

Estimulación magnética transcraneal para síntomas negativos en la esquizofrenia: una revisión

Rina María Zelaya Vásquez,¹ Ricardo A. Saracco-Álvarez,² Jorge González Olvera³

Actualización por temas

SUMMARY

Schizophrenia is one of the most studied diseases in psychiatry and different dysfunctions of thinking, emotions, perception, movement, and behavior converge in it. These dysfunctions affect the quality of life of the patients in different ways. It is a disease that has been observed in the whole world, with a 0.5 to 1.5% prevalence among adults. Although the biological basis of schizophrenia is not clear enough, the dopaminergic hypothesis is preponderant in our understanding of the symptoms of the disease. A mesolimbic pathway hyperactivity is related to a positive symptomatology, while a prefrontal dopaminergic hypofunction relates to negative symptoms. It has been observed that using serotonergic antagonists, which promote dopaminergic activity in the prefrontal cortex, translates in to a reduction of the intensity of negative symptoms. This negative syndrome includes a difficulty to initiate new activities (apathy), speech and creativity impoverishment (alogia), alterations in emotional expression, and a lack of capacity to experiment joy.

Patients with negative symptoms present gray and white matter loss in left-sided cerebral structures, including temporal lobe, anterior cingulate, and medial frontal cortex. Such a loss seems to be more evident in prefrontal regions, such as the dorsolateral prefrontal region, which connects with anterior temporal structures.

Persistent negative symptomatology is a concept proposed by Buchanan, which must fulfill the following criteria: symptoms are primary to the disease or secondary but have not responded to current treatment; interfere with the patient's capacity to accomplish normal functioning; persist during periods of clinical stability, and represent an unresolved therapeutic need. They must be measurable by clinical scales and persist, at least, six months.

The Food and Drug Administration has recently considered negative symptoms as an investigation target or new treatments due to their prevalence and high negative impact in the life of the schizophrenic population. Nowadays, the current treatments available for such an entity are second generation antipsychotics and glutamatergic agents—such as d-cycloserine and glycine—, amisulpride and selegiline, even though their efficacy is limited.

Dysfunction of the human prefrontal cortex is considered to be implicated in the pathophysiology of negative symptoms. This cerebral region is essential in the regulation of emotions and cognition. Multiple neural networks begin in the prefrontal cortex and go towards other cortical association areas, to insular region, thalamic structures, basal ganglia and limbic system. It regulates dopaminergic mesencephalic

activity through activating and inhibitory pathways, allowing a precise regulation of dopaminergic activity. This double modulation model of dopaminergic pathways has been recently sustained by studies which prove that extracellular dopaminergic concentration in nucleus accumbens increases or reduces after a high or low frequency stimulation of the prefrontal cortex, respectively. A prefrontal cortex lesion causes a syndrome similar to the negative symptomatology in schizophrenia. Transcranial magnetic stimulation (TMS) could be effective in the treatment of negative symptoms by activating the prefrontal cortex, maybe by stimulating the liberation of dopamine in the mesolimbic and mesostriatal pathways which have a crucial role in the pathogenesis of negative symptoms such as apathy and anhedonia.

TMS was introduced in 1985 and since the early 90's its potential as a treatment has been tested in numerous neurological and psychiatric conditions. It is a noninvasive means of stimulating nervous cells in superficial areas of the brain. During a TMS procedure, an electrical current passes through a wire coil placed over the scalp. This induces a magnetic field that can produce a substantive electrical field in the brain. This electrical field produces in turn a depolarization of nervous cells resulting in the stimulation or disruption of brain activity. TMS may be applied as a single stimulus or repeated many times per second (repetitive TMS), with variations in the intensity, site, and orientation of the magnetic field. Most research and interest has focused on the potential application of repetitive TMS (rTMS) in the treatment of depression. In addition, in recent years an increasing number of open and double-blinded studies of rTMS were conducted in patients with schizophrenia. Most investigators have chosen to focus on the treatment of specific refractory symptoms or syndromes within the disorder such as refractory auditory hallucinations or persistent negative symptoms. TMS has become widely used in research, especially as a method to probe normal and abnormal brain function, motor cortical physiology, and cognition.

Regarding negative symptoms in schizophrenia, eleven studies using TMS were carried out until 2006, with a total of 172 patients studied. These studies are difficult to compare because they used different stimulation parameters and the symptoms described were heterogenic. Six studies were blind and five were open, using high frequency TMS in all of them (frequencies above 1 Hz), which is the type of stimulation most commonly used in treatment studies. Six of these studies found a reduction in the severity of the symptoms, but the reduction was not significant in two of them. Ten were the maximum number of sessions included in every study, except for one, in which 20 sessions of TMS were given.

¹ Clínica de la Esquizofrenia. Dirección de Servicios Clínicos. Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz.

² Clínica de Esquizofrenia. Dirección de Servicios Clínicos. Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz.

³ Subdirección de Investigaciones Clínicas, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz.

Correspondencia: Dr. Ricardo Arturo Saracco-Álvarez. Clínica de Esquizofrenia. Dirección de Servicios Clínicos. Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz. Calz. México-Xochimilco 101, San Lorenzo Huipulco, Tlalpan, 14370, México D.F. Tel: 5655 2811 ext. 351, 355. Fax: 5655 8570.

Recibido: 12 de noviembre de 2009. Aceptado: 29 de enero de 2010.

In this study, the score of negative subscale of the PANSS was reduced in 33%, which is considered a significant response, and this result was sustained within the next month. In one of these studies, researchers compared 3- and 20-Hz stimulation with sham stimulation and stimulation provided at the patient's individual alpha frequency. Alpha-frequency stimulation was calculated as the patient's peak alpha frequency from five frontal EEG leads. Stimulation of alpha frequency resulted in a significantly greater reduction in negative symptoms than the other conditions. This finding could suggest that negative symptoms may specifically relate to alpha EEG oscillations, which is interesting and requires further exploration and confirmation.

Another two studies were conducted in 2007; in the first one, no improvement in negative, positive of affective symptoms was found. The second one, which was a double-blinded clinical trial, found a significant reduction in the intensity of negative, positive, and general symptoms with the active TMS.

We should remark that TMS produces changes in the cortical activity in ventral and dorsostratial regions, but other cerebral regions could be stimulated too, since some activation abnormalities in the left globus pallidus, bilateral caudate nucleus, prefrontal, and temporal right cortex have been found and are associated with the etiology of the negative syndrome. In addition, it will be interesting to see whether changes in subcortical dopamine release, which were shown with rTMS in normal volunteers, can be demonstrated in clinical populations, such as patients with schizophrenia, and how this may relate to response to treatment. There is still a need for a larger number of controlled studies, with larger samples, longer periods of evaluation, and constant stimulation parameters, so they can be compared between them and the exact efficacy of TMS as a treatment for negative symptoms can be established.

Key words: Schizophrenia, negative symptoms, transcranial, magnetic stimulation, prefrontal cortex.

RESUMEN

La estimulación magnética transcranial (EMT) es un método no invasivo que utiliza campos magnéticos alternantes para inducir corrientes eléctricas en el tejido cortical en diferentes áreas cerebrales. Se considera una forma de tratamiento para diferentes trastornos psiquiátricos, especialmente en la depresión, adicciones y esquizofrenia.

Esta técnica terapéutica ofrece una vía innovadora para estudiar la excitabilidad de la corteza, la conectividad regional cortical, la plasticidad de las respuestas cerebrales y las funciones cognitivas en

el estado del enfermo. Aunque se han documentado resultados positivos en la estimulación de la CPF izquierda y en la CPF derecha, se sugiere que puede ejercer su acción beneficiosa a través de diversos mecanismos de acción aún no comprendidos en su totalidad.

La corteza prefrontal humana es esencial en el control e integración de las emociones, la cognición y la regulación del Sistema Nervioso Autónomo. Numerosas conexiones neuronales bidireccionales se originan en la CPF y se extienden al resto de las áreas de asociación cortical, región insular, sistema límbico y los ganglios basales. La CPF modula la actividad dopaminérgica mesencefálica mediante una vía activadora y otra inhibidora, lo que permite una regulación sumamente fina de la actividad dopaminérgica. La vía activadora funciona por medio de proyecciones glutamatérgicas directas e indirectas a las células dopaminérgicas. La vía inhibitoria hace lo propio mediante eferencias glutamatérgicas prefrontales a las interneuronas GABAérgicas mesencefálicas y a las neuronas GABAérgicas estriatomesencefálicas. El modelo de la doble modulación del sistema dopaminérgico mesolímbico demuestra que la concentración dopaminérgica extracelular en el núcleo *accumbens* disminuye o aumenta después de la estimulación de la corteza prefrontal a baja o alta frecuencia, respectivamente.

Dentro de los estudios que utilizan la EMT en la esquizofrenia, se ha encontrado que, tras una EMT de alta frecuencia (> 1 Hz) o repetitiva (EMTr), hay un aumento de la excitabilidad en varias áreas cerebrales, mientras que la excitabilidad cortical disminuye tras una EMT de baja frecuencia (< 1 Hz). La excitabilidad cortical también depende de la intensidad y duración de la estimulación, lo que quiere decir que a intensidades más altas habrá mayor actividad cortical y a trenes prolongados habrá cambios duraderos en la excitabilidad cortical.

Una gama de síntomas de difícil tratamiento en la esquizofrenia son los síntomas negativos persistentes, donde se ha demostrado una disminución de la actividad en la CPF, por lo que la EMT se ha utilizado para revertir dicha hipoactividad y disminuir los síntomas. De forma contraria, los síntomas positivos, como las alucinaciones, se asocian con una hiperactividad de las áreas temporo-parietales y por tanto debería resultar beneficiosa la aplicación de EMT de baja frecuencia en dichas áreas.

La EMT de alta frecuencia también se ha utilizado para tratar a sujetos con síntomas catatónicos prominentes y se ha logrado una mejoría con el tratamiento.

El objetivo de esta revisión es que se comprendan mejor la EMT y el uso que se le puede dar para tratar diversos síntomas en la esquizofrenia.

Palabras clave: Esquizofrenia, síntomas negativos, estimulación magnética transcranial, corteza prefrontal.

INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia es uno de los trastornos más estudiados en la psiquiatría. En ella convergen disfunciones del pensamiento, de las emociones, de la percepción, del movimiento y del comportamiento. Estas alteraciones afectan diversas áreas del funcionamiento de los pacientes en forma variable a lo largo de la vida. La esquizofrenia es una patología universal con una prevalencia que se ubica entre 0.5 y 1.5% entre los adultos. Del total de pacientes, 60% requiere apoyo continuo debido al grado de disfunción y hasta 10% de los pacientes con esquizofrenia llegarán a un suicidio consuma-

do. La prevalencia reportada en México de trastornos psicóticos es de 0.7%.¹ En cierta forma podríamos decir que la esquizofrenia es un modelo humano que refleja los procesos de maduración biológica y psicológica del individuo.

Los signos y síntomas de la esquizofrenia son variados. Dentro de ellos se observan los denominados síntomas positivos, como alteraciones de la sensoropercepción (alucinaciones), del pensamiento (delirios) y del lenguaje (discurso desorganizado), así como conductas sociales y motoras discordantes y estereotipadas. Los llamados síntomas negativos incluyen alteraciones como la dificultad para iniciar actividades con un propósito definido (voli-

ción), empobrecimiento del discurso y de la creatividad (alogia), alteración de la expresión emocional (afecto aplazado) y pérdida para experimentar placer (anhedonia). Dentro de las funciones cognitivas, se alteran principalmente la memoria, la atención y la ejecución de tareas.

La diversidad de signos y síntomas sugiere un problema más amplio como la existencia de circuitos cerebrales disfuncionales en todo el cerebro. El resultado final es que el cerebro no puede procesar de forma eficiente la información que recibe y tampoco puede cumplir sus funciones de forma efectiva, lo que se traduce en síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia.²

Las bases biológicas de la esquizofrenia distan aún de ser claras. La hipótesis dopaminérgica ha cumplido un papel preponderante en algunas de las dimensiones sintomáticas de la esquizofrenia. Se ha considerado que una hiperactividad en la vía mesolímbica se correlaciona con la presencia de síntomas positivos. Los síntomas negativos, en cambio, se han relacionado con una reducción en la transmisión dopaminérgica en la corteza prefrontal, ya que se ha observado que éstos disminuyen al utilizar antagonistas serotoninérgicos que facilitan indirectamente la liberación de dopamina en el nivel prefrontal.

Asimismo, los pacientes con síntomas negativos presentan una pérdida de materia gris y blanca en las estructuras del hemisferio izquierdo, incluidos el lóbulo temporal, el cíngulo anterior y la corteza frontal medial. Tal pérdida parece ser más evidente en las regiones prefrontales que se conectan con estructuras temporales anteriores, como la región dorsolateral.³

Se han detectado tres regiones hipoperfundidas de la corteza prefrontal en pacientes con esquizofrenia (lateral, orbital y medial), lo que se ha llamado hipofrontalidad. También hay disminución del flujo en regiones temporales inferiores y parietales, que sabemos se encuentran interconectadas. Existen también regiones con aumento en la perfusión, como el tálamo y el cerebelo, lo que puede relacionarse con la presencia de las alucinaciones auditivas en estos pacientes.²

LA ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL

La estimulación magnética transcraneal (EMT) fue introducida por Baker⁴ en 1985 y a partir de 1990 se empezó a probar como una forma de tratamiento para diferentes trastornos psiquiátricos, especialmente en la depresión, ya que existe evidencia de que la EMT de alta y baja frecuencia aplicada a la corteza prefrontal izquierda y derecha tiene efectos antidepresivos.

Se trata de un método no invasivo que utiliza campos magnéticos alternantes para inducir corrientes eléctricas en

el tejido cortical en diferentes áreas cerebrales⁵ y se ha utilizado para estudiar la excitabilidad cortical motora y los mecanismos corticales inhibitorios.

Aún no se han podido establecer los parámetros óptimos de tratamiento en los diferentes trastornos psiquiátricos, como la frecuencia, la intensidad, la duración y la localización del estímulo, así como el número total de veces de aplicación del estímulo necesario. Además, en los diferentes estudios se han utilizado diversos tipos de bobinas y técnicas de aplicación sobre el cuero cabelludo.⁶

Uno de los principales problemas en los estudios clínicos controlados en que se usa la EMT es la falta de un placebo confiable. Un placebo ideal debería producir las mismas sensaciones somáticas (pequeñas contracciones del cuero cabelludo) que la EMT real, pero sin estimular la corteza cerebral. Lo que más se ha utilizado a manera de placebo es dirigir la bobina a 45° o 90° en sentido opuesto de la cabeza para dirigir el campo magnético lejos de la corteza cerebral. Sin embargo, al proceder así, el cerebro puede estimularse de todas formas y los sujetos pueden ser capaces de distinguir entre la EMT real y la EMT falsa. Una solución sería desarrollar una nueva bobina de EMT que tenga la capacidad de inducir tanto una estimulación real como una falsa, en que esta última generara un campo magnético por debajo del umbral de activación de neuronas corticales, pero que fuera suficientemente fuerte para estimular el cuero cabelludo.

Una variable frecuente de los estudios que utilizan la EMT en la esquizofrenia es la frecuencia de la estimulación. Muchos estudios han encontrado que tras una EMT de alta frecuencia (>1Hz) o repetitiva (EMTr) hay un aumento de la excitabilidad en varias áreas cerebrales, mientras que la excitabilidad cortical disminuye tras una EMT de baja frecuencia (<1Hz). La excitabilidad cortical también depende de la intensidad y duración de la estimulación.⁷ Las intensidades más altas inducen mayor activación cortical y los trenes prolongados de estimulación se correlacionan con cambios más duraderos en la excitabilidad cortical.

Los efectos adversos potenciales con el uso de EMTr son las convulsiones, que ocurren más frecuentemente con estimulaciones de larga duración (por ejemplo, 10 segundos continuos), con intervalos de descanso cortos entre un tren y otro (menos de un segundo), cuando se utilizan frecuencias mayores a 20Hz y con intensidades de estimulación mayores a 100% del umbral motor. Éstas se presentan muy rara vez.⁸ Un efecto adverso común son las cefaleas transitorias de leve intensidad que se presentan en 10% de las ocasiones. Sus efectos neuropsicológicos son poco claros ya que muy pocos estudios han llevado a cabo pruebas neuropsicológicas completas. En casos aislados se ha reportado empeoramiento de una acatisia o tinnitus previamente existente. En general, la EMTr se reporta como una maniobra bien tolerada, no dolorosa y con pocos efectos adversos.⁹

USO DE LA ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL EN LA PSIQUIATRÍA

La EMT se ha utilizado mucho en el estudio de trastornos neuropsiquiátricos como herramienta de investigación y herramienta terapéutica. La EMT ofrece una vía innovadora para estudiar la excitabilidad de la corteza, la conectividad regional cortical, la plasticidad de las respuestas cerebrales y las funciones cognitivas en el estado del enfermo. Con la estimulación de la corteza prefrontal izquierda se observa un aumento en la velocidad de respuesta en las pruebas de razonamiento análogo.

Como opción terapéutica se ha utilizado ampliamente en modelos de depresión, ya que se aprecia una mejoría del estado de ánimo de pacientes deprimidos cuando se estimula la corteza prefrontal. Asimismo se han reportado resultados positivos en la estimulación de la CPF izquierda y en la derecha, lo que sugiere que puede ejercer su acción beneficiosa mediante diversos mecanismos de acción aún no comprendidos en su totalidad.

LA FDA (Food and Drug Administration) considera aprobar en un futuro su uso clínico rutinario para tratar la depresión en Estados Unidos. Mientras tanto, es razonable que el tratamiento esté a disposición de los pacientes que no responden a los tratamientos habituales.⁹

La EMTr o de alta frecuencia de las áreas frontales modula la liberación de dopamina en el sistema mesolímbico y mesoestriatal tanto en animales como en humanos. Lo anterior se ha demostrado por un incremento selectivo en la concentración de dopamina en el estriado dorsal y la corteza del *nucleus accumbens* en experimentos con animales^{10,11} y por una liberación significativa de la dopamina en el espacio extracelular del núcleo caudado y el putamen izquierdo en humanos, lo que a su vez se ha demostrado por tomografía por emisión de positrones (PET).¹² Numerosos estudios han mostrado una hipoactividad frontal de predominio izquierdo en los pacientes con esquizofrenia o gravemente deprimidos y la EMTr puede revertir este hipometabolismo.⁸

LA CORTEZA PREFRONTAL EN LOS SÍNTOMAS NEGATIVOS DE LA ESQUIZOFRENIA

La corteza prefrontal humana es esencial para el control e integración de las emociones, la cognición y la regulación del Sistema Nervioso Autónomo. Numerosas conexiones neuronales bidireccionales se originan en la corteza prefrontal y se extienden virtualmente a todas las demás áreas de asociación cortical, la región insular, el sistema límbico (incluidas las estructuras talámicas) y los ganglios basales.⁸ Las lesiones traumáticas o quirúrgicas de la corteza prefrontal llevan a un síndrome caracterizado por apatía, que recuerda a los síntomas negativos de la

esquizofrenia; dichos síntomas tienen una prevalencia que oscila entre 15 y 20%, aunque probablemente sea mayor.¹³

La corteza prefrontal también modula la actividad dopaminérgica mesencefálica, tanto por una vía activadora como por una vía inhibitoria, lo que permite una regulación sumamente fina de la actividad dopaminérgica por medio de la corteza prefrontal.^{14,15} La vía activadora funciona por medio de proyecciones glutamatérgicas directas e indirectas a las células dopaminérgicas. La vía inhibitoria hace lo propio mediante las eferencias glutamatérgicas prefrontales a las interneuronas GABAérgicas mesencefálicas y neuronas GABAérgicas estriatomesencefálicas. El modelo de la doble modulación del sistema dopaminérgico mesolímbico ha sido sustentado recientemente por estudios que demuestran que la concentración dopaminérgica extracelular en el núcleo *accumbens* disminuye o aumenta después de la estimulación de la corteza prefrontal a baja o alta frecuencia, respectivamente.^{8,16}

Si se considera que las aferencias prefrontales no hacen sinapsis directa con las neuronas dopaminérgicas mesoaccumbales, la principal pregunta que surge es por qué las diferentes frecuencias de estimulación de la corteza prefrontal ejercen influencias opuestas en estas neuronas. La estimulación prefrontal a 60Hz produce el incremento esperado de liberación de dopamina en el *accumbens* a la misma amplitud que la disminuye la estimulación a 10Hz.^{8,16} Debido a estos resultados la corteza prefrontal parece ser una región adecuada para que la EMTr trate los síntomas negativos de la esquizofrenia.

Asimismo, hay estudios en animales que documentan la influencia de la transmisión dopaminérgica prefrontal en el receptor D₁ neocortical para una función prefrontal óptima. Estas observaciones han llevado a formular la hipótesis de que una transmisión dopaminérgica deficiente en los receptores D₁ en la corteza prefrontal puede participar en los déficits cognoscitivos y los síntomas negativos de la esquizofrenia.^{8,17,18}

USO DE LA ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL REPETITIVA (EMTR) EN LA ESQUIZOFRENIA

La EMTr brinda la posibilidad de modular de forma directa e indirecta la actividad neuronal en áreas de la corteza cerebral y los circuitos neuronales, mediante la transmisión transináptica. La eficacia de la EMTr en el tratamiento de los síntomas negativos de la esquizofrenia puede atribuirse a la activación de la corteza frontal.¹⁹ Otro factor contribuyente de igual importancia es el efecto liberador de dopamina en el sistema cerebral mesolímbico y mesoestriatal cuando se usa la EMTr en la corteza prefrontal, ya que se sabe que las estructuras cerebrales mesolímbicas cumplen un papel importante en la

patogénesis de los síntomas negativos de la esquizofrenia, como la anhedonia o la apatía.²⁰ Estudios en ratas han demostrado un aumento selectivo de la concentración de dopamina en el estriado dorsal y el *nucleus accumbens* después de la aplicación de una estimulación de alta frecuencia en el lóbulo frontal. Este efecto se ha demostrado de igual forma en el humano por medio de métodos de imagen funcional.

Strafella¹² utilizó la tomografía por emisión de positrones (PET) y encontró que la EMTr de alta frecuencia utilizada en la corteza prefrontal induce la liberación de dopamina en el núcleo caudado ipsilateral en voluntarios sanos. Por tanto, es posible que la mejoría de los síntomas negativos después de la EMTr sea causada por la activación de los sistemas mesolímbicos y mesoestriales.¹²

Por otra parte, un número creciente de estudios que usan paradigmas basados en la EMTr apoyan la noción de que los mecanismos de inhibición cortical pueden presentar una merma en los pacientes con esquizofrenia.²¹

La hipoactividad de la corteza cerebral desempeña un papel importante en la patofisiología de los síntomas negativos en la esquizofrenia.²² Por tanto, la EMTr de alta frecuencia podría revertir dicha hipoactividad y disminuir tales síntomas. De forma contraria, los síntomas positivos, como las alucinaciones, se asocian con una hiperactividad de las áreas temporoparietales y, por lo mismo, se debería encontrar beneficio con la aplicación de EMTr de baja frecuencia en dichas áreas.

También se observa una relación entre los bajos niveles séricos de ácido homovanílico con la gravedad de síntomas negativos. En 2004, Arends²³ demostró por medio de EEG una activación cortical significativa, al mismo tiempo que se presentó mejoría de los síntomas negativos, además de un incremento en la modulación cardiovascular y en la concentración sérica de ácido homovanílico.^{8,23} Estos datos sugieren una asociación directa entre la mejoría psicopatológica gracias a la EMTr y los cambios correspondientes en la actividad monoaminérgica y la función del Sistema Nervioso Autónomo,⁸ lo que podría ser otro mecanismo por el cual la EMTr beneficia a los pacientes con síntomas negativos.²⁴

SÍNTOMAS NEGATIVOS PERSISTENTES

El concepto de síntomas negativos persistentes, propuesto por Buchanan en 2007,¹³ debe cumplir una serie de criterios:

1. Son primarios a la enfermedad.
2. Son secundarios pero no han respondido a los tratamientos usuales para tales síntomas.
3. Interfieren con la habilidad del paciente para cumplir con sus funciones normales.
4. Persisten durante los periodos de estabilidad clínica.
5. Representan una necesidad terapéutica no resuelta.

Además, deben estar presentes por un mínimo de seis meses y su gravedad ha de traducirse en una necesidad clínica de intervención terapéutica.

Estos síntomas deben ser medibles mediante escalas en el contexto clínico. En la investigación clínica, los síntomas negativos persistentes deben ser definidos como los que tengan una gravedad moderada o mayor, según escalas clínicas validadas como la Escala de Síntomas Positivos y Negativos para la Esquizofrenia, o PANSS por sus siglas en inglés, y la Escala para Medir Síntomas Negativos, o SANS por sus siglas en inglés. Es necesario establecer un punto de corte para los síntomas positivos según una escala validada, como puede ser la Escala Breve de Evaluación Psiquiátrica, o BPRS por sus siglas en inglés, y/o la escala PANSS. Debe existir un nivel bajo de síntomas depresivos según una escala validada, como la escala de Calgary para la depresión en la esquizofrenia (CDS) y un nivel bajo de síntomas extrapiramidales. Deben también tener un tiempo de duración de al menos cuatro semanas anteriores al inicio de cualquier estudio, evidenciado mediante entrevistas o por expedientes clínicos.¹³

La FDA consideró recientemente los síntomas negativos como un blanco de investigación para nuevos tratamientos debido a su prevalencia y alto impacto deletéreo en la población psiquiátrica. Actualmente se cuenta con los antipsicóticos de segunda generación como posible tratamiento de los síntomas negativos. La evidencia los señala como más efectivos que los de primera generación en el tratamiento de éstos.

Otro tipo de medicamentos son los agentes glutamatérgicos como la d-cycloserina y la glicina, con resultados poco esperanzadores; el amisulpiride y la selegilina (IMAO-B) han demostrado su eficacia en ensayos clínicos controlados, pese a que se usan poco.²⁵

MODELOS APLICADOS A LOS SÍNTOMAS NEGATIVOS DE LA ESQUIZOFRENIA

Hasta 2006 se habían llevado a cabo once estudios que evaluaron el tratamiento de los síntomas negativos de la esquizofrenia utilizando EMTr; en ellos participaron en total 172 pacientes.¹⁹ Estos estudios son difíciles de comparar, ya que difieren tanto en la heterogeneidad de los síntomas de los sujetos de estudio como en la frecuencia y localización del estímulo. Seis de ellos fueron ciegos y cinco abiertos; en todos se utilizó estimulación de alta frecuencia. Se aplicó a pacientes con un predominio de síntomas negativos que tomaban antipsicóticos, tanto típicos como atípicos, los cuales se mantuvieron sin cambios durante el estudio. Seis de estos estudios encontraron una reducción en la gravedad de los síntomas, pero la reducción fue considerada insignificante en dos de ellos.²⁶⁻³⁰ Diez sesiones fueron lo máximo que se utilizó en todos

los estudios, excepto en el de Sachdev,³⁰ en que se dieron 20 sesiones.

Dado que sabemos, gracias a los estudios realizados en modelos de depresión, que el efecto terapéutico de la estimulación se incrementa con el número de impulsos aplicados, la pregunta resultante es si a mayor número de sesiones de EMTr hay un mayor efecto.¹⁹ En el estudio de Sachdev,³⁰ se encontró una reducción de la subescala de síntomas negativos del PANSS de 33%, considerada como una respuesta importante, misma que se mantuvo después de un mes de seguimiento.

Los dos primeros estudios con EMTr dirigidos a pacientes con esquizofrenia fueron abiertos. En ellos se utilizó estimulación de baja frecuencia de la corteza prefrontal con bobinas circulares.^{8,31} Geller³¹ describió en 1997 una mejoría transitoria en dos de los 10 pacientes tratados con 15 pulsos sobre cada lado de la corteza prefrontal. A su vez, Feinsod³² trató en 1998 a 10 pacientes con EMT en la corteza prefrontal derecha, con una frecuencia de 1Hz en dos sesiones diarias de un minuto por 10 días. Encontró una reducción significativa en la calificación de la Escala Breve de Apreciación Psiquiátrica (BPRS) en siete pacientes, pero esta mejoría se relacionó con la disminución de síntomas como inquietud, tensión y ansiedad, y no como una reducción de los síntomas psicóticos.⁸

En 1999, Klein³³ estudió los efectos de la EMT de baja frecuencia sobre los síntomas negativos y positivos en la esquizofrenia. Reclutó a 31 pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo que se encontraban hospitalizados y bajo medicación, y que tenían una exacerbación de los síntomas psicóticos. Se trató de un ensayo clínico controlado doble ciego, donde los sujetos se aleatorizaron para recibir EMT activa o falsa. Se estimuló la CPF derecha de los pacientes con una bobina circular a una frecuencia de 1Hz en sesiones de 20 minutos por 10 días. Se usaron evaluaciones como el PANSS, la Escala de Depresión de Hamilton y el BPRS al final de cada semana de tratamiento y después de la primera y cuarta semanas del tratamiento. Así se encontró una leve mejoría en todas las escalas en ambos grupos, pero sin encontrar diferencias significativas entre la EMT activa y la falsa.³³

Tres pequeños estudios han encontrado efectos promisorios con la EMTr en pacientes con esquizofrenia. En 1999, Cohen³⁴ encontró una reducción significativa en los síntomas negativos evaluados mediante el PANSS en un estudio abierto de seis pacientes tratados con EMTr a una frecuencia de 20Hz, aplicada en la CPF izquierda por dos semanas con una bobina en forma de ocho. Reportó una mejoría significativa en la subescala de reproducción de memoria visual de la Escala de Memoria de Wechler. Es importante recalcar que en este estudio no se evaluaron síntomas de depresión.³⁵

En 2000, Rollnik³⁶ estudió a 12 pacientes con esquizofrenia con un brote psicótico agudo y les aplicó EMTr de

alta frecuencia (20Hz) con una bobina en forma de ocho. La aplicación fue en la CPF dorsolateral izquierda o dominante a 80% del umbral motor durante 10 días. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir EMTr activa o falsa durante dos semanas y se evaluaron mediante BPRS, el Inventario de Depresión de Beck (IDB), el Inventario de Ansiedad Rasgo- Estado y una prueba de conexión numérica para observar la función del lóbulo frontal. Los valores del BPRS fueron significativamente menores en la EMTr activa que en la falsa al final de la segunda semana. Este efecto no se explicó por la disminución de los síntomas depresivos, ya que no hubo cambios significativos en el resultado del IDB. Tampoco hubo cambios significativos en las otras escalas de evaluación y los autores no diferenciaron entre síntomas negativos y positivos.³⁶ De la misma forma, Nahas³⁷ realizó en 1999 un estudio doble ciego controlado con ocho pacientes con esquizofrenia. Reportó una mejoría en los síntomas negativos evaluados mediante la escala SANS al día siguiente después de una sola sesión de EMTr a una frecuencia de 20Hz en la CPF dorsolateral izquierda.^{8,37}

Por otra parte, Jandl³⁸ realizó en 2004 un estudio abierto, donde observó una mejoría importante en los síntomas negativos, medidos con la escala SANS tras la aplicación de EMTr a una frecuencia de 10Hz a 10 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia. En este estudio se vieron diferencias interhemisféricas y regionales en el EEG, particularmente un decremento en el poder de la banda delta y beta, y un incremento en el poder de la banda alfa 1 en la región frontotemporal del hemisferio derecho, así como un decremento en la actividad beta en el área temporal y occipitoparietal izquierda.³⁸

En 2004, Hajak²¹ realizó un ensayo clínico de EMTr de alta frecuencia contra placebo. Para ello reclutó a 20 pacientes con esquizofrenia; además de las evaluaciones clínicas, se les realizó un ECD-SPECT (technetium-99 bicisate Single Emisión Computed Tomography) antes y después del tratamiento con EMTr. Los resultados reportaron que la EMTr de alta frecuencia redujo de forma significativa los síntomas negativos, a la par con un empeoramiento de los síntomas positivos. No se describieron diferencias en el flujo sanguíneo cerebral de ninguna región con el ECD SPECT en ninguno de los grupos.

Estos datos no apoyan la hipótesis de que los efectos sobre los síntomas negativos que tiene la EMTr son por la activación cortical frontal o por la alteración en la actividad en la corteza cingular anterior, y probablemente tenga más que ver con la corrección de la neurotransmisión dopaminérgica disfuncional que se asocia con los síntomas negativos y los depresivos. Este incremento en la neurotransmisión dopaminérgica puede explicar por qué la EMTr de alta frecuencia se asocia con la exacerbación de los síntomas psicóticos, y por qué no se considera efectiva en el tratamiento de los delirios.^{21,39}

Debido a la baja resolución del SPECT en comparación con el PET, los cambios en la actividad en distintas áreas cerebrales son difíciles de detectar. Esto puede explicar los escasos efectos neurobiológicos mediante las imágenes por SPECT. Es probable que los estudios que utilizan neuroimagen funcional desde paradigmas de activación con pruebas cognitivas sean más sensibles para detectar cambios que el SPECT. Este estudio es importante debido a que, a pesar de que se encontraron resultados positivos con la EMTr, los hallazgos por SPECT y el dato del incremento de los síntomas positivos son discordantes a lo reportado en el resto de la bibliografía.

Jin⁴⁰ estudió en 2005 a 27 pacientes con esquizofrenia con síntomas negativos persistentes. A éstos les aplicó EMTr en la corteza prefrontal dorsolateral de forma bilateral a distintas frecuencias (entre ocho y 13 Hz o frecuencia *alpha*, 3Hz, 20Hz), así como EMTr falsa. La base teórica es que la frecuencia cerebral *alpha* puede ser detectada usando electroencefalograma y esta frecuencia se asocia a la ocurrencia y gravedad de los síntomas negativos en la esquizofrenia. Con sus resultados confirmaron su hipótesis, ya que la EMTr a frecuencia *alpha* (8-13Hz) llevó a una reducción mucho mayor de los síntomas negativos que cualquiera de las otras modalidades de tratamiento^{29,40} (cuadro 1).

Existen dos estudios más, realizados en 2007, donde se midió el efecto de la EMTr sobre los síntomas negativos. El primero es el de Mogg et al.,⁴¹ quienes estudiaron a 17 pacientes diestros con predominio de síntomas negativos, lo cual se definió como un resultado en la subescala de síntomas negativos del PANSS superior a 20. Los pacientes recibieron de forma aleatoria durante 10 días EMTr activa o falsa sobre la CPF dorsolateral izquierda. Se les evaluó al terminar las sesiones y nuevamente dos semanas después, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas al comparar la subescala de síntomas negativos del PANSS entre los dos grupos. Tampoco se encontraron cambios en los síntomas positivos o anímicos ni en la calidad de vida percibida (medida con la Schizophrenia Quality of Life Scale, SQLS). No se cumplieron los criterios de respuesta (disminución de 20% de la calificación de la subescala de síntomas negativos del PANSS basal), pero en la última evaluación se observó una mejoría en una prueba de aprendizaje verbal en el grupo que recibió EMTr activa. Ello nos sugiere que la EMTr puede tener un efecto benéfico en la función cognitiva, particularmente en la evocación retardada y probablemente también en la función ejecutiva, reportada como mejoría en la prueba *Stroop* para tareas verbales seriadas con interferencia. Estos efectos sólo se encontraron en la medición realizada dos semanas después del tratamiento, lo que sugiere la posibilidad de que sea un efecto retardado. Éste es un hallazgo significativo, ya que el deterioro cognitivo es muy común y problemático y en la actualidad no se dispone de tratamiento efectivo.⁴¹

Es importante señalar que el grupo que recibió la EMTr activa era de mayor edad que los que recibieron EMTr falsa. En los pacientes deprimidos existe evidencia de que la distancia entre el cuero cabelludo y la corteza prefrontal va aumentando con la edad, por lo que la EMTr es menos efectiva como tratamiento antidepresivo en pacientes mayores. Este mismo fenómeno podría presentarse en pacientes con esquizofrenia y disminuir el efecto terapéutico. El grupo de mayor edad tenía lógicamente más tiempo de duración de la enfermedad, lo que también podría disminuir la respuesta al tratamiento.⁴¹

Por su parte, Pikryl¹⁹ evaluó el efecto de la EMTr a 10Hz en la CPF izquierda en 15 sesiones de estimulación aplicada a 22 pacientes con esquizofrenia, en que la medicación antipsicótica se mantuvo intacta. Fue un estudio controlado doble ciego, donde de forma aleatoria 11 pacientes recibieron EMTr activa y 11 EMTr falsa. Así se encontró una reducción estadísticamente significativa en la gravedad de los síntomas negativos, generales y afectivos en los sujetos que recibieron la EMTr activa. Los pacientes fueron evaluados mediante la escala de Depresión de Montgomery Asberg (MADRS), la Escala de Depresión de Calgary para Esquizofrenia (CDSS), la Escala de Síntomas Positivos y Negativos para la Esquizofrenia (PANSS), la Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS) y la Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS). No se encontraron cambios en los síntomas positivos de la enfermedad.¹⁹

Es importante mencionar que otros estudios con EMTr de alta frecuencia no lograron probar una efectividad en la reducción de los síntomas negativos. Uno de éstos es el estudio de Holi et al.³⁵ de 2004 con 22 pacientes con esquizofrenia, en que los autores concluyeron que la EMTr de alta frecuencia en la CPF izquierda surte un efecto terapéutico no específico. La mejoría se evaluó con la escala PANSS, el Examen Mínimo del Estado Mental o MMSE (Mini Mental State Examination) para evaluar función cognitiva y el SCL-90, que es un cuestionario de autorreporte para recolectar la visión subjetiva de los pacientes en los cambios sintomáticos. Se observó una mejoría significativa en todas las mediciones excepto el MMSE, tanto en el grupo con EMTr activa como en el grupo con EMTr falsa (control), siendo mayor la mejoría en el grupo control que en el activo. EL SCL-90 fue la única medida que mejoró únicamente en el grupo con EMTr activa, pero esta diferencia no fue significativa. Hay que considerar que los sujetos evaluados eran pacientes crónicos y gravemente enfermos (PANSS >100), lo que en parte puede explicar los resultados.³⁵

Novak³⁵ realizó en 2006 un estudio con 16 pacientes en el que no encontró un cambio significativo en la gravedad de los síntomas negativos con la EMTr activa, comparada con EMTr falsa. En este estudio sí se encontró una disminución de los síntomas positivos y afectivos.^{19,42}

La EMTr de alta frecuencia también se ha utilizado para tratar a dos sujetos con síntomas catatónicos prominentes;

Cuadro 1. Estudios realizados hasta el 2006 que evaluaron a la EMT como tratamiento para los síntomas negativos de la esquizofrenia

Autor	Sujetos tratados /placebo	Parámetros de estimulación								Instrumentos	Efecto terapéutico	Valor P de diferencias de grupos	Calidad del estudio				
		Sitio de estimulación	Frecuencia Hz	Minutos por sesión	Intervalos	Trenes	Sesiones totales	No. Total estímulos	% Umbral motor				Abierto	Placebo controlado	Doble ciego	Cruzado	Nivel de evidencia
Géller et al. 1997	10	AF	1	15	29	1	1	30	100	BPRS	Mejoría anímica temporal	7% promedio reducción en BPRS	X				2-
Feinsod et al. 1998	10	CPFD	1	5	180	60	10	1200	<100	BPRS, CGI	Ansiedad, tensión, inquietud	BPRS p<0.1, NS	X				2-
Klein et al. 1999	31, 16/15	CPFD	1	5	180	60	10	1200	110	PANSS, BPRS, HDRS	Ambos grupos mostraron ligera mejoría	PANSS subescala positiva p<0.1, NS		X	X		1-
Cohen et al. 1999	6	AO	20	20	58	2	10	8000	80	PANSS	Disminución de síntomas negativos	PANSS subescala negativa p<0.02	X				3
Nahas et al. 1999	8, 8/8	CPFDLI	20	20	28	2	1	1600	100	PANSS, SANS	Mejoría temporal de síntomas negativos	NS		X	X	X	2-
Rollnik et al. 2000	12, 12/12	CPFDL dominante	20	20	58	2	10	8000	80	BPRS, STAI, BDI	Depresión y ansiedad no cambiaron significativamente	BPRS p=0.015		X	X	X	1-
Huber et al. 2003																	
Langguth et al. 2003	20, 10/10	CPFDLI	10	20	55	5	10	10000	110	PANSS, MADRS, CDSS	Reducción en síntomas negativos	PANSS subescala negativa p=0.046		X	X		1-
Hajak et al. 2004																	
Jin et al. 2003	20, 8/20	CPFDL bilateral	3, 8-13, 20	20	58	2	10	1200, 4000, 8000	80	PANSS	Mayor reducción de síntomas negativos con frecuencia alpha	PANSS p=0.007		X	X	X	1-
Jin et al. 2005																	
Jandl et al. 2004	10	CPFDLI	10	4.5	10	3.5	5	3500	100	SANS, HDRS, BP, RS, CGI	Puntuaciones en HDRS, BPRS y SANS disminuyeron significativamente	PANSS p<0.001; BPRS, HDRS p<0.01	X				2-
Holi et al. 2004	22, 11/11	CPFDLI	10	12	30	5	10	10000	100	PANSS SC-90	Mejoría significativa en ambos grupos	PANSS p=0.121, NS		X	X		1-
Sachdev et al. 2005	4	CPFDLI	15	12	25	5	20	36000	90	PANSS, MADRS, SOFAS, GAF	Reducción en síntomas negativos	PANSS subescala negativa redujo 33.3%	X				3

AF: área frontal, arriba del área orbital en el punto EEG C3 o C4; CPFD: corteza prefrontal derecha; AO: área orbital; CPFDLI: corteza prefrontal dorsolateral izquierda; CPFDL: corteza prefrontal dorsolateral; IDB: Inventario de Depresión de Beck; BPRS: Brief Psychiatry Rating Scale; CDSS: Calgary Depresión Scale for Schizophrenics; CGI: Clinical Global Impression Scale; GAF: Global Assessment of Functioning; HDRS: Hamilton Depression Rating Scale; MADRS: Montgomery Asberg Depression Scale; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale; SC-90: Symptom Checklist 90; SOFAS: Social and Occupational Functioning Assessment Scale; STAI: State Trait Anxiety Inventory; SANS: Scale of Assessment of Negative Symptoms; NS: not significant; Niveles de evidencia: (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, mayo 2002); 1++ = metanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECCA) o ECCA con muy bajo riesgo de error; 1+ = metanálisis bien conducidos, revisión sistemática de ECCA o ECCA con bajo riesgo de error; 1- = metanálisis, revisión sistemática de ECCA o ECCA con alto riesgo de error; 2++ = revisión sistemática de alta calidad de estudios de casos y controles o cohortes, estudios de casos y controles o de cohorte de alta calidad con muy bajo riesgo de confusión y sesgo y con una alta probabilidad de que la relación sea causal; 2+ = estudio de casos y controles o de cohorte bien conducido con bajo riesgo de confusión o sesgo y con probabilidad moderada de que la relación sea causal; 2- = estudio de casos y controles o de cohorte con alto riesgo de confusión o error y con riesgo significativo de que la relación no sea causal; 3 = estudios no analíticos como reporte de caso o serie de casos; 4 = la opinión del experto.

Tomado de Cordes, J et al. Potential clinical targets of repetitive transcranial magnetic stimulation treatment in schizophrenia. Neuropsychobiology 2006; 54:87-99.

se encontró mejoría con el tratamiento. Un hallazgo interesante fue que el umbral motor de estos pacientes fue extremadamente alto. En este caso, los efectos de la EMTr se pueden parecer a los de la Terapia Electroconvulsiva.⁴³⁻⁴⁵

CONCLUSIÓN

Queda demostrado que la EMTr produce cambios en la actividad cortical, principalmente en áreas ventrales y dorsoestriales. Se debe tener en cuenta que existen otras áreas cerebrales que también pueden ser objeto de estimulación. Estudios recientes han identificado ciertas anomalías en la activación de regiones como el globo pálido izquierdo, el núcleo caudado bilateral y la corteza prefrontal y temporal derechas, que se asocian con los síntomas negativos en pacientes con esquizofrenia.⁴¹

La EMTr puede considerarse como una opción para el tratamiento de los síntomas negativos en la esquizofrenia, ya que estos síntomas son los más persistentes en el tiempo de evolución de la enfermedad, son de difícil manejo y no hay un tratamiento infalible para ellos, lo que limita la funcionalidad de los pacientes. La EMT es un método no invasivo y con pocos efectos adversos. Es preciso conducir más estudios controlados, mayores muestras y periodos de seguimientos más largos, así como estudios en que se usen parámetros de estimulación constantes para que sean comparables entre sí. De esta forma se contará con un mayor nivel de evidencia científica para establecer de forma cierta la eficacia de la EMTr en el tratamiento de la esquizofrenia.

REFERENCIAS

- Caraveo J, Medina-Mora M, Rascón ML, Villatoro J, Martínez-Velez A. La prevalencia de los trastornos psiquiátricos en la población adulta urbana de México. *Salud Mental* 1996;19:14-21.
- Andreasen NC, O'Leary DS, Flaum M, Nopoulos P, Watkins GL et al. Hypofrontality in schizophrenia: distributed dysfunctional circuits in neuroleptic naive patients. *Lancet* 1997;349(4067):1730-1734.
- Stahl SM, Buckley PF. Negative symptoms of schizophrenia: a problem that will not go away. *Acta Psychiatr Scand* 2007;115:4-11.
- Baker HL Jr, Berquist TH, Kispert DB, Reese DF, Houser OW et al. Magnetic resonance imaging in a routine clinical setting. *Mayo Clin Proc* 1985;60(2):75-90.
- Burt T, Lisanby SH, Sackeim HA. Neuropsychiatric applications of transcranial magnetic stimulation: a meta analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002;5:73-103.
- Hallett M. Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature* 2000;406(6792):147-150.
- Haraldson H, Ferrarelli F, Kalin N, Tononi G. Transcranial magnetic stimulation in the investigation and treatment of schizophrenia: a review. *Schizo Res* 2004;71:1-16.
- Cordes J, Arends M, Mobascher A, Brinkmeyer J, Kornischka J et al. Potential clinical targets of repetitive transcranial magnetic stimulation treatment in schizophrenia. *Neuropsychobiology* 2006;54:87-99.
- Fitzgerald P, Brown T, Daskalakis Z. The application of transcranial magnetic stimulation in psychiatry and neurosciences research. Review article. *Acta Psychiatr Scand* 2002;105:324-340.
- Keck M, Welt T, Muller M, Erhardt A, Ohl F et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation increases the release of dopamine in the mesolimbic and mesostriatal system. *Neuropsychopharmacology* 2002;43:101.
- Taber MT, Fibiger HC. Electrical stimulation of the prefrontal cortex increases dopamine release in the nucleus accumbens of the rat: modulation by metabotropic glutamate receptors. *J Neurosci* 1995;15:3896-3904.
- Strafella AP, Paus T, Barrett J, Dagher A. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *J Neurosci* 2001;21:157-164.
- Buchanan R. Persistent Negative Symptoms in Schizophrenia: An overview. *Schiz Bull* 2007;33(4):1013-1022.
- Meyer-Lindenberg A, Miletich RS, Kohn PD, Esposito G, Carson RE et al. Reduced prefrontal activity predicts exaggerated striatal dopaminergic function in schizophrenia. *Nat Neurosci* 2002;5:267-271.
- Cordes J, Brinkmeyer J, Kotrotsios G, Arends M, Mobascher A et al. The effect of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on negative symptoms and electrophysiological correlates of facial affect recognition in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2005;31:510.
- Jackson ME, Frost AS, Moghaddam B. Stimulation of prefrontal cortex at physiologically relevant frequencies inhibits dopamine release in the nucleus accumbens. *J Neurochem* 2001;78:920-923.
- Triggs WJ et al. Effects of left frontal transcranial magnetic stimulation on depressed mood, cognition, and corticomotor threshold. *Biol Psychiatry* 1999;45:1440-1446.
- Weinberger DR, Egan MF, Bertolino A, Callicott JH, Mattay VS et al. Prefrontal neurons and the genetics of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001;50:825-844.
- Prikyl R, Kasperek T, Skotakova S, Ustohal L, Kucerova H, Ceskova E. Treatment of negative symptoms of schizophrenia using repetitive transcranial magnetic stimulation in a double-blind randomized controlled study. *Schizo Res* 2007; 95: 151-157.
- Heimer L, Harlan RE, Alheid GF, Garcia MM, de Olmos J. Substantia innominata: a notion which impedes clinical-anatomical correlations in neuropsychiatric disorders. *Neuroscience*. 1997 Feb; 76(4):957-1006. Review.
- Hajak G, Marienhagen J, Langguth B, Werner S, Binder H et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. In schizophrenia: a combined treatment and neuroimaging study. *Psychol Med* 2004;34:1157-1163.
- Potkin SG, Alva G, Fleming K, Anand R, Keator D et al. A PET study of the pathophysiology of negative symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002;159:227-237.
- Arends M, Mobascher A, Brinkmeyer J, Wölwer W, Krieger K et al. Influence of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on autonomic nervous system (ANS) function in schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2004;19(supl 1):16.
- Kirkpatrick B. Editor's introduction: theme issue on negative symptoms. *Schizophr Bull* 2006;32:214-219.
- Bertolino A, Breier A, Callicott JH, Adler C, Mattay VS et al. The relationship between dorsolateral prefrontal neuronal N-acetylaspartate and evoked release of striatal dopamine in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2000;22:125-132.
- Rollnik JD, Huber TJ, Mogk H, Siggelkow S, Kropp S et al. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenic patients. *NeuroReport* 2000;11:4013-4015.
- Hill K, Mann L, Laws KR, Stephenson CM, Nimmo-Smith I et al. Hypofrontality in schizophrenia: a meta-analysis of functional imaging studies. *Acta Psychiatr Scand* 2004;110:243-256.
- Jandl M, Bettner R, Sack A, Weber B. Changes in negative symptoms and EEG in schizophrenic patients after repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS): an open-label pilot study. *J Neural Transm* 2005;112:955.
- Jin Y, Potkin SG, Kemp AS, Huerta ST, Alva G et al. Therapeutic effects of individualized alpha frequency transcranial magnetic stimulation

- (TMS) on the negative symptoms of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2006;32:556-561.
30. Sachdev P, Loo C, Mitchell P, Malhi G. Transcranial magnetic stimulation for the deficit syndrome of schizophrenia: a pilot investigation. *Psychiatry Clin Neurosci* 2005;59:354-357.
 31. Geller V, Grisaru N, Abarbanel JM, Lemberg T, Belmaker RH. Slow magnetic stimulation of prefrontal cortex in depression and schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1997;21:105-110.
 32. Feinsod M, Kreinin B, Chistyakov A, Klein E. Preliminary evidence for a beneficial effect of low-frequency, repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with major depression and schizophrenia. *Depress Anxiety* 1998;7(2):65-68.
 33. Klein E, Kolsky Y, Puyerosky M, Koren D, Chistyakov A et al. Right prefrontal slow repetitive magnetic stimulation in schizophrenia: a double-blind sham-controlled pilot study. *Biol Psychiatry* 1999;46:1451-1454.
 34. Cohen E, Bernardo M, Masana J, Arrufat FJ, Navarro V et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of chronic negative schizophrenia: a pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67(1):129-130.
 35. Holli MM, Eronen M, Toivonen K, Toivonen P, Marttunen M et al. Left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2004;30:429-434.
 36. Rolnik JD, Huber TJ, Mogk H, Siggelkow S, Kropp S et al. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenic patients. *Neuroreport* 2000;11(18):4013-4015.
 37. Nahas Z, McConnell KCS, Molloy M, Oliver NC, Risch SC et al. Could left prefrontal rTMS modify negative symptoms and attention in schizophrenia? *Biol Psychiatry* 1999;45(8 Suppl. 1):37S.
 38. Jandl M, Bittner R, Sack A, Weber B, Günther T et al. Changes in negative symptoms and EEG in schizophrenic patients after repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): an open-label pilot study. *J Neural Transm* 2005;112(7):955-967.
 39. Nahas Z, Lomarev M, Roberts DR, Shastri A, Lorberbaum JP et al. Unilateral left prefrontal transcranial magnetic stimulation (TMS) produces intensity-dependent bilateral effects as measured by interleaved BOLD fMRI. *Biol Psychiatry* 2001;50(9):712-720.
 40. Jin Y, Potkin SG, Kemp AS, Huerta ST, Alva G et al. Therapeutic effects of individualized alpha frequency transcranial magnetic stimulation (alphaTMS) on the negative symptoms of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2006;32(3):556-561.
 41. Mogg A, Purvis R, Eranti S, Contell F, Taylo J et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for negative symptoms of schizophrenia: A randomized controlled pilot study. *Schizophr Res* 2007;93:221-228.
 42. Novák T, Horáček J, Mohr P, Kopeček M, Skrdlantová L et al. The double-blind sham-controlled study of high-frequency rTMS (20 Hz) for negative symptoms in schizophrenia: negative results. *Neuro Endocrinol Lett* 2006;27(1-2):209-213.
 43. Grisaru N, Chudakov B, Yaroslavsky Y, Belmaker RH. Catatonia treated with transcranial magnetic stimulation. *Am J Psychiatry* 1998;155(11):1630.
 44. Saba G, Rocamora JF, Kalalou K, Benadhira R, Plaze M et al. Catatonia and transcranial magnetic stimulation. *Am J Psychiatry* 2002;159(10):1794.
 45. Pascual-Leone A, Manocha DS, Birnbaum R, Goff DC. Motor cortical excitability in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2002;52(1):24-31.