

původní práce

Existují rozdíly v tloušťce a ploše neokortexu mezi pacienty po první epizodě schizofrenie a zdravými kontrolami?

Are there differences of cortical thickness or surface area between subjects after the first episode of schizophrenia and healthy controls?

Ondřej Slezák^{1,2}, Antonín Škoch^{3,4}, Jan Žížka⁵, David Bayer⁶, Filip Španiel⁴, Jaroslav Tintěra^{3,4}, Jiří Vaňásek^{1,2}, Pavel Eliáš^{1,2}, Pavel Ryška^{1,2}

¹Radiologická klinika LF UK, Hradec Králové, 500 38

²Radiologická klinika FN, Hradec Králové

³Základna radiodiagnostiky a intervenční radiologie IKEM, Praha

⁴Národní ústav duševního zdraví, Klecany

⁵Department of Radiology, University Hospital of Umeå, Daniel Naezéns väg, Sweden

⁶Psychiatrická klinika FN, Hradec Králové

Hlavní stanovisko práce

Prospektivní studie nepotvrdila změny v tloušťce a ploše neokortexu při první epizodě schizofrenie.

SOUHRN

Slezák O, Škoch A, Žížka J, Bayer D, Španiel F, Tintěra J, Vaňásek J, Eliáš P, Ryška P. Existují rozdíly v tloušťce a ploše neokortexu mezi pacienty po první epizodě schizofrenie a zdravými kontrolami?

Cíl: Ověřit, zda je u pacientů v časném stadiu onemocnění schizofrenií přítomna redukce tloušťky a/nebo plochy neokortexu.

Metodika: V prospektivní studii byla pomocí magnetické rezonance zkoumána tloušťka a plocha neokortexu souboru nemocných po první epizodě schizofrenie (n = 15) a kontrolního souboru zdravých jedinců (n = 19). Probandi byli vyšetřeni na 3 T MR tomografu s využitím 64kanálové hlavové cívk. Surface-based morfometrie byla provedena na 3D T1- a T2-vážených obrazech softwarovým balíkem Freesurfer (verze 7.1.0).

Výsledky: Nebyly nalezeny statisticky významné clusterové změny tloušťky neokortexu ani jeho plochy mezi oběma testovanými skupinami.

Závěr: V rozporu s výsledky jiných autorů včetně rozsáhlých multicentrických studií nebyly nalezeny statisticky významné změny tloušťky a plochy neokortexu u nemocných v klinicky nejranějších stádiích schizofrenie.

Major statement

This prospective study has not confirmed abnormalities of cerebral cortical thickness and area during the first episode of schizophrenia.

SUMMARY

Slezák O, Škoch A, Žížka J, Bayer D, Španiel F, Tintěra J, Vaňásek J, Eliáš P, Ryška P. Are there differences of cortical thickness or surface area between subjects after the first episode of schizophrenia and healthy controls?

Purpose: To assess cerebral cortical thickness and area changes in the earliest stage of schizophrenia.

Methods: Magnetic resonance was used to prospectively compare cerebral cortex thickness and surface area between subjects after the first episode of schizophrenia (n = 15) and healthy controls (n = 19). The subjects were examined on a 3 Tesla MRI system equipped with a 64-channel head coil. Surface-based morphometry was performed on 3D T1- and T2-weighted data by using Freesurfer software package (ver. 7.1.0).

Results: No statistically significant different clusters of cerebral cortical surface / thickness were found between both groups of subjects.

Conclusion: Contrary to the observations published by other authors including large multicentric studies, no statistically significant differences in cerebral cortical thickness

Přijato: 15. 12. 2020

Korespondenční adresa:

MUDr. Ondřej Slezák
Radiologická klinika LF UK
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
e-mail: ondrej.slezak@fnhk.cz

Konflikt zájmů: žádný.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNHK, 00179906)
a projektem číslo LO1611 za finanční podpory
MŠMT v rámci programu NPU I.

Klíčová slova: magnetická rezonance, plocha kortexu, první epizoda schizofrenie, surface-based morfometrie, tloušťka kortexu.

or area were found in the earliest stage of schizophrenia.

Key words: first episode of schizophrenia, cortical area, cortical thickness, magnetic resonance, surface-based morphometry.

ÚVOD

Surface-based morfometrie (1) je metoda umožňující vysoce přesné měření vlastností kortexu mozkových hemisfér. Pomocí pokročilé počítačové analýzy jsou z morfologických 3D MR obrazů stanoveny detailní 3D modely povrchu rozhraní šedé a bílé hmoty mozkové a piálního povrchu. Metoda využívá komplexní informace o intenzitě a prostorové kontinuitě z 3D T1 a případně i 3D T2/FLAIR obrazů a umožňuje stanovení řady morfologických parametrů. Především je to tloušťka kortexu, která je dána nejkratší vzdáleností obou povrchů v daném místě. Použití této metody umožňuje nalezení submilimetrových rozdílů mezi testovanými subjekty. Dalšími parametry jsou plocha kortexu, objem šedé hmoty mozkové, lokální gyrifikační index atd. Metoda byla verifikována při porovnání s histopatologickými preparáty (2) a s manuálním měřením (3, 4). Vykazuje rovněž dobrou spolehlivost při použití dat z různých skenerů (5, 6).

U schizofrenie (SZ) byly popsány rozsáhlé oblasti poklesu tloušťky a plochy kortexu (7), nicméně charakter a lokalizace těchto změn se v rámci různých studií liší. Naše prospektivní studie se zabývá multimodalitním zobrazováním změn mozku u nemocných po první epizodě onemocnění. Cílem této práce je ověřit, zda jsou změny neokortexu (ve srovnání se zdravými probandy) přítomny u našeho souboru pacientů již po první klinické manifestaci onemocnění.

METODIKA

Soubor pacientů a kontrolní soubor

Zkoumaný soubor primárně zahrnoval 23 osob po první epizodě schizofrenie

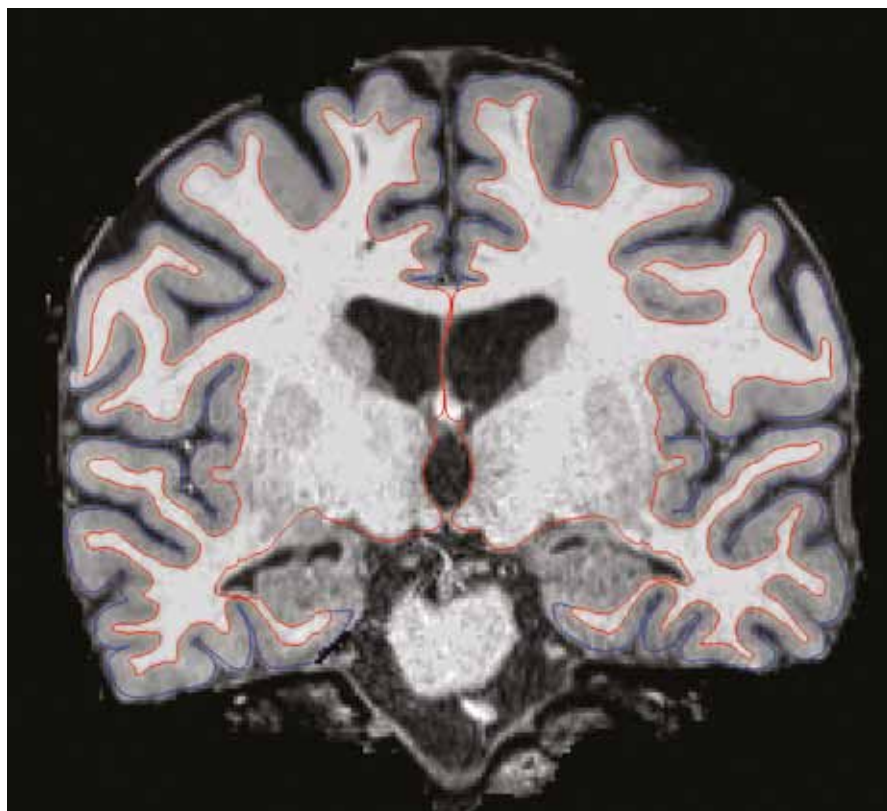
(FESZ – first episode of schizophrenia) a 23 osob v kontrolní skupině (HC – healthy controls). Pro část souboru (FESZ, $n = 8$; HC, $n = 4$) nebyla získána kompletní data a nebylo je z technických důvodů možné do analýzy zařadit. Surface-based analýzou bylo tedy zpracováno 15 nemocných s FESZ a 19 zdravých probandů (HC).

Pacienti zařazení do studie byli vyhledávání ve spolupráci s Psychiatrickou klinikou LF a FN Hradec Králové. Inkluzní kritéria byla stanovena na osoby s diagnózou první epizody SZ či akutní polymorfní psychotické ataky s trváním onemocnění do 45 dnů. Toxická etiologie psychózy byla vyloučena. Všichni pacienti byli v době vyšetření léčeni psychofarmaky nejvýše 45 dnů. Průměrný věk pacientů v souboru byl v době vyšetření 26,5 let. Soubor zahrnoval osm mužů a sedm žen ve věkovém rozpětí 17–47 let, medián věku 25 let.

Kontrolní soubor 19 osob (HC) obsahoval jedenáct mužů a osm žen. Jejich průměrný věk činil v době vyšetření 25,0 let v rozpětí od 21 do 32 let, medián věku 24 let. Probandi v kontrolní skupině neměli anamnézu psychiatrického onemocnění ani příbuzné 1. stupně s anamnézou SZ.

MR vyšetření

Všichni ze zařazených probandů byli vyšetřeni na 3 T MR tomografu Magnetom Skyra se 64kanálovou cívkou Head/Neck 64 (Siemens, Erlangen, Německo). Byla využita data z T1, tak z T2 vážených sekvencí. Pro T1 vážené obrazy byla použita 3D sekvence MP-RAGE (TR 2400 ms, TE 3,93 ms, velikost voxelu $0,7 \times 0,7 \times 0,7$ mm, flip angle 8° , fázové kódování AP, PAT faktor 2, sagitální orientace). T2 vážené obrazy byly získány pomocí 3D sekvence SPACE (TR 3200 ms, TE 565 ms, velikost voxelu $0,7 \times 0,7 \times 0,7$ mm, fázové kódování AP, PAT faktor 2, sagitální



1 Koronální řez na T1 vážených obrazech se znázorněním povrchu bílé hmoty mozkové (červeně) a šedé hmoty mozkové (modře)

Coronal T1 weighted image with white matter surface (red) and grey matter (pial) surface (blue)

Tab. 1. Seznam nalezených clusterů pro hypotézu že tloušťka neokortexu je u zdravých osob vyšší než u schizofreniků po první epizodě onemocnění s regii dle Desikan-Killianyho atlasu. Statistická významnost (cluster wise probability, CWP) u žádného z clusterů nedosahuje $p < 0,05$.

Table 1. The list of Desikan-Killiany atlas regions with clusters found for the hypothesis that healthy controls cortical thickness is higher compared to patients after the first episode of schizophrenia. No clusters reached statistically significant cluster wise probability (CWP) $p < 0.05$.

Tloušťka kortexu pravé hemisféry, kontrast HC > FESZ

Oblast kortexu	Plocha (mm ²)	CWP
supramarginal	70,68	0,94567
rostral middle frontal	65,90	0,95586
precentral	54,64	0,97229
insula	53,03	0,97399
superiorfrontal	34,10	0,99189
superiorfrontal	33,17	0,99246
precuneus	24,31	0,99642
parahippocampal	15,31	0,99840
pars opercularis	11,67	0,99894

Plocha kortexu pravé hemisféry, kontrast HC > FESZ

Oblast kortexu	Plocha (mm ²)	CWP
superiorparietal	644,00	0,33875
inferiorparietal	185,32	0,80972
caudal middle frontal	100,99	0,91615
pericalcarine	53,24	0,96745
middle temporal	24,09	0,98664
lingual	0,81	0,99524

Tloušťka kortexu levé hemisféry, kontrast HC > FESZ

Oblast kortexu	Plocha (mm ²)	CWP
postcentral	117,93	0,79115
superiorfrontal	78,57	0,91671
caudal middle frontal	39,04	0,98555
lingual	32,18	0,99135
supramarginal	20,71	0,99625
precuneus	17,66	0,99719
superior frontal	17,46	0,99725

Plocha kortexu levé hemisféry, kontrast HC > FESZ

Oblast kortexu	Plocha (mm ²)	CWP
lingual	148,83	0,86939
pars opercularis	133,76	0,88737
cuneus	98,73	0,92785
pericalcarine	85,49	0,94105
precuneus	55,26	0,96853
lingual	40,49	0,97839
isthmus cingulate	29,83	0,98462
pericalcarine	16,41	0,99131
superiorparietal	7,25	0,99388

orientace). Pro obě sekvence bylo FOV stanoveno na 224 mm a byl vyšetřen celý objem mozku včetně struktur zadní jámy lebny.

Zpracování MR dat

Radiologem byla provedena vizuální kontrola dat, při které byly vyloučeny významné obrazové artefakty. Obrazová data byla zpracována pomocí softwarového balíku Freesurfer (verze 7.1.0) (8). Zde integrované automatizované kroky zahrnovaly normalizaci signálu T1 obrazů (9), prostorovou registraci na MNI305 atlas, odstranění okolních struktur (10) a segmentaci kortikálních a subkortikálních struktur mozku (11, 12). Následně software identifikoval povrch rozhraní šedé a bílé hmoty a rozhraní šedé hmoty kortexu a mozkomíšního moku (piální povrch) (13). Pro zpřesnění stanovení piálního povrchu byly využity T2 obrazy. Stanovené povrchy byly automaticky topologicky korigovány (14). Jejich mapy byly transformovány do sférického atlasu (15) a parcelovány s ohledem na jejich gyrální strukturu (16). Při zpracování dat bylo zachováno originální prostorové rozlišení T1 obrazů.

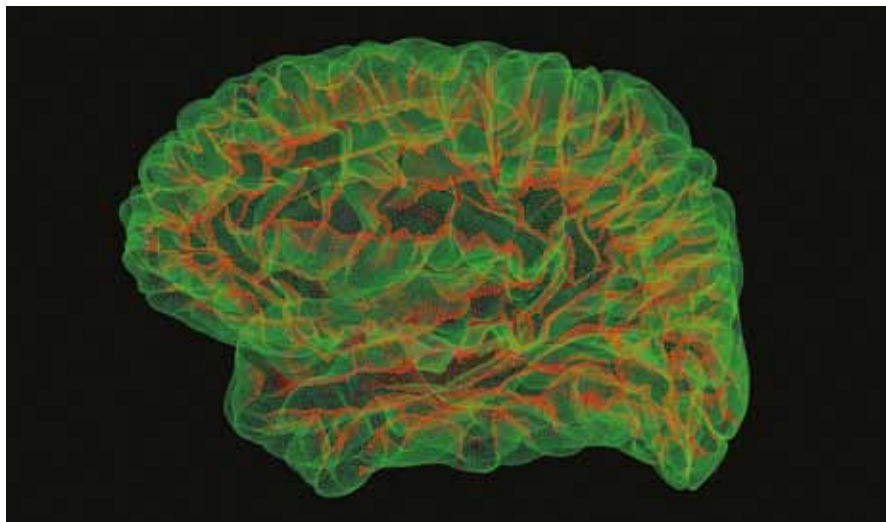
Stanovené povrchy byly podrobeny vizuální inspekci a korigovány dle instrukcí autorů softwaru. Výsledkem zpracování byly mapy tloušťky šedé hmoty mozkové a její plochy. Použitá metodika umožňuje analýzu celého rozsahu kortexu s výjimkou mozečku a mesiálních temporálních struktur (obr. 1 a 2).

Statistické zpracování dat při surface-based analýze

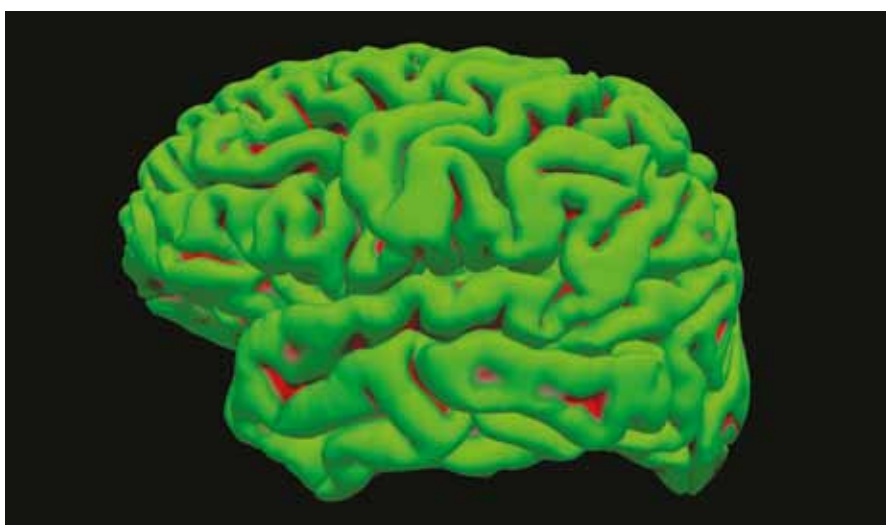
Pro oba typy map (mapy tloušťky kortexu a mapy plochy kortexu) bylo provedeno vyhlazení Gaussovým filtrem (10 mm FWHM – full width at half maximum). Statistická analýza byla provedena pomocí nástroje `mri_glmfit` integrovaného v balíku Freesurfer metodou obecného lineárního modelu se zohledněním vlivu věku. Pro mapy plochy kortexu byl navíc zohledněn intrakraniální objem.

Pro každou metriku proběhla analýza formou dvouvýběrového T-testu zvlášť pro každou hemisféru s použitím kontrastu HC > FESZ a FESZ > HC. Pro odhad rozdělení hodnoty testované statistiky při nulové hypotéze byla použita permutační metoda s 5000 permutacemi pro každý kontrast. Vertex-wise/cluster-forming prahování bylo stanoveno

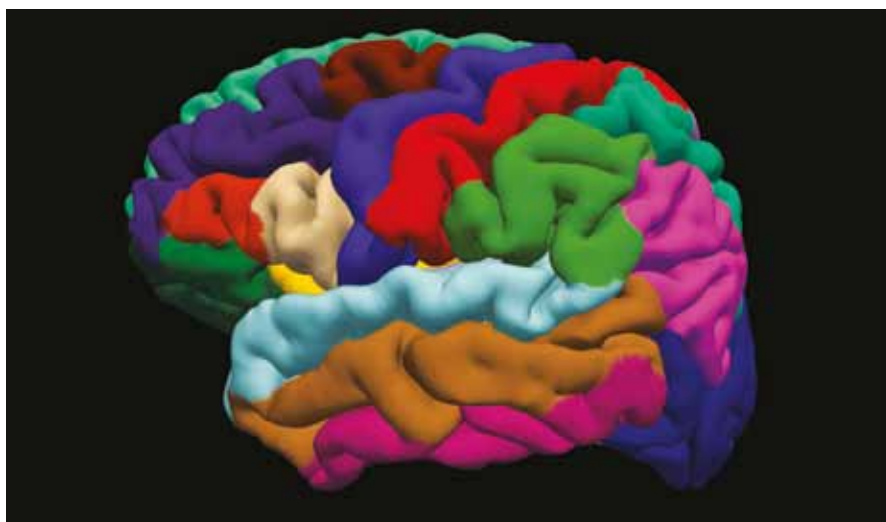
2a



2b



2c



2 Trojrozměrné znázornění povrchu šedé hmoty mozkové jako sítě trojúhelníků (a); jako hladkého 3D povrchu (b) a jako regií Desikan-Killianyho atlasu (c)

Images of 3D reconstruction of the grey matter surface as mesh of triangles (a); smooth surface (b) and as regions of the Desikan-Killiany atlas (c)

na $p < 0,01$. Za statisticky signifikantní byly podkládány clustery s cluster-wise probability (CWP) $p < 0,05$.

VÝSLEDKY

Pro oba sledované parametry (tloušťka kortexu a plocha kortexu) nebyly při surface-based analýze v rámci daného nastavení evaluačních parametrů nalezeny statisticky signifikantní clustery ($p < 0,05$) jak pro kontrast HC > FESZ, tak pro kontrast FESZ > HC. Seznam statisticky nevýznamných clusterů pro obě metriky je uveden v tabulce 1 a 2.

DISKUSE

Změny v objemu šedé hmoty mozkové byly opakovaně publikovány u nemocných se schizofrenií. Objem šedé hmoty mozkové je dán její tloušťkou a plochou. Bylo prokázáno, že oba tyto parametry jsou ovlivňovány separátními sadami genů a jsou na sobě geneticky nezávislé (17, 18). Je tedy vhodné studovat tyto parametry samostatně, zvláště pokud uvažujeme o potenciálním endofenotypu onemocnění.

Změny tloušťky kortexu byly prokázány jak u chronicky nemocných (19, 20), tak u osob po první epizodě onemocnění (21, 22), osob v riziku rozvoje SZ (22, 23) a u zdravých příbuzných pacientů se SZ (19, 24). Tyto změny jsou ve většině případů ve smyslu redukce tloušťky, nicméně vzácně jsou popisovány i oblasti zesílení kortexu oproti kontrolním skupinám (25), případně i negativní výsledky u některých vyšetřovaných skupin (26). Variabilita těchto zjištění je značná, nejvýznamnější redukce tloušťky kortexu je popisována ve frontálních a temporálních lalocích (27). Referujeme zjištění nejrozsáhlejší publikované multicentrické studie konsorcia ENIGMA (Enhancing Neuro Imaging Genetics Through Meta Analysis) zahrnující 4474 osob s diagnostikovanou schizofrenií a 5098 kontrolních probandů (7): Bylo nalezeno rozsáhlé snížení tloušťky cerebrálního kortexu bilaterálně ve všech regionech Desikan-Killianyho (DK) atlasu (28) s výjimkou bilaterálního pericalcarinního regia a hraničně významným poklesem v oblasti levého parahippocampálního gyru a levé pericalcarinní fisury. Při zohlednění individuální globální tloušťky

Tab. 2. Seznam nalezených clusterů pro hypotézu že tloušťka neokortexu schizofreniků je po první epizodě onemocnění vyšší než u zdravých osob regii dle Desikan-Killianyho atlasu. Statistická významnost (cluster wise probability, CWP) u žádného z clusterů nedosahuje $p < 0,05$.

Table 2. The list of Desikan-Killiany atlas regions with clusters found for the hypothesis that patients after the first episode of schizophrenia cortical thickness is higher compared to healthy controls. No clusters reached statistically significant cluster wise probability (CWP) $p < 0,05$.

Tloušťka kortexu pravé hemisféry, kontrast FESZ > HC

Oblast kortexu	Plocha (mm ²)	CWP
lingual	143,71	0,72960
inferior parietal	119,47	0,81818
inferior temporal	94,32	0,89359
superior parietal	73,38	0,94202
precuneus	37,85	0,98914
lateral orbitofrontal	35,42	0,99094
middle temporal	17,81	0,99825
temporal pole	12,84	0,99891

Plocha kortexu pravé hemisféry, kontrast FESZ > HC

Oblast kortexu	Plocha (mm ²)	CWP
supramarginal	96,95	0,91809
superior temporal	47,09	0,96944
fusiform	10,92	0,98976

Tloušťka kortexu levé hemisféry, kontrast FESZ > HC

Oblast kortexu	Plocha (mm ²)	CWP
rostral anterior cingulate	112,70	0,83242
superior temporal	101,07	0,86608
superior parietal	60,28	0,96257
inferior temporal	43,33	0,98105
lingual	34,71	0,98918
lateral occipital	28,92	0,99246
temporalpole	23,50	0,99526
superior temporal	23,08	0,99543
supramarginal	19,35	0,99652
banks STS	17,36	0,99691

Plocha kortexu levé hemisféry, kontrast FESZ > HC

Oblast kortexu	Plocha (mm ²)	CWP
entorhinal	165,53	0,83936
postcentral	132,00	0,87806
insula	39,50	0,97466
superior temporal	1,98	0,99404

kortexu byl v některých oblastech nalezen významnější pokles (např. fusiformní a parahippocampální gyrus, gyrus temporalis inferior), oproti tomu v některých oblastech byl kortex relativně silnější (např. horní parietální kortex, precuneus). Tyto změny svědčí pro regionální specifitu poklesu tloušťky šedé hmoty mozku. Regionální pokles tloušťky neokortexu byl asociován s délkou trvání onemocnění, jeho časnějším rozvojem, se závažností symptomů SZ a rovněž s užíváním psychofarmak a jejich dávkou, tzn. , lze u něj očekávat multifaktoriální závislost.

Ve stejné studii byl při porovnání plochy kortexu u nemocných osob a zdravých probandů nalezen pokles plochy ve všech regii DK atlasu s výjimkou regie cingulárního isthmu bilaterálně a s hraničně významným poklesem plochy v oblasti levostranného rostrálního anteriorního cingula a pravostranného isthmu cingula. Při zohlednění individuální celkové plochy kortexu nebyly u nemocných nalezeny oblasti významného poklesu kortikální plochy, naproti tomu byly nalezeny tři regiony s relativně vyšší plochou (isthmus cingula bilaterálně, precunues

bilaterálně a levý precentrální gyrus). Pokles plochy kortexu je tedy prakticky globální s relativním šetřením výše zmíněných regii. Nebyla prokázána asociace změn plochy neokortexu s dobou trvání onemocnění, užíváním psychofarmak ani věku rozvoje onemocnění.

Pokud pátráme po histopatologickém podkladu těchto změn, současná literatura nenabízí plně uspokojivou odpověď. Nepočtené postmortem studie prováděné na preparátech chronicky nemocných pacientů prokázaly jistý mírný pokles tloušťky kortexu, nikoliv však redukci počtu buněk. Spíše je tato redukce spojena s vyšší denzitou a menšími rozměry pyramidových neuronů a s redukcí jejich neuropilu (dendritických trnů) (29, 30). Rovněž jsou popisovány abnormity mikroglií, tzn. imunokompetentních buněk v rámci centrálního nervového systému (31, 32).

U našeho souboru nebyly nalezeny statisticky významné změny tloušťky kortexu ani jeho plochy. Nezdařilo se tedy reprodukovat zjištění popsáná v dříve uvedené literatuře, přestože se metodika náběru dat, jejich zpracování a následné analýzy se v našem případě od těchto studií významně nelišila.

Naše studie je však zatížena řadou limitujících faktorů, které mohou tento výsledek podmiňovat. Za nejzávažnější z nich lze považovat malý počet probandů, který bylo možné do analýzy zařadit. Aby nebyla statistická analýza zkreslena, bylo třeba vyřadit osoby vyšetřené odlišným protokolem s nižším prostorovým rozlišením, rovněž nebylo možné zařadit osoby, u kterých nebyla dostupná kvalitní T1 i T2 3D data. V případě studií s pozitivními výsledky byly ve většině případů analyzovány významně rozsáhlejší soubory osob. Dalším limitujícím faktorem je nemožnost dostatečně dlouhého sledování nemocných osob. Byly zařazeny osoby s diagnózou první epizody SZ či akutní polymorfni psychotické ataky, nicméně pro definitivní potvrzení SZ by bylo vhodné pacienty sledovat v delším časovém horizontu. U všech pacientů byla vyloučena toxická etiologie psychózy, nicméně nebyli vyřazeni pacienti s anamnézou abúzu návykových látek, který může rovněž ovlivňovat sledované parametry (33).

Naopak za přednost naší studie lze považovat její prospektivní design a také velmi krátkou dobu trvání onemocnění (do 45 dnů), potažmo minimální dobu aplikace psychofarmak. U chronicky nemocných SZ lze pozorovat výrazněji vyjádřené změny tloušťky neokortexu, vliv doby trvání onemocnění a psychiatrické medikace je však obtížně odlišitelný. Jednoznačně je prokázán vliv psychofarmak podmiňující pokles tloušťky neokortexu (34), vliv délky trvání onemocnění na podkladě neurodegenerace je nadále sporný (35, 36). U našeho souboru je působení obou těchto faktorů do značné míry redukováno, a lze tedy předpokládat relativně méně vyjádřené změny, které u malého počtu probandů nemusejí dosahovat statistické významnosti. V tomto směru lze naše výsledky do jisté míry srovnat se studií autorů Lesh et al. (26), kde u srovnatelného souboru pacientů ($n = 17$) bez psychiatrické medikace nebyly nalezeny statisticky významné změny. Rais et al. rovněž nenašli statisticky významný pokles v tloušťce neokortexu u malého souboru pacientů bez psychiatrické medikace ($n = 20$), ale našli oblasti poklesu jeho plochy (37). U rozsáhlejšího souboru pacientů (38) ($n = 45$) již byl popsán pokles tloušťky v oblasti levé insuly.

Tloušťka kortexu je rovněž významně ovlivňována věkem vyšetřovaných osob (39). Proto byl v naší analýze zohledněn

formou kovariáty. Tuto závislost však nelze považovat za plně lineární (40). Proto lze uvažovat o vlivu rozdílného rozložení věku obou vyšetřovaných skupin, kdy může být analýza zkreslena výrazně vyšším věkem jednoho z pacientů (47 let, medián skupiny pacientů 25 let). Při analýze s vyřazením tohoto probanda však rovněž nebyly nalezeny statisticky významné clusterly.

Přes zmíněné limitující faktory musíme konstatovat, že se nám nepodařilo nalézt ve sledovaných parametrech statisticky významné změny mezi oběma skupinami. Pokud jsou jednou z hlavních příčin tohoto výsledku nízké počty probandů v našem, je z toho

možné usuzovat, že změny v tloušťce a/nebo povrchu kortexu u nemocných se SZ lze sice prokazovat na rozsáhlých souborech, avšak výpovědní hodnota analýzy MR dat u jednoho konkrétního subjektu se SZ zůstává při současném stupni poznání a technických možnostech metody značně omezená a bez přímého využití při vlastní diagnostice a léčbě SZ.

Negativní výsledek při zkoumání tloušťky neokortexu by mohl být u takto malého souboru do značné míry také podmíněn jen mírnými změnami při velmi krátkém trvání onemocnění spolu s relativně malou kumulativní dávkou antipsychotik. Změny plochy

neokortexu by však měly být na těchto proměnných nezávislé (7).

ZÁVĚR

Nebyly nalezeny statisticky významné změny tloušťky ani plochy neokortexu u nemocných v klinicky nejranějších stádiích schizofrenie. Toto zjištění je v rozporu s publikacemi zkoumajícími rozsáhlé soubory pacientů, nicméně při porovnání s publikacemi zpracovávajícími data ze souborů obdobných velikostí není tento závěr ojedinělý. Negativní výsledky tedy mohou souviset s omezenou velikostí vyšetřovaných souborů. ●

LITERATURA

1. Fischl B. FreeSurfer. *Neuroimage* 2012; 62(1): 774–781.
2. Rosas HD, Liu AK, Hersch S, et al. Regional and progressive thinning of the cortical ribbon in Huntington's disease. *Neurology* 2002; 58(1): 695–701.
3. Kuperberg GR, Broome M, McGuire PK, et al. Regionally localized thinning of the cerebral cortex in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2003; 60(1): 878–888.
4. Salat DH, Buckner RL, Snyder AZ, et al. Thinning of the cerebral cortex in aging. *Cereb Cortex* 2004; 14(7): 721–730.
5. Han X, Jovicich J, Salat D, et al. Reliability of MRI-derived measurements of human cerebral cortical thickness: The effects of field strength, scanner upgrade and manufacturer. *Neuroimage [Internet]* 2006; 32(1): 180–194.
6. Reuter M, Schmansky NJ, Rosas HD, Fischl B. Within-Subject Template Estimation for Unbiased Robust and Sensitive Longitudinal Image Analysis. *Neuroimage* 2012; 61 (4)(1): 1402–1418.
7. van Erp TGM, Walton E, Hibar DP, et al. Cortical Brain Abnormalities in 4474 Individuals With Schizophrenia and 5098 Control Subjects via the Enhancing Neuro Imaging Genetics Through Meta Analysis (ENIGMA) Consortium. *Biol Psychiatry* 2018.
8. Fischl B. FreeSurfer. *NeuroImage* 2012.
9. Sled JG, Zijdenbos AP, Evans AC. A nonparametric method for automatic correction of intensity nonuniformity in mri data. *IEEE Trans Med Imaging* 1998; 17(1): 87–97.
10. Ségonne F, Dale AM, Busa E, et al. A hybrid approach to the skull stripping problem in MRI. *Neuroimage* 2004; 22(1): 1060–1075.
11. Fischl B, Salat DH, Busa E, et al. Whole brain segmentation: Automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron* 2002; 33: 341–355.
12. Fischl B, Salat DH, van Der Kouwe AJW, et al. Sequence-independent segmentation of magnetic resonance images. *Neuroimage* 2004; 23(Suppl 1): S69–84.
13. Fischl B, Liu A, Dale AM. Automated manifold surgery: Constructing geometrically accurate and topologically correct models of the human cerebral cortex. *IEEE Trans Med Imaging* 2001; 20(1): 70–80.
14. Ségonne F, Pacheco J, Fischl B. Geometrically accurate topology-correction of cortical surfaces using nonseparating loops. *IEEE Trans Med Imaging* 2007; 26: 518–529.
15. Fischl B, Sereno MI, Dale AM. Cortical surface-based analysis: II. Inflation, flattening, and a surface-based coordinate system. *Neuroimage* 1999; 9: 195–207.
16. Fischl B, Sereno MI, Tootell RBH, Dale AM. High-resolution intersubject averaging and a coordinate system for the cortical surface. *Hum Brain Mapp* 1999; 8: 272–284.
17. Panizzon MS, Fennema-Notestine C, Eyer LT, et al. Distinct genetic influences on cortical surface area and cortical thickness. *Cereb Cortex* 2009; 19(11): 2728–2735.
18. Winkler AM, Kochunov P, Blangero J, et al. Cortical thickness or Grey Matter volume. *Neuroimage* 2011; 53(3): 1135–1146.
19. Goghari VM, Truong W, Spilka MJ. A magnetic resonance imaging family study of cortical thickness in schizophrenia. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet* 2015; 168(8): 660–668.
20. Rimol LM, Hartberg CB, Nesvåg R, et al. Cortical Thickness and Subcortical Volumes in Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Biol Psychiatry* 2010.
21. Crespo-Facorro B, Roiz-Santiañez R, Pérez-Iglesias R, et al. Global and regional cortical thinning in first-episode psychosis patients: relationships with clinical and cognitive features. *Psychol Med [Internet]* 2011; 41(1): 1449–1460.
22. Cannon TD, Chung Y, He G, et al. Progressive reduction in cortical thickness as psychosis develops: A multisite longitudinal neuroimaging study of youth at elevated clinical risk. *Biol Psychiatry* 2015; 77: 147–152.
23. Jung WH, Kim JS, Jang JH, et al. Cortical thickness reduction in individuals at ultra-high-risk for psychosis. *Schizophr Bull* 2011; 37(4): 839–849.
24. Fernandez VG, Asarnow R, Narr KL, et al. Temporal lobe thickness and verbal memory in first-degree relatives of individuals with schizophrenia. *Schizophr Res* 2018; 199: 221–225.
25. Godwin D, Alpert KI, Wang L, Mamah D. Regional cortical thinning in young adults with schizophrenia but not psychotic or non-psychotic bipolar I disorder. *Int J Bipolar Disord [Internet]* 2018; 6(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s40345-018-0124-x>

26. **Lesh TA, Tanase C, Geib BR, et al.** A multimodal analysis of antipsychotic effects on brain structure and function in first-episode schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2015; 72: 226–234.
27. **Rimol LM, Hartberg CB, Nesvåg R, et al.** Cortical Thickness and Subcortical Volumes in Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Biol Psychiatry* 2010; 68(1): 41–50.
28. **Desikan RS, Ségonne F, Fischl B, et al.** An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage* 2006; 31(3): 968–980.
29. **Harrison PJ.** Postmortem studies in schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci* 2016; 2(4): 349–357.
30. **Sweet RA, Henteleff RA, Zhang W, Sampson AR, Lewis DA.** Reduced dendritic spine density in auditory cortex of subjects with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34: 374–389.
31. **Sellgren CM, Gracias J, Watmuff B, et al.** Increased synapse elimination by microglia in schizophrenia patient-derived models of synaptic pruning. *Nat Neurosci* 2019; 22(3): 374–385.
32. **Zhang Y, Catts VS, Sheedy D, et al.** Cortical grey matter volume reduction in people with schizophrenia is associated with neuro-inflammation. *Transl Psychiatry* 2016; 6(12): 1–10.
33. **Mackey S, Allgaier N, Chaarani B, et al.** Mega-analysis of gray matter volume in substance dependence: General and substance-specific regional effects. *Am J Psychiatry* 2019; 176(2): 119–128.
34. **Kašpárek T.** Neurotoxický, neuroprotektivní či neuroplastický účinek antipsychotik? *Čes. Slov. Psychiatr.* 2010; 106(1): 22–29.
35. **Roiz-Santiañez R, Ortiz-García de la Foz V, Ayesa-Arriola R, et al.** No progression of the alterations in the cortical thickness of individuals with schizophrenia-spectrum disorder: a three-year longitudinal magnetic resonance imaging study of first-episode patients. *Psychol Med* 2015; 45(13): 2861–2871.
36. **Olabi B, Ellison-Wright I, McIntosh AM, et al.** Are there progressive brain changes in schizophrenia? A meta-analysis of structural magnetic resonance imaging studies. *Biol Psychiatry* 2011; 70(1): 88–96.
37. **Rais M, Cahn W, Schnack HG, et al.** Brain volume reductions in medication-naïve patients with schizophrenia in relation to intelligence quotient. *Psychol Med* 2012; 42(9): 1847–1856.
38. **Song X, Quan M, Lv L, et al.** Decreased cortical thickness in drug naïve first episode schizophrenia: in relation to serum levels of BDNF. *J Psychiatr Res* 2015; 60: 22–28.
39. **Lee JS, Kim S, Yoo H, et al.** Trajectories of Physiological Brain Aging and Related Factors in People Aged from 20 to over-80. *J Alzheimers Dis* 2018; 65(4): 1237–1246.
40. **McGinnis SM, Brickhouse M, Pascual B, Dickerson Bc.** Age-Related changes in the thickness of cortical zones in humans. *Brain Topogr* 2011; 24(3–4): 279–291.