

Posibles mecanismos de acción de la terapia electroconvulsiva en esquizofrenia: revisión de la evidencia disponible en investigación con seres humanos

MARCELO ARANCIBIA^{1,2}, CAMILA VARGAS²,
MAXIMILIANO ABARCA³, JAVIER FERNÁNDEZ²,
DANIELA PEÑA³, ÁLVARO CAVIERES^{3,4}

A review about the putative mechanisms of action of electroconvulsive therapy in schizophrenia in human research

Electroconvulsive therapy (ECT) has multiple uses in psychiatry, but its mechanisms of action (MA) in patients with schizophrenia (PS) are poorly understood. We synthesize and discuss the available evidence in this regard. We conducted a search for primary human studies and systematic reviews searching MA of ECT in PS published in PubMed/Medline, SciELO, PsycInfo, and the Cochrane Library, including 24 articles. Genetic findings are scarce and inconsistent. At the molecular level, the dopaminergic and GABAergic role stands out. The increase in brain derived neurotrophic factor (BDNF) after ECT, is a predictor of positive clinical outcomes, while the change in N-acetyl aspartate levels would demonstrate a neuroprotective role for ECT. This intervention would improve inflammatory and oxidative parameters, thereby resulting in a symptomatic improvement. ECT is associated with an increase in functional connectivity in the thalamus, right putamen, prefrontal cortex and left precuneus, structures that play a role in the neural default mode network. A decrease in connectivity between the thalamus and the sensory cortex and an enhanced functional connectivity of the right thalamus to right putamen along with a clinical improvement have been reported after ECT. Moreover a volumetric increase in hippocampus and insula has been reported after ECT. These changes could be associated with the biochemical pathophysiology of schizophrenia. Most of the included studies are observational or quasi-experimental, with small sample sizes. However, they show simultaneous changes at different neurobiological levels, with a pathophysiological and clinical correlation. We propose that the research on ECT should be carried out from neurobiological dimensions, but with a clinical perspective.

(Rev Med Chile 2022; 150: 1493-1500)

Key words: Electroconvulsive Therapy; Neurobiology; Psychiatry; Schizophrenia.

¹Centro Interdisciplinario de Estudios en Salud (CIESAL), Universidad de Valparaíso. Valparaíso, Chile.

²Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Valparaíso. Viña del Mar, Chile.

³Departamento de Psiquiatría, Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Valparaíso. Valparaíso, Chile.

⁴Unidad de Trastornos Psicóticos, Hospital Psiquiátrico del Salvador. Valparaíso, Chile.

Recibido el 20 de octubre de 2021, aceptado el 7 de diciembre de 2022.

Correspondencia a:
Marcelo Arancibia
Angamos 655, Edificio R2,
Oficina 1107, Reñaca, Viña del Mar, Chile.
marcelo.arancibiame@uv.cl

La terapia electroconvulsiva (TEC) corresponde a una intervención biológica utilizada en condiciones como el trastorno depresivo mayor, las psicosis, los trastornos bipolares, el alto riesgo de suicidio y el síndrome neuroléptico maligno, entre otras¹. Su empleo surge por la suposición de un antagonismo neurobiológico entre la psicosis y la epilepsia, basada en su infrecuente presentación conjunta², según la hipótesis popularizada por el psiquiatra húngaro Ladislas J. Meduna³. Así, se desarrollaron diversos métodos, especialmente farmacológicos, para inducir convulsiones que, presumiblemente, demostraron su efectividad en pacientes con esquizofrenia (PE)⁴, hasta que Cerletti y Bini utilizaron terapéuticamente la electricidad en la década de 1930⁴. Desde entonces, la investigación en TEC ha puesto en entredicho la hipótesis neurobiológica original, debido a que su efecto terapéutico es extensivo a otros trastornos psiquiátricos¹.

Aunque su eficacia clínica ha sido demostrada en los trastornos psiquiátricos severos, el estudio experimental en humanos es controvertido, por lo que las hipótesis causales han sido extrapoladas mayormente desde modelos animales. Además, en la actualidad, la TEC se considera en gran medida un tratamiento para los trastornos del ánimo y, menos frecuentemente, para la esquizofrenia. Por lo mismo, su uso con esta indicación ha disminuido desde la década de 1960 con la llegada de medicamentos antipsicóticos eficaces⁵, afectando también la investigación en esta área.

Por otra parte, el estudio respecto al efecto de la TEC se ha centrado en el análisis por categorías diagnósticas, dificultando la comprensión de mecanismos de acción (MA) múltiples, que se presentan simultánea y gradualmente. Este artículo sintetiza la evidencia en investigación humana respecto a los posibles MA de la TEC en esquizofrenia, empleando principalmente las dimensiones biológicas propuestas por la iniciativa *Research Domain Criteria* (RDoC)⁶.

Métodos

Se desarrolló una búsqueda de la literatura publicada desde 2010 hasta agosto de 2022 en PubMed/Medline, SciELO, PsycInfo y Cochrane Library. Se emplearon los términos “*electroconvulsive therapy*” y “*mechanism*”. Se incluyeron

investigaciones observacionales y experimentales en seres humanos y revisiones sistemáticas de la literatura con intención metanalítica. Se excluyeron investigaciones en modelos animales, reportes de caso y revisiones narrativas, además de trabajos que no diferenciaron adecuadamente entre PE y otros diagnósticos. No hubo restricción de idiomas. Se revisaron las referencias de los artículos incorporados como segundo método de inclusión.

Resultados

Se incluyeron 24 artículos. En Tabla 1 se sintetizan las principales moléculas y estructuras involucradas que han demostrado resultados significativos.

Genes

En modelos animales⁷, se sabe que la TEC puede modificar la expresión de genes que codifican factores neurotróficos, proteínas estructurales, receptores y diversos neuropéptidos cerebrales, postulándose un mecanismo epigenético como mediador del efecto terapéutico de la TEC. Un estudio cuasiexperimental en PE con síntomas catatónicos (n = 5), verificó un aumento en la expresión del gen *TCF7*⁸, involucrado en procesos relacionados con neuroplasticidad⁹. Este resultado es significativo, ya que a través de la vía de señalización canónica Wnt/ β -catenina, las proteínas codificadas por genes de la familia TCF ingresan al núcleo unidos a β -catenina, actuando como factores transcripcionales¹⁰. Sin embargo, Nishiguchi et al.¹¹ compararon la expresión de tres de estos genes (*Oct4*, *Sox2*, *c-Myc*), pre y post-TEC en PE (n = 6), sin obtener diferencias significativas en el nivel de expresión. A diferencia de estudios basados en el cambio de un número limitado de genes y/o proteínas, la secuenciación de transcriptomas permite determinar el conjunto de genes cuya transcripción es inducida por la TEC. Usando este tipo de análisis, Peng et al.¹² determinaron que la vía de potenciación a largo plazo y el gen *EP300* (histona acetiltransferasa), se activan a consecuencia de la TEC en PE (n = 8).

Moléculas

Se analizará la influencia de la TEC sobre distintos elementos de la neurotransmisión, la

Tabla 1. Moléculas, circuitos y estructuras significativamente involucrados en los MA de la TEC en esquizofrenia

Genes		Factor de transcripción 7 y vía de señalización canónica Wnt/ β -catenina ⁸ Gen EP300 ¹²	
Moléculas	Neurotransmisión	Niveles de GABA en corteza prefrontal medial ¹⁶	
	Factores neurotróficos	Niveles de BDNF ²⁰	
	Metabolismo y estrés oxidativo	Niveles de malondialdehído (marcador de peroxidación lipídica) ²³ Relación N-acetilaspártato/creatinina en corteza prefrontal y tálamo izquierdo ^{25,26}	
	Marcadores inflamatorios	Niveles de prostaglandina 15d-PGJ2 ²⁸ Niveles de Interleuquina-4 ²⁹ Niveles de factor de crecimiento transformante β ²⁹	
Circuitos neuronales		Conectividad funcional de tálamo derecho con putamen derecho ³¹ Conectividad funcional de tálamo con corteza sensorial ³¹ Conectividad funcional de corteza prefrontal, dorso y ventromedial y en precúneo izquierdo (red neuronal por defecto) ^{32,33} Conectividad funcional entre ínsula posterior derecha y circunvolución occipital media ³⁴ Conectividad funcional entre hipocampo y redes cognitivas ³⁵	
	Morfología		Volumen hipocampal ^{35,36} Volumen de sustancia gris en hipocampo y amígdala bilaterales, circunvolución temporal superior izquierda y circunvolución temporal media, circunvolución parahipocampal, circunvolución temporal media/superior derecha, giro temporal ^{36-38,41} Volumen insular de sustancia gris ^{34,37,38} Cerebelo ⁴²

síntesis de factores neurotróficos, los componentes del metabolismo neuronal y del sistema inmune.

Neurotransmisión

La hipótesis dopaminérgica propone que alteraciones en la actividad de este neurotransmisor están relacionadas con los síntomas de la esquizofrenia¹³. Junto con ello, el MA de los fármacos antipsicóticos hace suponer que la TEC modificaría diversas vías de neurotransmisión. Cooper et al.¹⁴ analizaron metabolitos de monoaminas en líquido cefalorraquídeo antes y después del primer tratamiento, y un día después de seis tratamientos bitemporales de TEC en 12 PE. Encontraron una asociación entre la reducción de síntomas psicóticos y aumento en la concentración de ácido homovanílico (pero no de los metabolitos de noradrenalina o de serotonina) después del

primer tratamiento. Sin embargo, esta elevación se normalizó al finalizar las sesiones. Aunque los autores del trabajo hipotetizaron que el aumento del recambio dopaminérgico podría relacionarse con una disminución de la densidad de los receptores postsinápticos para este neurotransmisor, un estudio en 10 PE no encontró cambios en los niveles dopaminérgicos urinarios después de la primera y la última sesión de TEC, ni tampoco después de una semana de TEC bitemporal¹⁵.

Un estudio cuasiexperimental con PE (n = 31) midió el efecto de la TEC en los niveles de GABA en corteza prefrontal medial, utilizando espectroscopía de resonancia nuclear magnética. Se asignó un grupo a antipsicóticos y TEC y otro solo a fármacos. El primer grupo exhibió un aumento de GABA en comparación al segundo, lo que apoyaría la hipótesis de la potenciación de la actividad gabaérgica inducida por TEC¹⁶.

Factores neurotróficos

Estudios animales demuestran que la TEC puede estimular la proliferación y prolongar la vida neuronal¹⁷. Estos efectos estarían mediados por factores neurotróficos que favorecen procesos de plasticidad neuronal¹⁸. Aunque hay datos contradictorios, existe evidencia de la disminución de los niveles basales de BDNF en el suero/plasma de PE¹⁹. Por su parte, Li et al. examinaron 160 PE en tratamiento con antipsicóticos en monoterapia o combinados con TEC. Los niveles basales de BDNF y su incremento post-TEC demostraron ser los mejores factores predictores del resultado clínico²⁰. Sin embargo, el estudio piloto de Fernandes et al.²¹ no encontró diferencias significativas entre los niveles de BDNF pre y post-TEC en PE refractarios a fármacos (n = 7).

Metabolismo y estrés oxidativo

El estrés oxidativo se produce cuando los mecanismos antioxidantes celulares no logran contrarrestar la producción de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno generadas por el metabolismo normal o por exposiciones ambientales prooxidantes²². Un estudio en PE (n = 28) informó una mejoría sintomática asociada a reducciones en los niveles de malondialdehído, un marcador de peroxidación lipídica, después de una sesión de TEC²³.

Existiendo dudas respecto a la correlación entre los niveles cerebrales y sanguíneos de moléculas como BDNF, otros estudios han cuantificado marcadores centrales. Entre ellos destaca el N-acetilaspártato, sintetizado en las mitocondrias neuronales a partir de acetil-coenzima A y aspártato por la enzima N-acetilaspártato transferasa, lo que se considera marcador de la integridad neuronal²⁴. La investigación de Gan et al.²⁵ comparó el efecto de la TEC (n = 32) con el uso de antipsicóticos atípicos (n = 34) y examinó la relación N-acetilaspártato/creatinina, encontrando que ambas modalidades de tratamiento revirtieron la reducción inicial de esta relación en corteza prefrontal y tálamo izquierdo. Además, la relación N-acetilaspártato/creatinina post-tratamiento fue significativamente mayor en el grupo TEC, pero no en el grupo de medicación, lo que podría relacionarse con un efecto neuroprotector como MA de la eficacia antipsicótica. Lofti et al.²⁶ reportan resultados similares, registrando un aumento en la relación N-acetilaspártato/creatinina en la cor-

teza prefrontal izquierda en PE tratados con TEC (n = 10). Además, la relación colina/creatinina en la corteza prefrontal y en el tálamo izquierdo, fue significativamente más baja en PE tratados con TEC que en aquellos tratados únicamente con antipsicóticos orales²⁶.

Mediadores inflamatorios

Recientes investigaciones revelan interacciones complejas entre el sistema inmunitario, la inflamación sistémica y el cerebro, incluyendo una posible asociación entre esquizofrenia y una disregulación inmunológica²⁷. Un estudio que examinó el efecto de una sesión de TEC en personas con trastornos mentales severos (n = 30), reportó una disminución estadísticamente significativa de los niveles de varios componentes proinflamatorios de la vía canónica del factor nuclear κ B, iNOS, nitritos y prostaglandina E2, sugiriendo un rápido efecto antiinflamatorio sistémico. El tratamiento con TEC también se asoció con una disminución significativa de la expresión de la prostaglandina 15d-PGJ2, regulador antiinflamatorio endógeno²⁸. Otro estudio, con 20 PE resistentes a antipsicóticos, evaluó la relación entre los niveles plasmáticos de interleuquina-4, factor de crecimiento transformante β , mieloperoxidasa y factor nuclear κ B y la severidad de la sintomatología pre y post-TEC. Previo al inicio de la terapia, los pacientes tuvieron niveles basales elevados de factor nuclear κ B y disminuidos del factor de crecimiento en comparación con los controles. Post-TEC, hubo un aumento significativo de interleuquina-4 y del factor de crecimiento, sin variación de los niveles de mieloperoxidasa y factor nuclear κ B. Este incremento se correlacionó negativamente con el cambio en las puntuaciones de la escala de síntomas psiquiátricos²⁹.

Circuitos neuronales

Se ha postulado que la esquizofrenia podría ser el resultado de una alteración estructural y funcional de la conectividad neuronal, tanto micro como macroscópica, lo que provocaría una desorganización de los procesos integradores cerebrales³⁰. Un estudio que comparó el efecto de la TEC combinada con antipsicóticos (n = 21), versus medicamentos en monoterapia (n = 21), encontró que la conectividad funcional del tálamo derecho con el putamen derecho fue significativamente mayor en el grupo que combinó

ambas terapias. Además, al comparar los grupos con y sin TEC, se observó una disminución y un aumento de la conectividad funcional entre tálamo y corteza sensorial, respectivamente³¹. Otra investigación con un diseño cuasiexperimental³², comparó las alteraciones en la densidad de conectividad funcional global en PE que recibieron TEC y antipsicóticos (n = 21), otro grupo al que solo se le administraron antipsicóticos (n = 21) y un grupo control (n = 23). En el grupo que recibió TEC y antipsicóticos, se verificó un aumento significativo en la conectividad funcional en la corteza prefrontal dorso y ventromedial y en el precúneo izquierdo, hallazgos no observados en el grupo que solo recibió antipsicóticos. Todas estas estructuras participan en la red neuronal por defecto (*default mode network*), por lo que los investigadores postulan la modificación de su actividad como MA de la TEC. Estos resultados coinciden con los de otro estudio²⁶ que verificó un aumento de la conectividad de la corteza prefrontal medial con otras regiones de la red neuronal por defecto, sin embargo, este cambio no se correlacionó con la mejoría clínica. Contrariamente, Hu et al.³³ verificaron que los cambios en la conectividad temporoparietal dentro de la red neuronal por defecto se asociaron a una mejoría en la sintomatología negativa en PE sometidos a TEC (n = 21). Por su parte, Jiang et al.³⁴ reportaron una disminución en la conectividad funcional entre ínsula posterior derecha y corteza orbitofrontal izquierda, e ínsula posterior izquierda y circunvolución occipital media, al comparar un grupo con TEC (n = 21) y otro con antipsicóticos (n = 21); los cambios en corteza frontal se asociaron con una mejoría sintomática.

Morfología

Algunas publicaciones se han centrado en los cambios volumétricos producidos por la TEC, analizando su estabilidad temporal y asociación con dimensiones clínicas. Una investigación notó un incremento en el volumen hipocampal en todos los PE en TEC (n = 21), pero solo el grupo de respondedores mostró un incremento en la conectividad funcional entre hipocampo y redes asociadas a la función cognitiva³⁵. Por su parte, Shan et al.³⁶ compararon PE con TEC y antipsicóticos (n = 27) con otro grupo que solo recibió fármacos (n = 40). El primer grupo mostró un aumento significativo del volumen bilateral de

sustancia gris en hipocampo/amígdala, circunvolución temporal superior izquierda y circunvolución temporal media. Contrariamente, los pacientes que solo recibieron fármacos exhibieron una disminución generalizada de sustancia gris en el cerebro. Jiang et al.³⁴ también encontraron un aumento bilateral del volumen de la ínsula posterior a cuatro semanas de la TEC (n = 21), comparado con un grupo tratado solo con antipsicóticos, hecho correlacionado con la mejoría clínica. No obstante, Thomann et al.³⁷ observaron que la TEC aplicada al hemisferio cerebral derecho (n = 42) se acompañó de un aumento del volumen de sustancia gris en amígdala, hipocampo e ínsula derecha, sin relacionarse con cambios en la gravedad sintomática ni siendo específico del diagnóstico de esquizofrenia. Wang et al.³⁸ compararon PE tratados con TEC combinada con antipsicóticos (n = 21) y pacientes tratados solamente con fármacos (n = 21), hallando un aumento de la sustancia gris en el grupo con TEC en diversas regiones cerebrales: circunvolución parahipocampal/hipocampo izquierdo y derecho, circunvolución temporal media/superior derecha, giro temporal superior derecho e ínsula derecha. Desde un punto de vista funcional, Fujita et al.³⁹ analizaron el flujo sanguíneo en corteza prefrontal bilateral durante la TEC. Se concluyó que los PE (n = 11) mostraron alteraciones asimétricas significativas en el flujo durante la fase ictal y post-ictal, mientras que el índice de esta asimetría se correlacionó negativamente con la duración de la enfermedad, por lo que podría asociarse a la fisiopatología de la esquizofrenia. Otros autores descartan un efecto conductual a largo plazo de los cambios volumétricos de sustancia gris⁴⁰.

Finalmente, Jiang et al.⁴¹ publicaron una revisión sistemática de doce estudios que reportan cambios en el cerebro post-TEC. Se observaron aumentos volumétricos de hipocampo y regiones adyacentes (giro parahipocampal y amígdala), así como en ínsula y regiones frontotemporales. Los estudios funcionales encontraron cambios en diferentes regiones/redes cerebrales, incluyendo hipocampo, amígdala, red neuronal por defecto, red de saliencia y otras regiones/redes que se cree que están altamente involucradas en la fisiopatología de la esquizofrenia, pero la correlación entre los cambios cerebrales y la remisión sintomática fue inconsistente. Recientemente, Hu et al.⁴² sumaron a la evidencia de cambios morfológicos que pro-

porcionaría la TEC a la red cerebelo-cerebral, evidenciando que los PE que recibieron TEC ($n = 22$) tuvieron cambios longitudinales significativos en la red que involucra al cerebelo y la red neuronal por defecto. Los cambios cerebelosos se correlacionaron con las fluctuaciones en los puntajes de las escalas de síntomas psicóticos.

Discusión

Los estudios incorporados en esta revisión se agruparon según distintos niveles biológicos. No obstante, todas estas dimensiones interactúan simultáneamente, vinculando estructura y función. De este modo, podría plantearse que los factores neurotróficos, regulados genéticamente, permiten el establecimiento de nuevos patrones de conectividad mediante el remodelamiento sináptico y neuronal, determinando a su vez, cambios bioquímicos y estructurales.

El análisis de los sistemas de neurotransmisión y de los factores neurotróficos es esencial en el desarrollo de las hipótesis bioquímicas de los trastornos mentales. Con este propósito, la mayoría de los estudios sobre los MA de la TEC que involucran la neurotransmisión se han realizado con métodos de detección de radioligandos. No obstante, estas técnicas están limitadas por la falta de especificidad o afinidad de estas moléculas con los transportadores y receptores bajo análisis, lo que afecta la validez de los resultados obtenidos. Por otro lado, se ha enfatizado el papel que juega el BDNF en la esquizofrenia, planteándose incluso como un marcador de progresión y eficacia en otras terapias neuromoduladoras¹⁹. Pese a la gran relevancia teórica de los factores neurotróficos en distintos trastornos psiquiátricos, en esquizofrenia no se encontraron otras moléculas de este tipo involucradas en la TEC.

La TEC ha demostrado un incremento en los niveles de interleuquina-4, la que tiene cierta función antiinflamatoria y tendría un rol más preponderante en PE resistente²⁹. Con estos resultados, sería plausible investigar terapias que no solo apunten a la neuromodulación, sino que incluyan también la inmunomodulación⁴¹.

El estudio de la conectividad funcional constituye un área de investigación en neurociencias aplicadas de gran desarrollo actual. En esquizofrenia, se han realizado estudios cuasiexpe-

rimentales que corroborarían que la TEC, con cierta especificidad, se asocia a incrementos en la conectividad funcional en áreas que participan en la red neuronal por defecto³², circuito formado por las regiones mediales de los lóbulos prefrontal, temporal y parietal. Se mantiene activa en estado de reposo mental o en tareas enfocadas hacia la imaginación, tales como el vagabundeo mental⁴³.

A nivel morfológico, se ha verificado un aumento volumétrico hipocampal luego de la TEC³⁵, pero, específicamente en PE respondedores, lo distintivo sería un incremento en la conectividad funcional entre hipocampo y redes cognitivas. Al respecto, una revisión sistemática conducida por Moon et al.⁴⁴, señaló que las estructuras clave en la modulación realizada por la TEC en PE serían la ínsula y el hipocampo. La ínsula está involucrada en múltiples procesos sensoriales, cognitivos y homeostáticos, vinculándose estrechamente con regiones temporales, prefrontales y límbicas. Simultáneamente, ciertas alteraciones volumétricas insulares se han reportado como hallazgos consistentes en psicosis⁴⁵, asociándose a disfunciones en el procesamiento sensorial auditivo y autorreferencial, involucrado en la psicopatología de los delirios y las alucinaciones^{44,46}. Por otro lado, la hiperactividad hipocampal constituye uno de los hallazgos más consistentes en PE, la que podría explicarse por una hiperactividad dopaminérgica estriatal, además de una hipofunción del receptor NMDA asociada a alteraciones en interneuronas inhibitorias, hechos fisiopatológicos que sitúan al hipocampo como una estructura relevante en el modelo glutamatérgico de la enfermedad^{44,47}.

Como alternativa investigativa, el Instituto Nacional de Salud Mental estadounidense ha formulado el RDoC, iniciativa de estudio fundamentada en parámetros dimensionales cuantificables, que van desde los genes hasta los paradigmas neuropsicológicos, asumiendo un punto de vista alternativo a las categorías diagnósticas tradicionales⁶. En el caso de la TEC, y tomando en cuenta lo enfatizado por el modelo RDoC, la investigación sobre dimensiones biológicas y psicológicas permitiría no restringirse a los límites de la categoría, sino que formular hipótesis sobre los distintos niveles en los que actúa dicha intervención simultáneamente, como es característico en esta terapia.

Esta revisión sintetizó los resultados más relevantes expuestos por los estudios con seres humanos en torno a los posibles MA de la TEC.

Debido a la naturaleza de la intervención a analizar, la gran mayoría de los estudios son de tipo observacional o cuasiexperimental, contando con tamaños de muestra reducidos. Al no tratarse de estudios experimentales, no prueban hipótesis causales. Debido a que la TEC es una intervención que actúa simultánea e inespecíficamente a nivel molecular y morfofuncional, proponemos que la investigación en los MA de la TEC no esté centrada en categorías diagnósticas sino en dimensiones de análisis transdiagnósticas, una aproximación que parece más verosímil y conducente a resultados más consistentes.

Referencias

- Royal College of Psychiatrists. Statement on Electroconvulsive Therapy (ECT). London 2017.
- Krapf E. Über Kombinationen von Schizophrenie und Epilepsie. *Zeitschrift für die Gesamte Neurol und Psychiatr.* 1931; 135: 450-500.
- Berríos G. The scientific origins of electroconvulsive therapy: A conceptual history. *Hist Psychiatry.* 1997; 8 (1): 105-19.
- Fink M. Meduna and the origins of convulsive therapy. *Am J Psychiatry.* 1984; 141 (9): 1034-41.
- Leiknes K, Jarosh-von Schweder L, Høie B. Contemporary use and practice of electroconvulsive therapy worldwide. *Brain Behav.* 2012; 2 (3): 283-344.
- Morris SE, Cuthbert BN. Research Domain Criteria: Cognitive systems, neural circuits, and dimensions of behavior. *Dialogues Clin Neurosci.* 2012; 14 (1): 29-37.
- de Jong J, Arts B, Boks M, Sienaert P, van den Hove D, Kenis G, et al. Epigenetic effects of electroconvulsive seizures. *J ECT.* 2014; 30 (2): 152-9.
- Kaneko T, Kanazawa T, Nishiguchi M, Kikuyama H, Tsutsumi A, Uenishi H, et al. Microarray analysis of human blood during electroconvulsive therapy. *J ECT.* 2015; 31 (4): 234-7.
- Kemler R. From cadherins to catenins: cytoplasmic protein interactions and regulation of cell adhesion. *Trends Genet.* 1993; 9 (9): 317-21.
- Wisniewska M. Physiological role of β -catenin/TCF signaling in neurons of the adult brain. *Neurochem Res.* 2013; 38 (6): 1144-55.
- Nishiguchi M, Kikuyama H, Kanazawa T, Tsutsumi A, Kaneko T, Uenishi H, et al. Increases in iPS transcription factor (Oct4, Sox2, c-Myc, and Klf4) gene expression after modified electroconvulsive therapy. *Psychiatry Investig.* 2015; 12 (4): 532-7.
- Peng W, Tan Q, Yu M, Wang P, Wang T, Yuan J, et al. Transcriptome sequencing reveals the potential mechanisms of modified electroconvulsive therapy in schizophrenia. *Psychiatry Investig.* 2021; 18 (5): 385-91.
- Davis K, Kahn R, Davidson M. Dopamine in schizophrenia: A review and reconceptualization. *1Am J Psychiatry.* 1991; 148 (11): 1474-86.
- Cooper S, Leahey W, Green D, King D. The effect of electroconvulsive therapy on CSF amine metabolites in schizophrenic patients. *Br J Psychiatry.* 1988; 152: 59-63.
- Ito M, Hatta K, Usui C, Arai H. Urine catecholamine levels are not influenced by electroconvulsive therapy in depression or schizophrenia over the long term. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2012; 66 (7): 602-10.
- Xia M, Wang J, Sheng J, Tang Y, Li C, Lim K, et al. Effect of electroconvulsive therapy on medial prefrontal -aminobutyric acid among schizophrenia patients: A proton magnetic resonance spectroscopy study. *J ECT.* 2018; 34 (4): 227-32.
- Ito M, Seki T, Liu J, Nakamura K, Namba T, Matsubara Y, et al. Effects of repeated electroconvulsive seizure on cell proliferation in the rat hippocampus. *Synapse.* 2010; 64 (11): 814-21.
- Chao M. Neurotrophins and their receptors: A convergence point for many signalling pathways. *Nat Rev Neurosci.* 2003; 4 (4): 299-309.
- Peng S, Li W, Luxian L, Zhang Z, Zhan X. BDNF as a biomarker in diagnosis and evaluation of treatment for schizophrenia and depression. *Discov Med.* 2018; 26 (143): 127-36.
- Li J, Zhang X, Tang X, Xiao W, Ye F, Sha W, et al. Neurotrophic factor changes are essential for predict electroconvulsive therapy outcome in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2020; 218: 295-7.
- Fernandes B, Massuda R, Torres M, Camargo D, Fries G, Gama C, et al. Improvement of schizophrenia with electroconvulsive therapy and serum brain-derived neurotrophic factor levels: Lack of association in a pilot study. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2010; 64 (6): 663-5.
- Bitanirwe B, Woo T. Oxidative stress in schizophrenia: An integrated approach. *Neurosci Biobehav Rev.* 2011; 35 (3): 878-93.
- Kartalci S, Karabulut A, Ozcan A, Porgali E, Unal S. Acute and chronic effects of electroconvulsive treatment on oxidative parameters in schizophrenia patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011; 35 (7): 1689-94.
- Reynolds L, Reynolds G. Differential regional N-acetylaspartate deficits in postmortem brain in schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder. *J Psychiatry Res.* 2011; 45 (1): 54-9.

25. Gan J, Duan H, Cheng Z, Yang J, Zhu X, Gao C, et al. Neuroprotective effect of modified electroconvulsive therapy for schizophrenia: A proton magnetic resonance spectroscopy study. *J Nerv Ment Dis.* 2017; 205 (6): 480-6.
26. Lotfi M, Jahromi M, Firoozabadi A, Jahromi L. Effect of adjuvant electroconvulsive therapy compared to antipsychotic medication alone on the brain metabolites of patients with chronic schizophrenia: A proton magnetic resonance spectroscopy study. *Iran J Psychiatry.* 2018; 13 (3): 215-21.
27. Khandaker G, Cousins L, Deakin J, Lennox B, Yolken R, Jones P. Inflammation and immunity in schizophrenia: implications for pathophysiology and treatment. *Lancet Psychiatry.* 2015; 2 (3): 258-70.
28. Bioque M, Mac-Dowell K, Meseguer A, Macau E, Valero R, Vieta E, et al. Effects of electroconvulsive therapy in the systemic inflammatory balance of patients with severe mental disorder. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2019; 73 (10): 628-35.
29. Kartalci S, Karabulut AB, Erbay LG, Acar C. Effects of electroconvulsive therapy on some inflammatory factors in patients with treatment-resistant schizophrenia. *J ECT.* 2016; 32 (3): 174-9.
30. van den Heuvel M, Fornito A. Brain networks in schizophrenia. *Neuropsychol Rev.* 2014; 24 (1): 32-48.
31. Wang J, Jiang Y, Tang Y, Xia M, Curtin A, Li J, et al. Altered functional connectivity of the thalamus induced by modified electroconvulsive therapy for schizophrenia. *Schizophr Res.* 2020; 218: 209-18.
32. Huang H, Jiang Y, Xia M, Tang Y, Zhang T, Cui H, et al. Increased resting-state global functional connectivity density of default mode network in schizophrenia subjects treated with electroconvulsive therapy. *Schizophr Res.* 2018; 197: 192-9.
33. Hu Q, Huang H, Jiang Y, Jiao X, Zhou J, Tang Y, et al. Temporoparietal connectivity within default mode network associates with clinical improvements in schizophrenia following modified electroconvulsive therapy. *Front Psychiatry.* 2022; 12: 768279.
34. Jiang Y, Xia M, Li X, Tang Y, Li C, Huang H, et al. Insular changes induced by electroconvulsive therapy response to symptom improvements in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2019; 89: 254-62.
35. Jiang Y, Xu L, Li X, Tang Y, Wang P, Li C, et al. Common increased hippocampal volume but specific changes in functional connectivity in schizophrenia patients in remission and non-remission following electroconvulsive therapy: A preliminary study. *NeuroImage Clin.* 2019; 24: 102081.
36. Shan X, Zhang H, Dong Z, Chen J, Liu F, Zhao J, et al. Increased subcortical region volume induced by electroconvulsive therapy in patients with schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2021; 271 (7): 1285-95.
37. Thomann P, Wolf R, Nolte H, Hirjak D, Hofer S, Seidl U, et al. Neuromodulation in response to electroconvulsive therapy in schizophrenia and major depression. *Brain Stimul.* 2017; 10 (3): 637-44.
38. Wang J, Tang Y, Curtin A, Xia M, Tang X, Zhao Y, et al. ECT-induced brain plasticity correlates with positive symptom improvement in schizophrenia by voxel-based morphometry analysis of grey matter. *Brain Stimul.* 2019; 12 (2): 319-28.
39. Fujita Y, Takebayashi M, Hisaoka K, Tsuchioka M, Morinobu S, Yamawaki S. Asymmetric alternation of the hemodynamic response at the prefrontal cortex in patients with schizophrenia during electroconvulsive therapy: A near-infrared spectroscopy study. *Brain Res.* 2011; 1410: 132-40.
40. Sackeim H. The impact of electroconvulsive therapy on brain grey matter volume: What does it mean? *Brain Stimul.* 2020; 13 (5): 1226-31.
41. Jiang Y, Duan M, He H, Yao D, Luo C. Structural and functional MRI brain changes in patients with schizophrenia following electroconvulsive therapy: A systematic review. *Curr Neuropharmacol.* 2022; 20 (6): 1241-52.
42. Hu H, Jiang Y, Xia M, Tang Y, Zhang T, Cui H, et al. Functional reconfiguration of cerebellum-cerebral neural loop in schizophrenia following electroconvulsive therapy. *Psychiatry Res Neuroimaging.* 2022; 320: 111441.
43. Buckner RL, DiNicola LM. The brain's default network: updated anatomy, physiology and evolving insights. *Nat Rev Neurosci.* 2019; 20 (10): 593-608.
44. Moon S, Kim M, Lho S, Oh S, Kim S, Kwon J. Systematic review of the neural effect of electroconvulsive therapy in patients with schizophrenia: hippocampus and insula as the key regions of modulation. *Psychiatry Investig.* 2021; 18 (6): 486-99.
45. Sheffield J, Huang A, Rogers B, Blackford J, Heckers S, Woodward N. Insula sub-regions across the psychosis spectrum: morphology and clinical correlates. *Transl Psychiatry.* 2021; 11 (1): 346.
46. Wylie K, Tregellas J. The role of the insula in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2010; 123 (2-3): 93-104.
47. Grace A. Ventral hippocampus, interneurons, and schizophrenia: A new understanding of the pathophysiology of schizophrenia and its implications for treatment and prevention. *Curr Dir Psychol Sci.* 2010; 19 (4): 232-8.