



บทความฟื้นฟูวิชาการ (REVIEW ARTICLE)

การใช้คลื่นแม่เหล็กกระตุ้นสมองแบบซ้ำต่ออาการ ด้านลบในผู้ป่วยจิตเภท: บทความฟื้นฟูวิชาการ

คุณหญิง อุดมอิทธิพงศ์*, อรรถกร สวนซัง**,
กฤตณัย แก้วศ***, เกษรมาศ อยู่ถิน***

วันรับบทความ : 9 พฤศจิกายน 2561
วันแก้ไขบทความ : 21 กุมภาพันธ์ 2562
วันตอบรับบทความ : 5 มีนาคม 2562

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ : เพื่อทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับการใช้คลื่นแม่เหล็กกระตุ้นสมองแบบซ้ำต่ออาการด้านลบในผู้ป่วยจิตเภท

วัสดุและวิธีการ : สืบค้นจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ต่างๆ ได้แก่ ตำรา หนังสือ วารสาร และบทความวิชาการที่ถูกรวบรวมผ่าน PubMed, google, Web of Science ทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ โดยใช้คำสำคัญในการค้นหา ได้แก่ คลื่นแม่เหล็กกระตุ้นสมองแบบซ้ำ อาการด้านลบ และผู้ป่วยจิตเภท

ผล : พบงานวิจัยที่ผ่านเกณฑ์ที่เกี่ยวข้องกับการใช้คลื่นแม่เหล็กกระตุ้นสมองแบบซ้ำต่ออาการด้านลบในผู้ป่วยจิตเภท 11 เรื่อง ได้แก่ งานวิจัยเชิงทดลอง 8 เรื่อง การวิเคราะห์ห่อถักงานวิจัย 2 เรื่อง และทบทวนบทความ 1 เรื่อง จากงานวิจัยเหล่านี้ชี้ให้เห็นว่าการใช้คลื่นแม่เหล็กกระตุ้นสมองแบบซ้ำเป็นทางเลือกหนึ่งของเครื่องมือที่ได้รับการยอมรับ ปลอดภัย และมีประสิทธิภาพของการบำบัดรักษา พบผลการศึกษาเปรียบเทียบด้วยการใช้การใช้คลื่นแม่เหล็กกระตุ้นสมองแบบซ้ำ ให้ได้ผลที่ดีกว่ากลุ่มควบคุมต่อการรักษาอาการด้านลบในผู้ป่วยจิตเภทนั้น ต้องใช้คลื่นแม่เหล็กกระตุ้นสมองแบบซ้ำที่ความถี่ 10 Hz เป็นเวลาอย่างน้อย 3 สัปดาห์ ติดต่อกัน กระตุ้นที่ตำแหน่ง dorsolateral prefrontal cortex และระยะเวลาของความเจ็บป่วยของผู้ป่วยจิตเภทต้องน้อยกว่าหรือเท่ากับ 8 ปี

สรุป : การใช้คลื่นแม่เหล็กกระตุ้นสมองแบบซ้ำเป็นการรักษาอีกหนึ่งวิธีที่ปลอดภัย และมีประโยชน์ต่อการรักษาผู้ป่วยจิตเภทที่มีอาการด้านลบให้ดีขึ้นได้ จากการทบทวนวรรณกรรมครั้งนี้ มีข้อเสนอแนะในอนาคตควรมีการศึกษาในกลุ่มตัวอย่างที่มีขนาดใหญ่และศึกษาปัจจัยอื่นที่เกี่ยวข้องเพิ่มเติมที่อาจส่งผลกระทบต่อการรักษา

คำสำคัญ : คลื่นแม่เหล็กกระตุ้นสมองแบบซ้ำ โรคจิตเภท อาการด้านลบ

*พยาบาลวิชาชีพ สถาบันจิตเวชศาสตร์สมเด็จพระยา

**เภสัชกร สถาบันจิตเวชศาสตร์สมเด็จพระยา

***นักวิชาการศึกษา สถาบันจิตเวชศาสตร์สมเด็จพระยา



THE USE OF REPETITIVE TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION FOR NEGATIVE SYMPTOMS IN SCHIZOPHRENIA

*Dussadee Udomittipong**, *Orabhorn Suanchang***,
*Krittanaï Kaewyot****, *Keyunmart Yootin****

Received : November 9, 2018

Revised : February 21, 2019

Accepted : March 5, 2019

Abstract

Objective: To review the literature using repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on negative symptoms in schizophrenia.

Material and Methods: Literature review for this article was conducted via PubMed, google, Web of Science and other medical online-databases articles and textbooks including public articles both Thai and English language using. The search was carried out using the terms rTMS, repetitive transcranial magnetic stimulation, negative symptoms and schizophrenia.

Results: Eleven studies based on rTMS for negative symptoms in schizophrenia (eight experimental studies, two meta-analysis, and one review article) met eligibility criteria. These findings indicated that active rTMS was considered an effective, safe and well-tolerated treatment option. High-frequency of 10 Hz setting applied over the left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC), at least 3 consecutive weeks of treatment and using 8 years as a cutoff for duration of illness were found to be better than sham rTMS in alleviating negative symptoms of schizophrenia.

Conclusion: rTMS was considered another useful and safe treatment which was able to improve negative symptoms of schizophrenia. This review article suggested the need for future studies with larger sample sizes and other factors affecting treatment.

Keywords: repetitive transcranial magnetic stimulation, schizophrenia, negative symptoms

*Registered Nurse, Somdet Chaopraya Institute of Psychiatry

**Pharmacist, Somdet Chaopraya Institute of Psychiatry

***Education officer, Somdet Chaopraya Institute of Psychiatry

บทนำ

โรคจิตเภท (schizophrenia) เป็นความเจ็บป่วยทางจิตที่พบมากที่สุดมีทั้งความรุนแรงและเรื้อรัง ความเจ็บป่วยของโรคนำไปสู่ความพิการหรือการไร้ความสามารถที่มากขึ้นและมีผลในระยะยาว¹ พบความชุกของโรคจิตเภทพบได้ในประชากรทั่วไปร้อยละ 1 - 1.5 อุบัติการณ์ของโรคพบได้ประมาณร้อยละ 0.85 ของประชากรทั่วโลก² สำหรับสถานการณ์ผู้ป่วยโรคทางจิตในประเทศไทย จากข้อมูลกรมสุขภาพจิตพบผู้ป่วยจิตเวชทั้งหมด 1,152,044 ราย ในจำนวนนี้เป็นผู้ป่วยโรคจิตเภท 409,003 ราย คิดเป็นร้อยละ 35.5 และเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มากเป็นอันดับ 1 ของผู้ป่วยโรคทางจิตเวชทั้งหมด³ กลุ่มอาการของโรคจิตเภทจะแสดงความผิดปกติในการทำหน้าที่ของสมองด้านการรับรู้ สติปัญญา การเชื่อมโยงความคิด การควบคุมตัวเอง การแสดงออกทางอารมณ์ การสื่อสาร และขาดแรงจูงใจ เป็นความผิดปกติที่ยังไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัด เมื่อเป็นแล้วมักไม่หายขาด ส่วนใหญ่มีอาการกำเริบเป็นช่วงๆ โดยมีอาการหลงเหลืออยู่ในระหว่างนั้น ระยะแรกของการดำเนินโรคในช่วงกำเริบจะเป็นกลุ่มอาการด้านบวก เช่น ประสาทหลอน หลงผิด และในระยะหลังส่วนใหญ่มีกลุ่มอาการด้านลบ เป็นภาวะที่ขาดในสิ่งที่คนทั่วไปควรมี เช่น ในด้านความรู้สึก ความต้องการในสิ่งต่างๆ อาการเหล่านี้ ได้แก่ ไม่พูด พูดน้อย เนื้อหาที่พูดมีน้อย ใช้เวลานานกว่าจะตอบ⁴

สำหรับอาการด้านลบ (negative symptoms) ได้รับการถูกค้นพบว่าเป็นตัวทำนายที่สำคัญของโรคจิตเภท⁵ กลุ่มอาการด้านลบโรคจิตเภทเป็นอาการที่แสดงถึงการไม่ทำหน้าที่หรือทำหน้าที่ที่ลดลงนั้น ซึ่งหน้าที่นี้ได้เคยมีอยู่ในระยะ

ก่อนเกิดโรคในผู้ป่วยโรคจิตเภท อาการในกลุ่มนี้ได้แก่ สีหน้าอารมณ์เฉยเมย (blunting of affect) ชีวิตไม่มีจุดหมาย หมดความกระตือรือร้นในชีวิต (avolition) ไม่มีสัมพันธภาพกับใคร (lack of socialization) ไม่พูดหรือพูดน้อย (alogia) ไม่ยินดีในร่ำรวย (anhedonia)⁶ โดยทั่วไปความรุนแรงของอาการทางลบของโรคจิตเภทมีการคาดการณ์ว่าส่งผลทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตและการทำหน้าที่ทางสังคมแย่ลง ส่งผลเสียต่อความสัมพันธ์ระหว่างบุคคล ประสิทธิภาพการทำงานลดลง และโดยทั่วไปพบว่าผลของการรักษาในผู้ป่วยโรคจิตเภทแย่ลงด้วยเช่นกัน⁷ รวมทั้งพบว่ามีผลต่อการทำงานของสมองทำให้พุทธิปัญญาหรือ cognitive function บกพร่องแล้ว ยังส่งผลต่อภาระในการดูแล คุณภาพชีวิต และภาระหนักของครอบครัว⁶ ส่งผลให้เกิดความสูญเสียทางสังคมและเศรษฐกิจ

การรักษาผู้ป่วยโรคจิตเภท มีการใช้วิธีการรักษาหลายวิธีผสมผสานกันทั้งการรักษาด้วยยา การรักษาด้วยไฟฟ้าและการรักษาด้วยจิตสังคม⁴ การรักษาด้วยยาในผู้ป่วยโรคจิตเภทที่มีอาการด้านลบ ส่วนใหญ่ในปัจจุบันพบว่ายังได้ผลไม่เป็นที่พึงพอใจมีข้อจำกัดของยาด้านโรคจิต⁸⁻¹⁰ กลุ่มอาการด้านลบและความบกพร่องทางพุทธิปัญญามักไม่ตอบสนองต่อการรักษา นอกจากนี้ยังพบผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นในการรักษาด้วยการใช้ยาด้านโรคจิตอย่างมีนัยสำคัญต่อผู้ป่วยโรคจิตเภทอย่างต่อเนื่อง ที่มีผลกระทบต่อการปฏิบัติตัว ความร่วมมือในการรักษาของผู้ป่วย¹¹ แต่สำหรับในส่วนการบำบัดแบบ adjunctive therapy ด้วยการเสริมยา ก็ถูกนำมาใช้เพียงเพื่อบรรเทาอาการด้านลบ และประสิทธิภาพของการบำบัดแบบ adjunctive therapy ก็ไม่ได้เป็น

ที่น่าพอใจ^{9,11-12} สำหรับช่วงเวลาของการค้นพบยาต้านโรคจิต (antipsychotic medications) จะมีความหวังในการรักษาอาการด้านลบ ที่มีความจำเป็นที่จะต้องให้ผู้ป่วยได้รับการควบคุมเพื่อให้ได้รับยาอย่างมีประสิทธิภาพยังไม่มีการค้นพบวิธีการที่ดีพอที่จะช่วยรักษาผู้ป่วยเหล่านี้ให้มีคุณภาพชีวิตที่ทุกข์ทรมานจากโรคให้ดีขึ้นและมีชีวิตที่ยืนยาว¹³ ส่วนการรักษาด้วยไฟฟ้า (electroconvulsive therapy: ECT)⁴ เป็นการรักษาโดยใช้กระแสไฟฟ้าขนาดต่ำผ่านสมองบริเวณที่กำหนด เพื่อให้เกิดอาการชักแบบทั้งตัวใช้ในกรณีผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา โดยทั่วไปจะใช้ยาร่วมกับการรักษาด้วย ECT การรักษาด้านจิตสังคมการทำจิตบำบัด (psychotherapy) การให้คำปรึกษา (counseling) การให้คำแนะนำปรึกษาแก่ครอบครัว (family counseling) และกลุ่มบำบัด (therapeutic groups)⁴

นอกจากนี้มีทางเลือกหนึ่งที่ได้รับการพัฒนาและใช้ในการตรวจประเมินผู้ป่วยในช่วง 10 ปีที่ผ่านมาเพื่อรักษาผู้ป่วยจิตเภทด้วยคลื่นแม่เหล็กกระตุ้นสมอง (Transcranial magnetic stimulation: TMS)^{11,15} เป็นนวัตกรรมที่มีบทบาทสำคัญในเชิงรักษา (therapeutic intervention) สำหรับผู้ป่วยจิตเภทที่มีอาการด้านลบด้วยคลื่นแม่เหล็กกระตุ้นสมองแบบซ้ำและนำวิธีการใช้คลื่นแม่เหล็กกระตุ้นสมองพัฒนาไปสู่การวินิจฉัยทางคลินิกและการตรวจเพื่อพยากรณ์โรค¹⁴ คุณสมบัติพื้นฐานของการใช้คลื่นแม่เหล็กกระตุ้นสมอง คือ เพื่อกระตุ้นสมองส่วน spinal root, cranial nerves และ peripheral nerves และพบว่ามีความปลอดภัย ไม่ทำให้ผู้ถูกทดสอบเจ็บปวด รวมทั้งไม่มีการรุกรานเข้าไปภายในอวัยวะ สามารถนำมาใช้ประโยชน์ทางการแพทย์ได้

ใน 3 แง่มุมที่สำคัญ ได้แก่ ใช้เป็นเครื่องมือวิจัยพื้นฐานทางประสาทวิทยาศาสตร์ เป็นเครื่องมือที่ช่วยในการวินิจฉัยโรคทางระบบประสาท และที่มีความสำคัญมากขึ้นในปัจจุบัน คือ การมีบทบาทการรักษาโรคทางระบบจิตประสาท มีหลักการสำคัญการใช้คลื่นแม่เหล็กกระตุ้นสมอง คือมีการทำงานของกระแสไฟฟ้าที่ไหลผ่านขดลวด ทำให้เกิดสนามแม่เหล็กผ่านตัวกลางที่มีคุณสมบัติเหนี่ยวนำคือเซลล์ประสาทที่เป็นเสมือนขดลวดเหนี่ยวนำที่สมองทำให้เกิดกระแสไฟฟ้าไหลเวียนภายในสมองได้โดยไม่ต้องผ่านกระแสไฟฟ้าเข้าสู่สมองโดยตรง และทิศทางของคลื่นเป็นไปในแนวราบ (horizontal) การกระตุ้นของใยประสาทเป็นไปตามแนวยาว ซึ่งทำให้เกิด depolarization ผ่านตลอดเยื่อหุ้มเซลล์ ส่วนความสามารถในการทำให้เกิด depolarization ของเซลล์ประสาทขึ้นกับหน้าที่การกระตุ้น (activating function) ซึ่งจะส่งผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ไปตามเส้นประสาท และหากมีการหักหรือองของเส้นประสาท กระแสคลื่นก็ยังคงเป็นไปได้ด้วยดี

สำหรับการทบทวนวรรณกรรมครั้งนี้เกี่ยวกับการใช้คลื่นแม่เหล็กกระตุ้นสมองแบบซ้ำ (repetitive transcranial magnetic stimulation: rTMS)¹⁴ ในการรักษาอาการด้านลบของผู้ป่วยจิตเภทโดยใช้ rTMS คือเป็นการให้คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้ากระตุ้นซ้ำๆ ทำให้เกิดผลที่นานกว่าการกระตุ้นครั้งเดียวหรือสองครั้ง กลไกการออกฤทธิ์นั้นยังอยู่ในระหว่างการศึกษามีรายงานว่า rTMS ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของวงจรประสาทและลดการทำงานของระบบ hypothalamic pituitary adrenocortical การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวน่าจะมาจากการปรับเปลี่ยนการทำงานของ

ของสารสื่อประสาท (neurotransmitter) /การหลั่งสารควบคุมประสาท (neuromodulator) การเปลี่ยนแปลงของจุดประสานประสาท (transsynaptic efficiency, signaling pathways) และการถอดรหัสของยีน (gene transcription) กลไกการออกฤทธิ์ในการปรับเปลี่ยนการกระตุ้นส่วนผิวสมอง (cortical excitability) จาก rTMS ยังคงไม่ทราบแน่ชัด แต่กลไกที่น่าจะเป็นไปได้ในการใช้ rTMS ความถี่สูง คือการทำให้เกิดกระบวนการเสริมกำลังการส่งสัญญาณในระยะยาว (long term potentiation) ของจุดประสานประสาทเปลือกสมอง (cortical synapse) ส่วนกลไกที่น่าจะเป็นไปได้ในการใช้ rTMS ความถี่ต่ำ คือการทำให้เกิดการกดการทำงานของจุดประสานประสาทเปลือกสมอง และจากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าการปรับเปลี่ยนสารสื่อประสาทและเห็นย่นำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของยีน ผลดังกล่าวอาจส่งผลต่อการกระตุ้นของ rTMS ให้อยู่ได้นาน มีหลายการศึกษาในมนุษย์ที่ใช้ rTMS ร่วมกับ functional neuroimaging สามารถตรวจสอบผลของ rTMS ได้ว่าความถี่ต่ำจะไปลดการไหลของเลือดที่ไปเลี้ยงสมอง (cerebral blood flow) และเมตาบอลิซึมของสมอง ส่วน rTMS ความถี่สูงจะไปเพิ่มการไหลของเลือดที่ไปเลี้ยงสมองและเมตาบอลิซึมของสมอง แต่อย่างไรก็ตามการใช้ rTMS ร่วมกับการสร้างภาพการทำงานของสมอง (functional neuroimaging) เป็นสิ่งที่มีประโยชน์มากที่สุดในการศึกษาการเชื่อมโยงกันทางหน้าที่ของระบบประสาท (functional connectivity) ในสมองของมนุษย์ และยิ่งไปกว่านั้นการใช้ rTMS ร่วมกับการตรวจทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์ที่ใช้ศึกษาการทำงานของอวัยวะเป้าหมายที่ต้องการ

ที่ต้องการ โดยอาศัยการถ่ายภาพการกระจายตัวของสารกัมมันตรังสีที่แตกตัวให้โพสิตรอน (PET) หรือ magnetic resonance spectroscopy อาจกลายเป็นนวัตกรรมที่สามารถใช้ตรวจหน้าที่ของสารเคมีในระบบประสาทในคนปกติและในผู้ป่วยได้ ข้อห้ามในการรักษาด้วย TMS¹⁴⁻¹⁵ กรณีที่มีโลหะในศีรษะหรือชิ้นส่วนแม่เหล็ก ผู้ที่ใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจ (Pace maker) หรือเครื่องมือที่ฝังอยู่ในร่างกาย อธิบายได้ว่าสนามแม่เหล็กสามารถเหนี่ยวนำวัตถุที่เป็นโลหะ เช่น เข็มผ่าตัดหลอดเลือดสมอง โป่งพอง และใช้อุปกรณ์หนีบหลอดเลือด หรือตามร่างกาย ซึ่งจะก่อให้เกิดแรงกระทำต่อโครงสร้างสมองโดยรอบวัตถุนั้นได้ และสนามแม่เหล็กดังกล่าวนี้จะรบกวนการทำงานของวงจรไฟฟ้าของเครื่องเหล่านั้นได้ รวมทั้งผู้ป่วยที่มีอาการปวดบริเวณหนังศีรษะ เวียนศีรษะ รู้สึกอ่อนเพลีย และผู้ป่วยที่มีประวัติหรือความเสี่ยงของการชัก

จากที่กล่าวมาจะเห็นได้ถึงความสำคัญในการการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับการกระตุ้นด้วยพลังงานแม่เหล็กผ่านกะโหลกศีรษะแบบซ้ำต่ออาการด้านลบในผู้ป่วยจิตเภท จึงเป็นวิธีการที่จะนำมาสนับสนุนและหาวิธีการให้กับผู้ให้การดูแลรักษาผู้ป่วยจิตเภทที่มีอาการด้านลบให้มีทางเลือกเพิ่มขึ้นและให้ได้ข้อมูลทางวิชาการที่วางแผนช่วยเหลือดูแลผู้ป่วยจิตเภทได้อย่างเหมาะสมมากที่สุด

วัตถุประสงค์และวิธีการ

การทบทวนวรรณกรรมได้จากการสืบค้นวรรณกรรมในระหว่างปี ค.ศ.1999 - 2017 โดยกำหนดคำสำคัญภาษาอังกฤษ คือ repetitive

transcranial magnetic stimulation, schizophrenia, negative symptom และภาษาไทย คือ พลังงานแม่เหล็กผ่านกะโหลกศีรษะแบบซ้ำ อาการด้านลบผู้ป่วยจิตเภท ใช้ฐานข้อมูล Pubmed และฐานข้อมูลโครงการเครือข่ายห้องสมุดในประเทศไทย (ThaiLIS: Thai Library Integrated System) พบวรรณกรรม 40 เรื่อง เมื่อคัดการศึกษาและพิจารณาคัดเลือกรวมตามความครอบคลุมขอบเขตเนื้อหาเพียง 11 เรื่อง ประกอบด้วย ทบทวนบทความ 1 เรื่อง การวิเคราะห์ห่อภิมานงานวิจัย 2 เรื่อง งานวิจัยเชิงทดลอง 8 เรื่อง ที่มีลักษณะการศึกษานำร่องเชิงทดลอง 1 เรื่อง การศึกษาเชิงทดลองแบบกลุ่มเดียวมีการทดสอบก่อนและหลังการทดลอง 1 เรื่อง การทดลองทางคลินิกแบบสุ่มแบบปกปิดสองทางและมีกลุ่มควบคุม 6 เรื่อง

ผล

ผลการใช้คลื่นแม่เหล็กกระตุ้นสมองแบบซ้ำต่อการรักษาอาการด้านลบในผู้ป่วยจิตเภท

จากการทบทวนวรรณกรรมบทความของ Khurshid และ Janicak¹⁶ ได้ตรวจสอบผลการทดลองหลายฉบับเพื่อประเมินประโยชน์ของ TMS สำหรับโรคจิตเภทและความผิดปกติทางจิตที่เกี่ยวข้อง พบว่าถึงแม้การศึกษาบางฉบับจะสนับสนุนประสิทธิผลการใช้ TMS สำหรับอาการทางจิต แต่หลักฐานส่วนใหญ่ก็ขัดแย้งกันและไม่มีการศึกษาเพียงอย่างเดียวให้หลักฐานชัดเจนสำหรับ TMS ที่เป็นตัวหลักในการรักษาความผิดปกติเหล่านี้ ในปัจจุบันแม้ว่าผลการศึกษาเบื้องต้นแสดงให้เห็นว่าประสิทธิภาพในการรักษาโรคจิตเภทในผู้ป่วยจิตเภทมีประสิทธิผลมากขึ้น แต่ความเด่นชัดของหลักฐานไม่สนับสนุน

TMS ที่จะใช้ในการรักษาผู้ป่วยเป็นอันดับแรก อย่างไรก็ตามการใช้ TMS เป็นกระบวนการที่สั้นที่จะทำให้มีการรักษาที่แตกต่างออกไปในการกำหนดเป้าหมายของอาการที่เฉพาะเจาะจงซึ่งอาจมีประโยชน์ต่อการรักษาได้ ผลการรักษา TMS ที่ได้ผลที่ดีและเด่นชัดมากที่สุด คือที่ตำแหน่ง temporoparietal cortex ต่ออาการ auditory hallucinations ในทำนองเดียวกัน การกระตุ้นที่ตำแหน่ง DLPFC เป็นประโยชน์ในการรักษาอาการด้านลบ ดังนั้นจึงมีความจำเป็นต้องมีการศึกษาทดลองเพิ่มเติมเพื่อหาแนวโน้มที่จะตอบสนองต่อการรักษา TMS ให้ได้มากที่สุด ในผู้ป่วยโรคจิตเภท¹⁷ Slotema และคณะ¹⁸ ศึกษาพบแนวโน้มสำหรับ TMS ที่ใช้ที่ตำแหน่ง DLPFC เพื่อรักษาอาการด้านลบเมื่อเทียบกับการรักษา ระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมได้ผลที่ดีขึ้น การค้นพบนี้สอดคล้องกับผลการวิจัยแบบ meta-analysis ของ Freitas และคณะ¹⁹ ตรวจสอบการศึกษางานวิจัย 9 การทดลองรวมผู้ป่วยที่ใช้ในการทดลอง 213 ราย รายงานผลพบมีประโยชน์ต่อการรักษาอาการด้านลบ แต่ต้องมีขนาดของ TMS ที่ 10 Hz และใช้รักษาเป็นระยะเวลา มากกว่า 3 สัปดาห์

สำหรับความหมายของอาการด้านลบ คือ ความบกพร่องของกระบวนการคิดปกติและการตอบสนองทางอารมณ์ซึ่งมักไม่ตอบสนองต่อยา antipsychotic อาการด้านลบในผู้ป่วยจิตเภทนำไปสู่การลดคุณภาพชีวิต ลดความสามารถในการทำงานและเพิ่มภาระต่อผู้อื่นมากกว่าผู้ป่วยโรคจิตเภทที่มีอาการด้านบวก เนื่องจากการตอบสนองต่อยาที่ไม่ดี ดังนั้นการพัฒนารักษาแบบใหม่สำหรับการรักษาอาการด้านลบของโรคจิตเภทจึงเป็นสิ่งสำคัญ rTMS จึงได้

ถูกนำเสนอในข้อสัญญาหนึ่งของการรักษาอาการด้านลบของโรคจิตเภท ในช่วงทศวรรษที่ผ่านมา มีการทดลองหลายครั้งได้รายงานถึงประสิทธิภาพของการรักษาด้วย rTMS แต่อย่างไรก็ตามผลลัพธ์ที่ได้ก็ยังไม่สอดคล้องกัน²⁰ จึงเป็นที่มาของการทบทวนวรรณกรรมของผลการวิจัยที่เกี่ยวข้องกับผลการรักษาด้วยการใช้คลื่นแม่เหล็กกระตุ้นสมองแบบซ้ำต่ออาการด้านลบโรคจิตเภท ดังต่อไปนี้

มีการศึกษาครั้งแรกของ Cohen และคณะ ปี 1999²¹ เพื่อตรวจสอบผลการรักษาด้วย rTMS ความถี่สูง 20 เฮิร์ตซ์ นานครั้งละ 2 วินาที 5 ครั้ง/สัปดาห์ เป็นเวลา 2 สัปดาห์ ตำแหน่ง PFC ด้านซ้าย ผู้ป่วยจิตเภทที่มีอาการด้านลบเด่นที่รักษาแบบผู้ป่วยใน ประเมินโดยใช้เครื่องมือ The UKU Side Effects Rating Scale (UKU), The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) ผลลัพธ์ที่ได้หลังจากผู้ป่วยจิตเภทได้รับ rTMS พบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงในการลดการกระทำในส่วนของ prefrontal cortex ในสมอง ซึ่งจะนำไปสู่ปัญหาด้านการรับรู้ เช่น ปัญหาด้านความจำ และปัญหาด้านการตัดสินใจ (hypofrontality) อย่างไรก็ตามกลับพบอาการด้านลบกลับลดลงโดยรวม

Rollnik และคณะ²² ศึกษาแบบ double blind รูปแบบการวิจัยแบบ crossover ผลของ rTMS ความถี่สูงขนาด 20 Hz ที่ตำแหน่ง PFC ด้านซ้ายผู้ป่วยจิตเภท 12 ราย มีอาการด้านลบกระตุ้นทุกวันเป็นเวลา 2 สัปดาห์ ประเมินด้วย The brief psychiatric rating scale score (BPRS) พบค่าคะแนนการวัด BPRS ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ แต่คะแนนซึมเศร้าและวิตกกังวลไม่มีการเปลี่ยนแปลง

Hajak และคณะ²³ ศึกษา High-frequency rTMS แบบคู่ขนาน กลุ่มทดลองและควบคุมในผู้ป่วยจิตเภท 20 ราย ความถี่สูง 10 Hz ตำแหน่ง left DLPFC กระตุ้นวันละครั้ง เป็นเวลา 10 วัน ผลการศึกษาพบอาการด้านลบและอาการซึมเศร้าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมและประเมินด้วยการสร้างภาพสมองเทคนิค ECD-SPECT (ethyl cysteinate dimer: ECD, single photon emission computed tomography: SPECT) พบว่าปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงสมองไม่มีการเปลี่ยนแปลง

Dlabac และคณะ²⁴ ศึกษาแบบ meta-analysis ของประสิทธิภาพของ rTMS ต่ออาการด้านลบในโรคจิตเภท 9 การทดลองแบบสุ่มเทียบกับกลุ่มหลอก ผู้ป่วยทั้งหมด 213 ราย พบขนาดผลค่าเฉลี่ยถ่วงน้ำหนัก (mean weighted effect size) อยู่ในช่วงขนาดเล็กถึงปานกลางอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อรวมการศึกษาที่ใช้ rTMS ความถี่ 10 เฮิร์ตซ์กระตุ้น จะพบขนาดของ mean weighted effect size เพิ่มขึ้นเป็น 0.63 (95%CI = 0.11, 1.15) และมีการศึกษาที่มีช่วงระยะเวลารักษามากกว่าหรือเท่ากับ 3 สัปดาห์จะมี ขนาดผลค่าเฉลี่ยถ่วงน้ำหนักใหญ่กว่าเมื่อเทียบกับการศึกษาที่มีช่วงระยะเวลาการรักษาที่สั้นกว่า ได้ค่า 95%CI = 0.19, 0.97 และ -0.3, 0.95 ตามลำดับ

Zhao และคณะ²⁵ ศึกษาแบบ randomized controlled trial เปรียบเทียบ rTMS 4 วิธี เพื่อรักษาอาการด้านลบเด่นผู้ป่วยจิตเภท จำนวน 90 ราย สุ่มตัวอย่างแบ่งเป็น 4 กลุ่ม แต่ละกลุ่มได้รับ rTMS ที่แตกต่างกัน คือ rTMS ความถี่ 10 Hz, ความถี่ 20 Hz, theta burst stimulation (TBS) และกลุ่มที่ใช้การรักษาแบบหลอก (sham

intervention group) ในสามกลุ่มแรกที่กระตุ้นด้วย rTMS ที่ตำแหน่ง left DLPFC 5 ครั้ง/สัปดาห์ เป็นเวลา 4 สัปดาห์ โดยประเมิน PANSS scale, the scale for the assessment of negative symptoms (SANS) และ the treatment emergent symptom scale (TESS) วัดก่อนหลังการทดลอง พบว่าสามกลุ่มแรกมีคะแนนอาการด้านลบวัดด้วย PANSS และ SANS ลดลงต่ำกว่าก่อนทดลอง พบว่ากลุ่มที่ได้รับ theta burst stimulation ลดลงอย่างเห็นได้ชัดกว่ากลุ่มที่ได้รับ rTMS ความถี่ 10 Hz และความถี่ 20 Hz อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ระหว่างการทดลองไม่พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ร้ายแรง ผลการศึกษานี้สรุป rTMS เป็นวิธีการรักษาที่ปลอดภัยและมีประสิทธิภาพสำหรับผู้ป่วยโรคจิตเภทที่มีอาการด้านลบเด่น มีข้อเสนอแนะควรให้มีการศึกษาในระยะยาว และมีกลุ่มตัวอย่างจำนวนมากว่าการทดลองนี้เป็นสิ่งจำเป็น เพื่อให้เหมาะสมที่สุดในการเพิ่มประสิทธิภาพการรักษา rTMS รวมทั้งต้องระบุดลงไปด้วยการรักษาที่ใช้ rTMS ในการบำบัดรักษานั้นต้องชี้ชัดถึง เกณฑ์ข้อตกลง ระยะเวลา ความถี่ของการกระตุ้น เพื่อการรักษาที่ดีที่สุด และมีความเสี่ยงต่ำที่สุดต่อผู้ป่วย มีการอภิปรายความแตกต่างของการศึกษานี้ว่าแตกต่างจากการศึกษาของ Zheng และคณะ²⁶ ในการรักษาอาการด้านลบ พบว่าการให้ rTMS แบบ TBS ทำให้อาการด้านลบในผู้ป่วยชายลดลง แต่ rTMS ความถี่ 20 Hz ไม่ทำให้อาการด้านลบในผู้ป่วยลดลง และพบว่าการทดลองใช้เวลาแค่ 1 สัปดาห์และไม่ได้เลือกกลุ่มตัวอย่างที่มีอาการด้านลบเด่นเข้ามาในการทดลอง การศึกษานี้สรุปได้ว่า rTMS ที่มีการกระตุ้นด้วย TBS เป็นวิธีการรักษาที่ปลอดภัยและมีประสิทธิภาพสำหรับผู้ป่วย

โรคจิตเภทที่มีอาการทางลบที่โดดเด่น

Wobrock และคณะ²⁷ ประเมินประสิทธิภาพของ rTMS ขนาด 10 Hz ที่ใช้กับตำแหน่ง DLPFC ด้านซ้าย ในการรักษาโรคจิตเภทที่มีอาการด้านลบเด่น ดำเนินการวิจัยสหสถาบันแบบสุ่ม มีกลุ่มหลอกเป็นกลุ่มควบคุมและปกปิดการทดลองทั้งสองทาง ในกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยจิตเภทจำนวน 175 ราย แบ่งเป็นกลุ่มทดลอง 76 ราย กระตุ้น rTMS ที่ความถี่ 10 Hz 5 ครั้ง/สัปดาห์ เป็นเวลา 3 สัปดาห์ และอีก 81 รายได้รับ sham rTMS หลังการทดลองไม่พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์แต่กลับไม่พบความแตกต่างของอาการด้านลบก่อนและหลังการทดลอง แม้ว่าจะพบการศึกษอื่นที่กล่าวมาแล้วจะพบว่า rTMS ใช้ได้ผลดีในการรักษาอาการด้านลบก็ตาม

Prikryl และคณะ²⁸ ศึกษาผลของการกระตุ้นด้วย rTMS ต่อความรุนแรงของอาการด้านลบที่เฉพาะลงไปในแต่ละมิติ ได้แก่ ไม่สามารถแสดงสีหน้าหรืออารมณ์ได้ (affective blunting) คิดหรือพูดได้น้อยลง (alogia) มีอารมณ์เฉยเมยไร้อารมณ์ (apathy) ขาดความกระตือรือร้นเฉื่อยชา อยู่เฉยๆ (avolition) ไม่สามารถมีความรู้สึกยินดีหรือดีใจได้ (anhedonia) และเสียความสนใจ (impaired attention) ในผู้ป่วยจิตเภท 40 ราย แบ่งเป็นกลุ่มทดลอง 23 ราย และกลุ่มควบคุม 17 ราย ที่มีอาการด้านลบเด่นและได้ยา antipsychotic คงที่ มีการกระตุ้นด้วย rTMS 15 ครั้ง 5 ครั้ง/สัปดาห์ ด้วยความถี่ 10 Hz ตำแหน่ง left DLPFC ประเมินโดยใช้เครื่องมือประเมินทุกมิติของอาการด้านลบด้วย SANS อย่างเดียว ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับ rTMS มีค่าคะแนนทั้งหมดและทุกมิติของอาการด้านลบ

ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทุกโดเมนของอาการด้านลบของโรคจิตเภท แต่เมื่อปรับระดับแอลฟาด้วยวิธี Bonferroni พบว่าอาการคิดหรือพูดได้น้อยลง (alogia) ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ สรุปว่า rTMS มีประสิทธิภาพต่อการรักษาความรุนแรงของอาการด้านลบร่วมกับ antipsychotic คือเป็นการช่วยเสริมการรักษาของยา antipsychotics ที่จะช่วยให้อาการด้านลบลดลง

Prikryl และคณะ²⁹ ศึกษาแบบสุ่มมีกลุ่มทดลองกลุ่มควบคุมปกปิดสองทางเพื่อหาความชัดเจนว่าความถี่สูงของ rTMS 15 ครั้ง กระตุ้นที่ตำแหน่ง left DLPFC ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงอาการด้านลบในผู้ป่วยจิตเภทที่มีอาการด้านลบเด่นชัดแบบต่างๆ ไปและยังคงได้รับการรักษาด้วยยา antipsychotic ร่วมด้วย จำนวน 25 ราย แบ่งเป็นกลุ่มทดลอง rTMS 11 คน และควบคุม 14 คน กระตุ้นที่ตำแหน่ง left DLPFC ความถี่กระตุ้นที่ 10 Hz ความเข้มของแรงกระตุ้นคือ 110% ได้รับ rTMS 15 ครั้ง ใน 15 วันทำการติดต่อกัน นานครั้งละ 10 - 30 วินาที การเพิ่มขึ้นของการได้รับ rTMS วัดด้วยแบบวัด PANSS และ SANS พบ rTMS ทำให้ผู้ป่วยที่มีอาการด้านลบลดลงอย่างมาก สรุปคือผลการศึกษานี้สนับสนุนศักยภาพในการรักษาที่ดีขึ้นด้วย rTMS ที่ความถี่สูงสำหรับอาการด้านลบของโรคจิตเภท

Levkovitz และคณะ³⁰ ศึกษานำร่องแบบสุ่ม ปกปิดสองทางกระตุ้นสมองด้วยสนามแม่เหล็กเฉพาะที่แบบลึก (deep transcranial magnetic stimulation: DTMS) ในผู้ป่วยจิตเภทที่มีอาการด้านลบเด่นของคะแนน PANSS มีค่าคะแนนอาการด้านลบมากกว่าหรือเท่ากับ 21 คะแนน จำนวน 15 คน เป็นเวลา 4 สัปดาห์

ให้การบำบัดด้วย DTMS สัปดาห์ละ 5 ครั้ง ติดตามผลหลังทำการทดลองและติดตามผลพบผลลัพธ์ค่าคะแนน SANS และ PANSS อาการด้านลบลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนค่าคะแนน SANS ในระยะติดตามผลหลังทำการทดลองมีค่าเฉลี่ยลดลงร้อยละ 16.82 และทุกมิติของอาการด้านลบลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติยกเว้นมิติของความคิดหรือพูดได้น้อยลง ในการอภิปรายผลการศึกษามีข้อเสนอแนะการศึกษาแบบสุ่ม ปกปิดสองทาง DTMS เพื่อตรวจสอบประสิทธิภาพของ DTMS ในกลุ่มประชากรที่มีขนาดใหญ่กว่านี้ แม้ผลความปลอดภัยจากการศึกษานี้ไม่มีการชักหรือปวดศีรษะ แต่เสนอแนะในการบันทึกคลื่นไฟฟ้าในสมอง (Electroencephalography :EEG) อัตราการเต้นของหัวใจ และความดันโลหิตขณะทำการศึกษา เพื่อป้องกันผลข้างเคียงขณะทำการทดลอง รวมทั้งการชักประวัตินี้เกี่ยวกับระยะเวลาความเจ็บป่วยของโรค

Sayar และคณะ²⁰ ทบทวนวรรณกรรมการใช้ rTMS ต่ออาการด้านลบในผู้ป่วยจิตเภท พบว่ามีการใช้ rTMS ที่กระตุ้นด้วย ความถี่สูง ตำแหน่ง left DLPFC มีประโยชน์ในการบำบัดในการลดอาการด้านลบ มีข้อเสนอแนะโดยเฉพาะการวิจัยในอนาคตต้องมุ่งเน้นเกี่ยวกับประสิทธิภาพทางคลินิกของ rTMS เช่น การกระตุ้นด้วย theta burst stimulation

Chuan และคณะ³¹ ศึกษาแบบวิเคราะห์อภิมานในการทบทวนผลการรักษาด้วย rTMS แบบสุ่ม ปกปิดสองทางต่ออาการด้านลบในโรคจิตเภทในหลายๆ ความถี่ คือ 1 Hz, 10 Hz, 15 Hz และ 20 Hz ระยะเวลาที่ใช้กระตุ้น ตั้งแต่ 5 ครั้งขึ้นไป หรือได้รับการกระตุ้น 5 - 20 วัน

ของการศึกษาที่เข้าเกณฑ์คัดเข้าแบบ meta-analysis 16 เรื่อง 348 คน ของผู้เข้าร่วมการทดลอง กระตุ้นที่ตำแหน่ง DLPFC ด้านซ้าย DLPFC ด้านขวา DLPFC ทั้งสองด้าน และตำแหน่ง PFC พบว่าผล rTMS ที่ความถี่ 10 Hz มีการกระตุ้นติดต่อกันอย่างน้อย 3 สัปดาห์ ที่ตำแหน่ง DLPFC ด้านซ้าย เป็นค่าตัวเลขที่ดีที่สุดการรักษาอาการด้านลบในโรคจิตเภท โดยเฉพาะผู้ป่วยจิตเภทที่มีอาการด้านลบเด่นจะมีการตอบสนองต่อ rTMS ได้ดีกว่าผู้ป่วยจิตเภทที่มีอาการด้านลบที่น้อยกว่าเมื่อวัดที่ค่าบรรทัดฐาน นอกจากนี้มีความเกี่ยวข้องกับระยะเวลาของการเจ็บป่วย ความถี่กระตุ้น ตำแหน่งและความเข้มของการรักษาด้วย พบนัยสำคัญทางสถิติด้วยการใช้แบบประเมินอาการด้านลบ SANS และ PANSS พบว่าค่าขนาดของผล (effect size) การใช้แบบประเมิน SANS จะใหญ่กว่าการใช้แบบประเมิน PANSS อธิบายได้ว่าเนื่องจากจำนวนข้อของแบบสอบถาม SANS มีจำนวน 20 ข้อ และมีรายละเอียดมากกว่า ในขณะที่ PANSS จะมีข้อคำถามเพียง 7 ข้อ พบว่าผู้ป่วยจิตเภทเรื้อรัง มีระยะเจ็บป่วยยาวนานจะตอบสนองต่อการรักษาด้วย rTMS ที่แยกว่า และพบว่าระยะเวลาเจ็บป่วยมากกว่า 8 ปี ไม่พบนัยสำคัญของการรักษาด้วย rTMS แต่กลับพบประสิทธิภาพของ rTMS ในการรักษาผู้ป่วยจิตเภทในระยะแรก อธิบายได้ถึงการยอมรับว่าอาการด้านลบในโรคจิตเภทอาจเกี่ยวข้องกับการขาดโดปามีน (dopamine) ที่ตำแหน่งส่วนหน้าของสมองส่วนหน้าผาก (prefrontal cortex) เชื้อหุ้มสมองส่วนหน้ารวมทั้งการลดการกระทำต่อส่วนของ prefrontal cortex ในสมอง (hypofrontality) มีความสัมพันธ์กับอาการด้านลบ นำไปสู่ข้อ

สมมติฐานว่า rTMS ความถี่สูงที่ใช้ตรงกับตำแหน่ง prefrontal cortex ด้านซ้าย เป็นการรักษาอาการด้านลบได้อย่างมีประสิทธิภาพ นอกจากนี้ rTMS อาจเพิ่มการกระตุ้นการทำงานของสมองเพิ่มขึ้นทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของการแสดงออกของ glutamic acid decarboxylase ซึ่งเป็นเอนไซม์สังเคราะห์การเกิด γ -aminobutyric acid (GABA) ในสมองทำงานได้มากขึ้น ส่งผลให้ chloride channel เปิดยอมให้ chloride ions เข้าสู่เซลล์มากขึ้น เกิด hyperpolarization และยับยั้งการทำหน้าที่ของเซลล์ประสาทต่างๆ และทำให้เกิดการปรับเปลี่ยนการหลั่งโดปามีนออกมา ทำให้มีผลต่ออาการด้านลบลดลง ข้อจำกัดของการวิเคราะห์นี้มีหลายประการ คือ จำนวนทั้งหมดของการศึกษาที่นำมาทบทวนได้แก่ จำนวนการศึกษา และจำนวนผู้เข้าร่วมการทดลองค่อนข้างน้อย โดยเฉพาะอย่างยิ่งสำหรับการศึกษาที่ใช้เครื่องมือ SANS เป็นตัววัดผลลัพธ์มีจำนวนน้อยคือมีเพียง 5 การศึกษาที่ใช้ SANS เพื่อประเมินอาการด้านลบของโรคจิตเภท และการศึกษาทั้งหมดไม่มีการศึกษาใดที่ศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่มีระยะเวลาความเจ็บป่วยน้อยกว่า 5 ปี นอกจากนี้ควรนำเครื่องมือที่ใช้ได้แก่ the schedule for the deficit syndrome (SDS), the 16-item negative symptoms assessment (NSA-16) scale และ the clinical assessment interview for negative symptoms (CAINS) มาหาค่าที่เหมาะสมที่สุดเพื่อตรวจจับการเปลี่ยนแปลงการประเมินอาการด้านลบ และควรประเมินการทำงานของระบบประสาท เช่น ความจำ (memory) ความตั้งใจ (attention) การบริหารจัดการ (executive function) มีผลต่อประสิทธิภาพของ rTMS ในการรักษา

สรุป

การกระตุ้นด้วยคลื่นแม่เหล็กกระตุ้นสมองแบบซ้ำเป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษาผู้ป่วยจิตเภทที่มีอาการด้านลบ เป็นวิธีการที่ปลอดภัยและยังไม่พบผลข้างเคียงร้ายแรง พบปัจจัยที่ส่งผลให้เกิดประสิทธิภาพดีต่อการรักษา ได้แก่ ระยะเวลาการเจ็บป่วยโรคจิตเภทต้องน้อยกว่าหรือเท่ากับ 8 ปี มีการใช้คลื่นกระตุ้นที่มีความถี่ขนาด 10 Hz ตำแหน่ง DLPFC ด้านซ้าย วันละ 1 ครั้ง ต่อเนื่องกัน 15 ครั้งต่อวัน และการใช้เครื่องมือที่มีความไวต่อการวัดอาการด้านลบในผู้ป่วยจิตเภทเป็นตัวประเมิน

เอกสารอ้างอิง

- World Health Organization. Schizophrenia [online]. Available from: http://www.who.int/mental_health/management/schizophrenia/en/ [2016 June 29].
- Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med* 2005; 2: 413-33.
- รัชตะ รัชตะนาวิน. ผู้ป่วยจิตเวชไทยพุ่งทะลุล้านโรคจิตเภทสูงสุดกว่า 4 แสนราย วันสุขภาพจิตโลก 10 ตุลาคม 2557. [online]. Available from: <http://www.manager.co.th/Home/ViewNews.aspx?NewsID=9570000117185> [2016 June 30].
- มาโนช หล่อตระกูล, ปราโมทย์ สุคนิษฐ์. จิตเวชศาสตร์รามธิบดี. พิมพ์ครั้งที่ 8. กรุงเทพฯ: สวีชาญการพิมพ์, 2546.
- Shamsi S, Lau A, Lencz T, Burdick KE, DeRosse P, Brenner R, et al. Cognitive and symptomatic predictors of functional disability in schizophrenia. *Schizophr Res* 2011; 126(1-3): 257-64.
- Hansbauer M, Wobrock T, Kunze B, Langguth B, Landgrebe M, Eichhammer P, et al. Efficacy of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on PANSS factors in schizophrenia with predominant negative symptoms – results from an exploratory re-analysis. *Psychiatry Res* 2018; 263: 22-9.
- Cernovsky Z. Quality of life in persons with schizophrenia. *Ment Illn* 2017; 9(1): 7052.
- Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, Noel JM, Boggs DL, Fischer BA, et al. The 2009 schizophrenia PORT psycho-pharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophrenia Bull* 2010; 36: 71-93.
- Erhart SM, Marder SR, Carpenter WT. Treatment of schizophrenia negative symptoms: future prospects. *Schizophrenia Bull* 2006; 32: 234-7.
- Leucht S, Arbter D, Engel RR, Kissling W, Davis JM. How effective are second-generation antipsychotic drugs? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Molecular Psychiatry*. 2009; 14: 429-47.
- Graziano B, Kaskie RE, Ferrarelli F. Transcranial magnetic stimulation (TMS) as a treatment tool in schizophrenia: A review. *J Brain Neurol* 2017; 1(1): 14-23.
- Moller HJ. Management of the negative symptoms of schizophrenia: new treatment options. *CNS Drugs* 2003; 17: 793-823.
- Wang RZ, Zhang JX, Yuan W, Tang JS, Liu JT, Li X, et al. A study of insist and psychopathology vignettes in patients with schizophrenia. *Shandong Jing Shen Yi Xue* 2001; 14(4): 237-40.

14. ภารดี เอื้อวิญาแพทย์, รัชชัช ฤกษ์ณะประกรกิจ. การกระตุ้นแม่เหล็กไฟฟ้าผ่านกะโหลก. ศิรินครินทร์ เวชสาร 2552; 24(3): 148-53.
15. Machii K, Cohen D, Ramos-Estebanez C, Pascual-Leone A. Safety of rTMS to non-motor cortical areas in healthy participants and patients. *Clin Neurophysiol* 2006; 117: 455-71.
16. Khurshid K, Janicak P. Other than depression: using transcranial magnetic stimulation. *Psychiatr Ann* 2005; 35(2): 147-58.
17. Becker JE, Maley C, Shultz E, Taylor WD. Update on transcranial magnetic stimulation for depression and other neuropsychiatric illnesses. *Psychiatr Ann* 2016 ; 46(11): 637-41.
18. Slotema CW, Blom JD, Hoek HW, Sommer IE. Should we expand the toolbox of psychiatric treatment methods to include repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)? A meta-analysis of the efficacy of rTMS in psychiatric disorders. *J Clin Psychiatry* 2010; 71: 873-84.
19. Fitzgerald PB, Herring S, Hoy K, McQueen S, Segrave R, Kulkarni J, et al. A study of the effectiveness of bilateral transcranial magnetic stimulation in the treatment of the negative symptoms of schizophrenia. *Brain Stimul* 2008; 1(1): 27-32.
20. Sayar GH, Bulut H, Tarhan N. Use of repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment of negative symptoms of schizophrenia. *J Neurol Neurol Sci Disord* 2015; 1(1): 017-021.
21. Cohen E, Bernardo M, Masana J, Arrufat FJ, Navarro V. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of chronic negative schizophrenia: a pilot study. *J Neurol Neuro Surg Psychiatry* 1999; 67: 129-30.
22. Rollnik JD, Huber TJ, Mogk H, Siggelkow S, Kropp S, Dengler R, et al. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenic patients. *Neuroreport* 2000; 18(11): 4013-5.
23. Hajak G, Marienhagen J, Langguth B, Werner S, Binder H, Eichhammer P. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia: a combined treatment and neuroimaging study. *Psychol Med* 2004; 34(7): 1157-63.
24. Dlabac-de Lange JJ, Knegtering R, Aleman A. Repetitive transcranial magnetic stimulation for negative symptoms of schizophrenia: review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2010; 71: 411-8.
25. Zhao S, Kong J, Li S, Tong Z, Chanjuan Y, Huaqing Z. Randomized controlled trial of four protocols of repetitive transcranial magnetic stimulation for treating the negative symptoms of schizophrenia. *Shanghai Arch Psychiatry* 2014; 26: 15-21.
26. Zheng LN, Guo Q, LI H, LI CB, Wang JJ. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation with different paradigms on the cognitive function and psychotic symptoms of schizophrenia patients. *Beijing Da Xue Xue Bao* 2012; 44(5): 732-6.
27. Wobrock T, Guse B, Cordes J, Wolwer W, Winterer G, Landgrebe M, et al. Left prefrontal high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of schizophrenia with predominant negative symptoms: a sham-controlled, randomized multicenter trial. *Biol Psychiatry* 2015; 77: 979-88.
28. Prikryl R, Ustohal L, Prikrylova Kucerova H, Kasperek T, Venclikova S, Ceskova E. A detailed analysis of the effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on negative symptoms of schizophrenia: a double-blind trial. *Schizophr Research* 2013; 149: 167-73.

29. Prikryl 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. *Schizophr Res* 2007; 95(1-3): 151-57.
30. Levkovitz Y, Rabany L, Harel EV, Zangen A. Deep transcranial magnetic stimulation add-on for treatment of negative symptoms and cognitive deficits of schizophrenia: a feasibility study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011; 14(7): 991-6.
31. Shi C, Yu X, Cheunge E, Shum D, Chana R. Revisiting the therapeutic effect of rTMS on negative symptoms in schizophrenia: A meta-analysis. *Psychiatry Res* 2014; 215(3): 505-13.