Egan, M.F., Weinberger, D.R., Berman, K.F., 2005. Regionally specific disturbance of dorsolateral prefrontal-hippocampal functional connectivity in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 62, 379–386. doi:10.1001/archpsyc.62.4.379
- Meyer-Lindenberg, A., Tost, H., 2014. Neuroimaging and plasticity in schizophrenia. *Restor. Neurol. Neurosci.* 32, 119–127. doi:10.3233/RNN-139014
- Michelas, A., Faget, C., Portes, C., Lienhart, A.-S., Boyer, L., Lançon, C., Champagne-Lavau, M., 2014. Do patients with schizophrenia use prosody to encode contrastive discourse status? *Front. Psychol.* 5, 755. doi:10.3389/fpsyg.2014.00755
- Min, S.K., An, S.K., Jon, D.I., Lee, J.D., 1999. Positive and negative symptoms and regional cerebral perfusion in antipsychotic-naïve schizophrenic patients: a high-resolution SPECT study. *Psychiatry Res.* 90, 159–168.
- Minzenberg, M.J., Laird, A.R., Thelen, S., Carter, C.S., Glahn, D.C., 2009. Meta-analysis of 41 functional neuroimaging studies of executive function in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 66, 811–822. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2009.91
- Minzenberg, M.J., Ober, B.A., Vinogradov, S., 2002. Semantic priming in schizophrenia: a review and synthesis. *J. Int. Neuropsychol. Soc. JINS* 8, 699–720.
- Mitchell, R.L.C., Crow, T.J., 2005. Right hemisphere language functions and schizophrenia: the forgotten hemisphere? *Brain J. Neurol.* 128, 963–978. doi:10.1093/brain/awh466
- Mitelman, S.A., Brickman, A.M., Shihabuddin, L., Newmark, R.E., Hazlett, E.A., Haznedar, M.M., Buchsbaum, M.S., 2007. A comprehensive assessment of gray and white matter volumes and their relationship to outcome and severity in schizophrenia. *NeuroImage* 37, 449–462. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.04.070
- Moore, R., Blackwood, N., Corcoran, R., Rowse, G., Kinderman, P., Bentall, R., Howard, R., 2006. Misunderstanding the intentions of others: an exploratory study of the cognitive etiology of persecutory delusions in very late-onset schizophrenia-like psychosis. *Am. J. Geriatr. Psychiatry Off. J. Am. Assoc. Geriatr. Psychiatry* 14, 410–418. doi:10.1097/01.JGP.0000200604.47367.38

- Morice, R., Delahunty, A., 1996. Frontal/executive impairments in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 22, 125–137.
- Morris, R.G., Rushe, T., Woodruffe, P.W., Murray, R.M., 1995. Problem solving in schizophrenia: a specific deficit in planning ability. *Schizophr. Res.* 14, 235–246.
- Mosteller, F., Colditz, G.A., 1996. Understanding research synthesis (meta-analysis). *Annu. Rev. Public Health* 17, 1–23. doi:10.1146/annurev.pu.17.050196.000245
- Murray, R.M., Lewis, S.W., 1987. Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *Br Med J Clin Res Ed* 295, 681–2.
- Naber, D., Kollack-Walker, S., Chen, J., Stauffer, V.L., Kinon, B.J., Case, M., Ascher-Svanum, H., Kapur, S., Kane, J.M., 2013. Predicting a “combined treatment outcome” in chronic schizophrenia: the role of demographics, symptomatology, functioning and subjective well-being. *Pharmacopsychiatry* 46, 114–119. doi:10.1055/s-0032-1331703
- Narvaez, J.M., Twamley, E.W., McKibbin, C.L., Heaton, R.K., Patterson, T.L., 2008. Subjective and objective quality of life in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 98, 201–208. doi:10.1016/j.schres.2007.09.001
- Nejad, A.B., Madsen, K.H., Ebdrup, B.H., Siebner, H.R., Rasmussen, H., Aggernaes, B., Glenthøj, B.Y., Baaré, W.F.C., 2013. Neural markers of negative symptom outcomes in distributed working memory brain activity of antipsychotic-naïve schizophrenia patients. *Int. J. Neuropsychopharmacol. Off. Sci. J. Coll. Int. Neuropsychopharmacol. CINP* 16, 1195–1204. doi:10.1017/S1461145712001253
- Nekovarova, T., Fajnerova, I., Horacek, J., Spaniel, F., 2014. Bridging disparate symptoms of schizophrenia: a triple network dysfunction theory. *Front. Behav. Neurosci.* 8. doi:10.3389/fnbeh.2014.00171
- Niendam, T.A., Bearden, C.E., Rosso, I.M., Sanchez, L.E., Hadley, T., Nuechterlein, K.H., Cannon, T.D., 2003. A prospective study of childhood neurocognitive functioning in schizophrenic patients and their siblings. *Am. J. Psychiatry* 160, 2060–2062.
- Nieto, R., Kukuljan, M., Silva, H., 2013. BDNF and schizophrenia: from neurodevelopment to neuronal plasticity, learning, and memory. *Front. Psychiatry* 4, 45. doi:10.3389/fpsy.2013.00045
- Nieuwenstein, M.R., Aleman, A., de Haan, E.H., 2001. Relationship between symptom dimensions and neurocognitive functioning in schizophrenia: a meta-analysis of WCST and CPT studies. *Wisconsin Card Sorting Test. Continuous Performance Test. J. Psychiatr. Res.* 35, 119–125.
- Nuechterlein, K.H., Dawson, M.E., 1984. Information processing and attentional functioning in the developmental course of schizophrenic disorders. *Schizophr. Bull.* 10, 160–203.
- Olausson, H., Lamarre, Y., Backlund, H., Morin, C., Wallin, B.G., Starck, G., Ekholm, S., Strigo, I., Worsley, K., Vallbo, A.B., Bushnell, M.C., 2002. Unmyelinated tactile afferents signal touch and project to insular cortex. *Nat. Neurosci.* 5, 900–904. doi:10.1038/nn896

- Olney, J.W., Newcomer, J.W., Farber, N.B., 1999. NMDA receptor hypofunction model of schizophrenia. *J Psychiatr Res* 33, 523–33.
- Palaniyappan, L., Radaideh, A. Al-, Mougín, O., Gowland, P., Liddle, P.F., 2013a. Combined white matter imaging suggests myelination defects in visual processing regions in schizophrenia. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* 38, 1808–1815. doi:10.1038/npp.2013.80
- Palaniyappan, L., Simmonite, M., White, T.P., Liddle, E.B., Liddle, P.F., 2013b. Neural Primacy of the Salience Processing System in Schizophrenia. *Neuron* 79, 814–828. doi:10.1016/j.neuron.2013.06.027
- Palmer, B.W., Heaton, R.K., Gladsjo, J.A., Evans, J.D., Patterson, T.L., Golshan, S., Jeste, D.V., 2002. Heterogeneity in functional status among older outpatients with schizophrenia: employment history, living situation, and driving. *Schizophr. Res.* 55, 205–215.
- Palmer, B.W., Jeste, D.V., 2006. Relationship of individual cognitive abilities to specific components of decisional capacity among middle-aged and older patients with schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 32, 98–106. doi:10.1093/schbul/sbj002
- Parellada, E., Catafau, A.M., Bernardo, M., Lomeña, F., Catarineu, S., González-Monclús, E., 1998. The resting and activation issue of hypofrontality: a single photon emission computed tomography study in neuroleptic-naive and neuroleptic-free schizophrenic female patients. *Biol. Psychiatry* 44, 787–790.
- Park, I.H., Ku, J., Lee, H., Kim, S.Y., Kim, S.I., Yoon, K.J., Kim, J.-J., 2011. Disrupted theory of mind network processing in response to idea of reference evocation in schizophrenia. *Acta Psychiatr. Scand.* 123, 43–54. doi:10.1111/j.1600-0447.2010.01597.x
- Park, S., Gooding, D.C., 2014. WORKING MEMORY IMPAIRMENT AS AN ENDOPHENOTYPIC MARKER OF A SCHIZOPHRENIA DIATHESIS. *Schizophr. Res. Cogn.* 1, 127–136. doi:10.1016/j.scog.2014.09.005
- Paulus, M.P., Frank, L., Brown, G.G., Braff, D.L., 2003. Schizophrenia subjects show intact success-related neural activation but impaired uncertainty processing during decision-making. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* 28, 795–806. doi:10.1038/sj.npp.1300108
- Paulus, M.P., Hozack, N.E., Zauscher, B.E., Frank, L., Brown, G.G., McDowell, J., Braff, D.L., 2002. Parietal dysfunction is associated with increased outcome-related decision-making in schizophrenia patients. *Biol. Psychiatry* 51, 995–1004.
- Pedersen, M.G., Stevens, H., Pedersen, C.B., Norgaard-Pedersen, B., Mortensen, P.B., 2011. Toxoplasma infection and later development of schizophrenia in mothers. *Am J Psychiatry* 168, 814–21.
- 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. *Am. J. Psychiatry* 158, 1105–1113.

- Pinkham, A.E., 2014. Social cognition in schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry* 75 Suppl 2, 14–19. doi:10.4088/JCP.13065su1.04
- Piskulic, D., Olver, J.S., Norman, T.R., Maruff, P., 2007. Behavioural studies of spatial working memory dysfunction in schizophrenia: a quantitative literature review. *Psychiatry Res.* 150, 111–121. doi:10.1016/j.psychres.2006.03.018
- Poo, M.M., 2001. Neurotrophins as synaptic modulators. *Nat. Rev. Neurosci.* 2, 24–32. doi:10.1038/35049004
- Price, G., Cercignani, M., Chu, E.M., Barnes, T.R.E., Barker, G.J., Joyce, E.M., Ron, M.A., 2010. Brain pathology in first-episode psychosis: magnetization transfer imaging provides additional information to MRI measurements of volume loss. *NeuroImage* 49, 185–192. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.07.037
- Priebe, S., Reininghaus, U., McCabe, R., Burns, T., Eklund, M., Hansson, L., Junghan, U., Kallert, T., van Nieuwenhuizen, C., Ruggeri, M., Slade, M., Wang, D., 2010. Factors influencing subjective quality of life in patients with schizophrenia and other mental disorders: a pooled analysis. *Schizophr. Res.* 121, 251–258. doi:10.1016/j.schres.2009.12.020
- Puri, B.K., Lekh, S.K., Nijran, K.S., Bagary, M.S., Richardson, A.J., 2001. SPECT neuroimaging in schizophrenia with religious delusions. *Int. J. Psychophysiol. Off. J. Int. Organ. Psychophysiol.* 40, 143–148.
- Qiu, L., Tian, L., Pan, C., Zhu, R., Liu, Q., Yan, J., Zhao, Q., Yuan, H., Han, Y., Yue, W., Yan, H., Zhang, D., 2011. Neuroanatomical circuitry associated with exploratory eye movement in schizophrenia: a voxel-based morphometric study. *PloS One* 6, e25805. doi:10.1371/journal.pone.0025805
- Ragland, J.D., Blumenfeld, R.S., Ramsay, I.S., Yonelinas, A., Yoon, J., Solomon, M., Carter, C.S., Ranganath, C., 2012. Neural correlates of relational and item-specific encoding during working and long-term memory in schizophrenia. *NeuroImage* 59, 1719–1726. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.08.055
- Ragland, J.D., Laird, A.R., Ranganath, C., Blumenfeld, R.S., Gonzales, S.M., Glahn, D.C., 2009. Prefrontal activation deficits during episodic memory in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 166, 863–874. doi:10.1176/appi.ajp.2009.08091307
- Rajji, T.K., Mulsant, B.H., 2008. Nature and course of cognitive function in late-life schizophrenia: a systematic review. *Schizophr. Res.* 102, 122–140. doi:10.1016/j.schres.2008.03.015
- Ranjeva, J.-P., Audoin, B., Au Duong, M.V., Duong, M.V.A., Ibarrola, D., Confort-Gouny, S., Malikova, I., Soulier, E., Viout, P., Ali-Chérif, A., Pelletier, J., Cozzzone, P., 2005. Local tissue damage assessed with statistical mapping analysis of brain magnetization transfer ratio: relationship with functional status of patients in the earliest stage of multiple sclerosis. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 26, 119–127.
- Rapoport, J.L., Addington, A.M., Frangou, S., Psych, M.R., 2005. The neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2005. *Mol Psychiatry* 10, 434–49.

- Ritsner, M., 2007. The Distress/Protection Vulnerability Model of Quality of Life Impairment Syndrome, in: Ritsner, M., Awad, A.G. (Eds.), *Quality of Life Impairment in Schizophrenia, Mood and Anxiety Disorders*. Springer Netherlands, pp. 3–19.
- Ritter, L.M., Meador-Woodruff, J.H., Dalack, G.W., 2004. Neurocognitive measures of prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 68, 65–73. doi:10.1016/S0920-9964(03)00086-0
- Riutort, M., Cuervo, C., Danion, J.-M., Peretti, C.S., Salamé, P., 2003. Reduced levels of specific autobiographical memories in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 117, 35–45.
- Robinson, D., Woerner, M.G., Alvir, J.M., Bilder, R., Goldman, R., Geisler, S., Koreen, A., Sheitman, B., Chakos, M., Mayerhoff, D., Lieberman, J.A., 1999. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 56, 241–247.
- Roper, S.N., Lévesque, M.F., Sutherling, W.W., Engel, J., 1993. Surgical treatment of partial epilepsy arising from the insular cortex. Report of two cases. *J. Neurosurg.* 79, 266–269. doi:10.3171/jns.1993.79.2.0266
- Rostami, E., Krueger, F., Zoubak, S., Dal Monte, O., Raymont, V., Pardini, M., Hodgkinson, C.A., Goldman, D., Risling, M., Grafman, J., 2011. BDNF polymorphism predicts general intelligence after penetrating traumatic brain injury. *PloS One* 6, e27389. doi:10.1371/journal.pone.0027389
- Rosvold, H.E., Mirsky, A.F., Sarason, I., Bransome Jr, E.D., Beck, L.H., 1956. A continuous performance test of brain damage. *J. Consult. Psychol.* 20, 343.
- Rottschy, C., Langner, R., Dogan, I., Reetz, K., Laird, A.R., Schulz, J.B., Fox, P.T., Eickhoff, S.B., 2012. Modelling neural correlates of working memory: a coordinate-based meta-analysis. *NeuroImage* 60, 830–846. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.11.050
- Rowe, J.B., Stephan, K.E., Friston, K., Frackowiak, R.S.J., Passingham, R.E., 2005. The prefrontal cortex shows context-specific changes in effective connectivity to motor or visual cortex during the selection of action or colour. *Cereb. Cortex N. Y. N* 1991 15, 85–95. doi:10.1093/cercor/bhh111
- Rund, B.R., 1998. A review of longitudinal studies of cognitive functions in schizophrenia patients. *Schizophr. Bull.* 24, 425–435.
- Rund, B.R., Landrø, N.I., Orbeck, A.L., 1997. Stability in cognitive dysfunctions in schizophrenic patients. *Psychiatry Res.* 69, 131–141.
- Rybakowski, J.K., Borkowska, A., Skibinska, M., Szczepankiewicz, A., Kapelski, P., Leszczynska-Rodziewicz, A., Czerski, P.M., Hauser, J., 2006. Prefrontal cognition in schizophrenia and bipolar illness in relation to Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 60, 70–76. doi:10.1111/j.1440-1819.2006.01462.x
- Sabri, O., Erkwow, R., Schreckenberger, M., Cremerius, U., Schulz, G., Dickmann, C., Kaiser, H.J., Steinmeyer, E.M., Sass, H., Buell, U., 1997. Regional cerebral blood flow and

- negative/positive symptoms in 24 drug-naive schizophrenics. *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* 38, 181–188.
- Sachdev, P., Brodaty, H., Rose, N., Haindl, W., 1997. Regional cerebral blood flow in late-onset schizophrenia: a SPECT study using 99mTc-HMPAO. *Schizophr. Res.* 27, 105–117.
- Sala-Llonch, R., Arenaza-Urquijo, E.M., Valls-Pedret, C., Vidal-Piñeiro, D., Bargalló, N., Junqué, C., Bartrés-Faz, D., 2012. Dynamic functional reorganizations and relationship with working memory performance in healthy aging. *Front. Hum. Neurosci.* 6, 152. doi:10.3389/fnhum.2012.00152
- Salamé, P., Danion, J.M., Peretti, S., Cuervo, C., 1998. The state of functioning of working memory in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 30, 11–29.
- Salum, G.A., Polanczyk, G.V., Miguel, E.C., Rohde, L.A., 2010. Effects of childhood development on late-life mental disorders. *Curr Opin Psychiatry* 23, 498–503.
- Sánchez, P., Ojeda, N., Peña, J., Elizagárate, E., Yoller, A.B., Gutiérrez, M., Ezcurra, J., 2009. Predictors of longitudinal changes in schizophrenia: the role of processing speed. *J. Clin. Psychiatry* 70, 888–896. doi:10.4088/JCP.08m04294
- Saoud, M., Amato, T. d', 2006. La schizophrénie de l'adulte: des causes aux traitements. (DEPRECIATED).
- Savla, G.N., Vella, L., Armstrong, C.C., Penn, D.L., Twamley, E.W., 2013. Deficits in domains of social cognition in schizophrenia: a meta-analysis of the empirical evidence. *Schizophr. Bull.* 39, 979–992. doi:10.1093/schbul/sbs080
- Saxe, R., 2006. Uniquely human social cognition. *Curr. Opin. Neurobiol.* 16, 235–239. doi:10.1016/j.conb.2006.03.001
- Saxe, R., Kanwisher, N., 2003. People thinking about thinking people. The role of the temporo-parietal junction in “theory of mind.” *NeuroImage* 19, 1835–1842.
- Saykin, A.J., Shtasel, D.L., Gur, R.E., Kester, D.B., Mozley, L.H., Stafiniak, P., Gur, R.C., 1994. Neuropsychological deficits in neuroleptic naive patients with first-episode schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 51, 124–131.
- Schaefer, J., Giangrande, E., Weinberger, D.R., Dickinson, D., 2013. The global cognitive impairment in schizophrenia: consistent over decades and around the world. *Schizophr. Res.* 150, 42–50. doi:10.1016/j.schres.2013.07.009
- Schennach-Wolff, R., Jäger, M., Obermeier, M., Schmauss, M., Laux, G., Pfeiffer, H., Naber, D., Schmidt, L.G., Gaebel, W., Klosterkötter, J., Heuser, I., Kühn, K.-U., Lemke, M.R., Rüther, E., Klingberg, S., Gastpar, M., Seemüller, F., Möller, H.-J., Riedel, M., 2010. Quality of life and subjective well-being in schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders: valid predictors of symptomatic response and remission? *World J. Biol. Psychiatry Off. J. World Fed. Soc. Biol. Psychiatry* 11, 729–738. doi:10.3109/15622971003690289

- Schneider, F., Gur, R.C., Koch, K., Backes, V., Amunts, K., Shah, N.J., Bilker, W., Gur, R.E., Habel, U., 2006. Impairment in the specificity of emotion processing in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 163, 442–447. doi:10.1176/appi.ajp.163.3.442
- Schneider, M., Debbané, M., Lagioia, A., Salomon, R., Argembeau, A. d', Eliez, S., 2012. Comparing the neural bases of self-referential processing in typically developing and 22q11.2 adolescents. *Dev. Cogn. Neurosci.* 2, 277–289. doi:10.1016/j.dcn.2011.12.004
- Schultz, J., Imamizu, H., Kawato, M., Frith, C.D., 2004. Activation of the human superior temporal gyrus during observation of goal attribution by intentional objects. *J. Cogn. Neurosci.* 16, 1695–1705. doi:10.1162/0898929042947874
- Seidman, L.J., Giuliano, A.J., Meyer, E.C., Addington, J., Cadenhead, K.S., Cannon, T.D., McGlashan, T.H., Perkins, D.O., Tsuang, M.T., Walker, E.F., Woods, S.W., Bearden, C.E., Christensen, B.K., Hawkins, K., Heaton, R., Keefe, R.S.E., Heinssen, R., Cornblatt, B.A., North American Prodrome Longitudinal Study (NAPLS) Group, 2010. Neuropsychology of the prodrome to psychosis in the NAPLS consortium: relationship to family history and conversion to psychosis. *Arch. Gen. Psychiatry* 67, 578–588. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2010.66
- Sepede, G., Spano, M.C., Lorusso, M., De Berardis, D., Salerno, R.M., Di Giannantonio, M., Gambi, F., 2014. Sustained attention in psychosis: Neuroimaging findings. *World J. Radiol.* 6, 261–273. doi:10.4329/wjr.v6.i6.261
- Shallice, T., 1982. Specific impairments of planning. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 298, 199–209.
- Shamay-Tsoory, S.G., Aharon-Peretz, J., Levkovitz, Y., 2007a. The neuroanatomical basis of affective mentalizing in schizophrenia: comparison of patients with schizophrenia and patients with localized prefrontal lesions. *Schizophr. Res.* 90, 274–283. doi:10.1016/j.schres.2006.09.020
- Shamay-Tsoory, S.G., Shur, S., Harari, H., Levkovitz, Y., 2007b. Neurocognitive basis of impaired empathy in schizophrenia. *Neuropsychology* 21, 431–438. doi:10.1037/0894-4105.21.4.431
- Sheffield, J.M., Gold, J.M., Strauss, M.E., Carter, C.S., MacDonald, A.W., Ragland, J.D., Silverstein, S.M., Barch, D.M., 2014. Common and specific cognitive deficits in schizophrenia: relationships to function. *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.* 14, 161–174. doi:10.3758/s13415-013-0211-5
- Shurman, B., Horan, W.P., Nuechterlein, K.H., 2005. Schizophrenia patients demonstrate a distinctive pattern of decision-making impairment on the Iowa Gambling Task. *Schizophr. Res.* 72, 215–224. doi:10.1016/j.schres.2004.03.020
- Sidlauskaite, J., Wiersema, J.R., Roeyers, H., Krebs, R.M., Vassena, E., Fias, W., Brass, M., Achten, E., Sonuga-Barke, E., 2014. Anticipatory processes in brain state switching - evidence from a novel cued-switching task implicating default mode and salience networks. *NeuroImage* 98, 359–365. doi:10.1016/j.neuroimage.2014.05.010

- Siironen, J., Juvela, S., Kanarek, K., Vilkkii, J., Hernesniemi, J., Lappalainen, J., 2007. The Met allele of the BDNF Val66Met polymorphism predicts poor outcome among survivors of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke J. Cereb. Circ.* 38, 2858–2860. doi:10.1161/STROKEAHA.107.485441
- Silver, H., Feldman, P., Bilker, W., Gur, R.C., 2003. Working memory deficit as a core neuropsychological dysfunction in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 160, 1809–1816.
- Solms, M., Turnbull, O., 2002. *The brain and the inner world: An introduction to the neuroscience of subjective experience.* Karnac Books.
- Sota, T.L., Heinrichs, R.W., 2004. Demographic, clinical, and neurocognitive predictors of quality of life in schizophrenia patients receiving conventional neuroleptics. *Compr. Psychiatry* 45, 415–421. doi:10.1016/j.comppsy.2004.06.010
- Sprong, M., Schothorst, P., Vos, E., Hox, J., van Engeland, H., 2007. Theory of mind in schizophrenia: meta-analysis. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 191, 5–13. doi:10.1192/bjp.bp.107.035899
- Sridharan, D., Levitin, D.J., Menon, V., 2008. 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.* 105, 12569–12574. doi:10.1073/pnas.0800005105
- Strassnig, M.T., Raykov, T., O’Gorman, C., Bowie, C.R., Sabbag, S., Durand, D., Patterson, T.L., Pinkham, A., Penn, D.L., Harvey, P.D., 2015. Determinants of different aspects of everyday outcome in schizophrenia: The roles of negative symptoms, cognition, and functional capacity. *Schizophr. Res.* doi:10.1016/j.schres.2015.03.033
- Strata, P., 2015. *The Emotional Cerebellum.* Cerebellum Lond. Engl. doi:10.1007/s12311-015-0649-9
- Stretton, J., Sidhu, M.K., Winston, G.P., Bartlett, P., McEvoy, A.W., Symms, M.R., Koepp, M.J., Thompson, P.J., Duncan, J.S., 2014. Working memory network plasticity after anterior temporal lobe resection: a longitudinal functional magnetic resonance imaging study. *Brain J. Neurol.* 137, 1439–1453. doi:10.1093/brain/awu061
- Stroop, J.R., 1935. Studies of interference in serial verbal reactions. *J. Exp. Psychol.* 18, 643.
- Styner, M., Lieberman, J.A., McClure, R.K., Weinberger, D.R., Jones, D.W., Gerig, G., 2005. Morphometric analysis of lateral ventricles in schizophrenia and healthy controls regarding genetic and disease-specific factors. *Proc Natl Acad Sci U A* 102, 4872–7.
- Sugranyes, G., Kyriakopoulos, M., Corrigall, R., Taylor, E., Frangou, S., 2011. Autism spectrum disorders and schizophrenia: meta-analysis of the neural correlates of social cognition. *PloS One* 6, e25322. doi:10.1371/journal.pone.0025322
- Sullivan, P.F., Kendler, K.S., Neale, M.C., 2003. Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Arch Gen Psychiatry* 60, 1187–92.
- Szöke, A., Schürhoff, F., Mathieu, F., Meary, A., Ionescu, S., Leboyer, M., 2005. Tests of executive functions in first-degree relatives of schizophrenic patients: a meta-analysis. *Psychol. Med.* 35, 771–782.

- Szöke, A., Trandafir, A., Dupont, M.-E., Méary, A., Schürhoff, F., Leboyer, M., 2008. Longitudinal studies of cognition in schizophrenia: meta-analysis. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 192, 248–257. doi:10.1192/bjp.bp.106.029009
- Talairach, J., Tournoux, P., 1998. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain, NY: Thieme Medical Publishers. ed. New-York.
- Tang, J., Liao, Y., Zhou, B., Tan, C., Liu, W., Wang, D., Liu, T., Hao, W., Tan, L., Chen, X., 2012. Decrease in temporal gyrus gray matter volume in first-episode, early onset schizophrenia: an MRI study. *PloS One* 7, e40247. doi:10.1371/journal.pone.0040247
- Tas, C., Brown, E., Cubukcuoglu, Z., Aydemir, O., Danaci, A.E., Brüne, M., 2013. Towards an integrative approach to understanding quality of life in schizophrenia: the role of neurocognition, social cognition, and psychopathology. *Compr. Psychiatry* 54, 262–268. doi:10.1016/j.comppsy.2012.08.001
- Thimm, M., Weidner, R., Fink, G.R., Sturm, W., 2012. Neural mechanisms underlying freedom to choose an object. *Hum. Brain Mapp.* 33, 2686–2693. doi:10.1002/hbm.21393
- T. Mueser, Deborah R. Becker, Rosem, K., 2001. Supported employment, job preferences, job tenure and satisfaction. *J Ment Health* 10, 411–417. doi:10.1080/09638230123337
- Tombaugh, T.N., 2004. Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. *Arch. Clin. Neuropsychol.* 19, 203–214.
- Toulopoulou, T., Rabe-Hesketh, S., King, H., Murray, R.M., Morris, R.G., 2003. Episodic memory in schizophrenic patients and their relatives. *Schizophr. Res.* 63, 261–271.
- Tsai, G., Passani, L.A., Slusher, B.S., Carter, R., Baer, L., Kleinman, J.E., Coyle, J.T., 1995. Abnormal excitatory neurotransmitter metabolism in schizophrenic brains. *Arch Gen Psychiatry* 52, 829–36.
- Tulving, E., 1987. Multiple memory systems and consciousness. *Hum. Neurobiol.* 6, 67–80.
- Urbach, M., Brunet-Gouet, E., Bazin, N., Hardy-Baylé, M.-C., Passerieux, C., 2013. Correlations of theory of mind deficits with clinical patterns and quality of life in schizophrenia. *Front. Psychiatry* 4, 30. doi:10.3389/fpsy.2013.00030
- van Os, J., Kenis, G., Rutten, B.P., 2010. The environment and schizophrenia. *Nature* 468, 203–12.
- Van Snellenberg, J.X., Torres, I.J., Thornton, A.E., 2006. Functional neuroimaging of working memory in schizophrenia: task performance as a moderating variable. *Neuropsychology* 20, 497–510. doi:10.1037/0894-4105.20.5.497
- Velligan, D.I., Bow-Thomas, C.C., Mahurin, R.K., Miller, A.L., Halgunseth, L.C., 2000. Do specific neurocognitive deficits predict specific domains of community function in schizophrenia? *J. Nerv. Ment. Dis.* 188, 518–524.
- Ventura, J., Subotnik, K.L., Gitlin, M.J., Gretchen-Doorly, D., Ered, A., Villa, K.F., Hellemann, G.S., Nuechterlein, K.H., 2015. Negative symptoms and functioning

- during the first year after a recent onset of schizophrenia and 8 years later. *Schizophr. Res.* 161, 407–413. doi:10.1016/j.schres.2014.10.043
- Vinogradov, S., Fisher, M., Holland, C., Shelly, W., Wolkowitz, O., Mellon, S.H., 2009. Is serum brain-derived neurotrophic factor a biomarker for cognitive enhancement in schizophrenia? *Biol. Psychiatry* 66, 549–553. doi:10.1016/j.biopsych.2009.02.017
- Vita, A., Barlati, S., Bellani, M., Brambilla, P., 2014. Cognitive remediation in schizophrenia: background, techniques, evidence of efficacy and perspectives. *Epidemiol. Psychiatr. Sci.* 23, 21–25. doi:10.1017/S2045796013000541
- Vita, A., Bressi, S., Perani, D., Invernizzi, G., Giobbio, G.M., Dieci, M., Garbarini, M., Del Sole, A., Fazio, F., 1995. High-resolution SPECT study of regional cerebral blood flow in drug-free and drug-naïve schizophrenic patients. *Am. J. Psychiatry* 152, 876–882.
- Völlm, B.A., Taylor, A.N.W., Richardson, P., Corcoran, R., Stirling, J., McKie, S., Deakin, J.F.W., Elliott, R., 2006. Neuronal correlates of theory of mind and empathy: a functional magnetic resonance imaging study in a nonverbal task. *NeuroImage* 29, 90–98. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.07.022
- Voruganti, L.P., Awad, A.G., Parker, G., Forrest, C., Usmani, Y., Fernando, M.L.D., Senthilal, S., 2007. Cognition, functioning and quality of life in schizophrenia treatment: results of a one-year randomized controlled trial of olanzapine and quetiapine. *Schizophr. Res.* 96, 146–155. doi:10.1016/j.schres.2007.08.002
- Wake, R., Miyaoka, T., Kawakami, K., Tsuchie, K., Inagaki, T., Horiguchi, J., Yamamoto, Y., Hayashi, T., Kitagaki, H., 2010. Characteristic brain hypoperfusion by 99mTc-ECD single photon emission computed tomography (SPECT) in patients with the first-episode schizophrenia. *Eur. Psychiatry J. Assoc. Eur. Psychiatr.* 25, 361–365. doi:10.1016/j.eurpsy.2009.12.005
- Walter, H., Vasic, N., Höse, A., Spitzer, M., Wolf, R.C., 2007. Working memory dysfunction in schizophrenia compared to healthy controls and patients with depression: evidence from event-related fMRI. *NeuroImage* 35, 1551–1561. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.01.041
- Walter, H., Wunderlich, A.P., Blankenhorn, M., Schäfer, S., Tomczak, R., Spitzer, M., Grön, G., 2003. No hypofrontality, but absence of prefrontal lateralization comparing verbal and spatial working memory in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 61, 175–184.
- Wassef, A., Baker, J., Kochan, L.D., 2003. GABA and schizophrenia: a review of basic science and clinical studies. *J Clin Psychopharmacol* 23, 601–40.
- Wassink, T.H., Nopoulos, P., Pietila, J., Crowe, R.R., Andreasen, N.C., 2003. NOTCH4 and the frontal lobe in schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 118B, 1–7.
- Wechsler, D., 2008. Wechsler adult intelligence scale–Fourth Edition (WAIS–IV). San Antonio TX NCS Pearson.

- Weinberger, D.R., 1987. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 44, 660–9.
- Weinberger, D.R., Wagner, R.L., Wyatt, R.J., 1983. Neuropathological studies of schizophrenia: a selective review. *Schizophr. Bull.* 9, 193–212.
- Westerhausen, R., Kompus, K., Hugdahl, K., 2011. Impaired cognitive inhibition in schizophrenia: a meta-analysis of the Stroop interference effect. *Schizophr. Res.* 133, 172–181. doi:10.1016/j.schres.2011.08.025
- Wexler, B.E., Stevens, A.A., Bowers, A.A., Sernyak, M.J., Goldman-Rakic, P.S., 1998. Word and tone working memory deficits in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 55, 1093–1096.
- White, L., Friedman, J.I., Bowie, C.R., Evers, M., Harvey, P.D., Parrella, M., Mihaila, E., Davis, K.L., 2006. Long-term outcomes in chronically hospitalized geriatric patients with schizophrenia: retrospective comparison of first generation and second generation antipsychotics. *Schizophr. Res.* 88, 127–134. doi:10.1016/j.schres.2006.06.038
- Whitford, T.J., Grieve, S.M., Farrow, T.F.D., Gomes, L., Brennan, J., Harris, A.W.F., Gordon, E., Williams, L.M., 2006. Progressive grey matter atrophy over the first 2-3 years of illness in first-episode schizophrenia: a tensor-based morphometry study. *NeuroImage* 32, 511–519. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.03.041
- Whyte, M.-C., McIntosh, A.M., Johnstone, E.C., Lawrie, S.M., 2005. Declarative memory in unaffected adult relatives of patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr. Res.* 78, 13–26. doi:10.1016/j.schres.2005.05.018
- Wolf, R.C., Vasic, N., Walter, H., 2006. [The concept of working memory in schizophrenia: current evidence and future perspectives]. *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* 74, 449–468. doi:10.1055/s-2005-915626
- Wood, S.J., Pantelis, C., Proffitt, T., Phillips, L.J., Stuart, G.W., Buchanan, J.A., Mahony, K., Brewer, W., Smith, D.J., McGorry, P.D., 2003. Spatial working memory ability is a marker of risk-for-psychosis. *Psychol. Med.* 33, 1239–1247.
- Woodward, N.D., Duffy, B., Karbasforoushan, H., 2014. Response selection impairment in schizophrenia transcends sensory and motor modalities. *Schizophr. Res.* 152, 446–449. doi:10.1016/j.schres.2013.11.038
- Woodward, N.D., Duffy, B., Karbasforoushan, H., 2013. Prefrontal cortex activity during response selection predicts processing speed impairment in schizophrenia. *J. Int. Neuropsychol. Soc. JINS* 19, 782–791. doi:10.1017/S1355617713000532
- Woodward, N.D., Purdon, S.E., Meltzer, H.Y., Zald, D.H., 2005. A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia. *Int. J. Neuropsychopharmacol. Off. Sci. J. Coll. Int. Neuropsychopharmacol. CINP* 8, 457–472. doi:10.1017/S146114570500516X
- World Health Organization (Ed.), 1949. World Health Organization constitution adopted by the United States of America and other governments, opened for signature at New

York July 22, 1946, entered into force April 7, 1948, Department of State, Publication 3318. Gov. Pr. Off., Washington.

- Wright, I.C., Ellison, Z.R., Sharma, T., Friston, K.J., Murray, R.M., McGuire, P.K., 1999. Mapping of grey matter changes in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 35, 1–14.
- Xiang, Y.-T., Weng, Y.-Z., Leung, C.-M., Tang, W.-K., Ungvari, G.S., 2007. Impact of sociodemographic and clinical factors on subjective quality of life in schizophrenia patients in Beijing, China. *J. Nerv. Ment. Dis.* 195, 853–856. doi:10.1097/NMD.0b013e3181568347
- Xu, M.Q., Sun, W.S., Liu, B.X., Feng, G.Y., Yu, L., Yang, L., He, G., Sham, P., Susser, E., St Clair, D., He, L., 2009. Prenatal malnutrition and adult schizophrenia: further evidence from the 1959-1961 Chinese famine. *Schizophr Bull* 35, 568–76.
- Zaehle, T., Becke, A., Naue, N., Machts, J., Abdulla, S., Petri, S., Kollewe, K., Dengler, R., Heinze, H.-J., Vielhaber, S., Müller, N.G., 2013. Working memory in ALS patients: preserved performance but marked changes in underlying neuronal networks. *PloS One* 8, e71973. doi:10.1371/journal.pone.0071973
- Zammit, S., Lewis, G., Rasbash, J., Dalman, C., Gustafsson, J.E., Allebeck, P., 2010. Individuals, schools, and neighborhood: a multilevel longitudinal study of variation in incidence of psychotic disorders. *Arch Gen Psychiatry* 67, 914–22.
- Zhang, X.Y., Chen, D.C., Xiu, M.H., Haile, C.N., Luo, X., Xu, K., Zhang, H.P., Zuo, L., Zhang, Z., Zhang, X., Kosten, T.A., Kosten, T.R., 2012. Cognitive and serum BDNF correlates of BDNF Val66Met gene polymorphism in patients with schizophrenia and normal controls. *Hum. Genet.* 131, 1187–1195. doi:10.1007/s00439-012-1150-x
- Zissi, A., Barry, M.M., Cochrane, R., 1998. A mediational model of quality of life for individuals with severe mental health problems. *Psychol. Med.* 28, 1221–1230.