

Symptômes négatifs et imagerie cérébrale

Negative symptoms and cerebral imaging

A. Kaladjian^{a*}, R. Belzeaux^b, M. Adida^b, J.-M. Azorin^b

^aPôle de Psychiatrie des adultes, CHU Robert Debré, Avenue du Général Koenig, 51092 Reims cedex, France

^bPôle Universitaire de Psychiatrie, Hôpital Ste Marguerite, 13274 Marseille cedex 9, France

MOTS-CLÉS

Symptômes négatifs ;
Schizophrénie ;
Neuroimagerie

Résumé De nombreuses anomalies neuroanatomiques et neurofonctionnelles ont été retrouvées par les études d'imagerie cérébrale réalisées chez les patients souffrant de schizophrénie. Néanmoins, celles associées spécifiquement aux symptômes négatifs de cette maladie sont encore insuffisamment connues. Ce travail est une revue ciblée d'études qui ont exploré les corrélats cérébraux des symptômes négatifs de la schizophrénie. Les approches d'imagerie structurale ont permis de mettre en évidence des diminutions de densité de substance grise ou d'épaisseur corticale associées aux symptômes négatifs, localisées de façon assez diffuse au sein des régions frontales et temporales, affectant néanmoins plus particulièrement les régions frontales médiale et orbitofrontale, ainsi que le complexe amygdalo-hippocampique. Ces altérations sont concomitantes d'une perte d'intégrité des principaux faisceaux de substance blanche reliant les régions frontales et limbiques entre elles. Sur un autre versant, les anomalies neurofonctionnelles associées aux symptômes négatifs concernent surtout les régions frontales et le striatum limbique. Un déficit de fonctionnement des boucles fronto-striatales, liées à un déficit dopaminergique striatal, serait une potentielle hypothèse explicative des symptômes négatifs de la schizophrénie, comme le suggèrent les études réalisées en PET sur le sujet ou celles se focalisant sur l'action des antipsychotiques. Une meilleure identification des anomalies cérébrales associées à la dimension négative de la schizophrénie, au regard de la latéralisation de ces anomalies ou de leurs changements au cours de l'évolution de la maladie, pourrait offrir des modalités thérapeutiques nouvelles pour la prise en charge de cette dimension qui, jusqu'à présent, reste peu accessible aux traitements pharmacologiques conventionnels.

© L'Encéphale, Paris, 2015. Tous droits réservés.

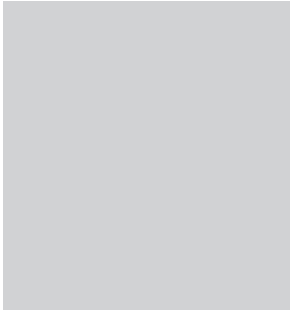
KEYWORDS

Negative symptoms;
Schizophrenia;
Neuroimaging

Abstract A number of neuroanatomical and neurofunctional abnormalities have been evidenced by cerebral imaging studies in patients suffering from schizophrenia. Nevertheless, those specifically associated with the negative symptoms of this disease are still insufficiently known. This work is a review of selected studies that have assessed the brain correlates of negative symptoms in schizophrenia. Approaches using structural imaging have highlighted reduction of gray matter density or cortical thickness associated with negative symptoms, which is rather sparsely distributed within the frontal and temporal regions, localized nevertheless more particularly in the frontal medial and orbitofrontal areas, as well as the amygdalo-hippocampic complex. These deficits are concurrent with a loss of integrity of the principal paths of white matter tracts between frontal and limbic regions. On the other hand, neurofunctional

*Auteur correspondant.

Adresse e-mail : akaladjian@chu-reims.fr (A. Kaladjian).



abnormalities associated with negative symptoms involve especially the frontal areas and limbic striatum. A disturbed functioning within the fronto-striatal loops, related to a striatal dopaminergic deficit, may represent a potential explanatory hypothesis of the negative symptoms of schizophrenia, as suggested by studies using Positron Emission Tomography on this topic or neuroimaging studies on the effects of antipsychotics. A better identification of the cerebral abnormalities associated with the negative dimension of schizophrenia, with regard to the lateralization of these abnormalities or to their changes during the course of the disease, could offer new therapeutic modalities for the treatment of this dimension which, until now, remains few responsive to conventional pharmacological treatments.

© L'Encéphale, Paris, 2015. All rights reserved.

Introduction

Alors que persistent encore des divergences pour définir clairement les éléments de symptomatologie caractéristiques de la schizophrénie, le développement récent des techniques d'imagerie cérébrale a permis d'imaginer un nouveau mode de description de cette maladie. Là où une approche purement phénoménologique semblait montrer ses limites, la recherche de corrélats cérébraux des différentes dimensions cliniques de la maladie offre en effet un cadre conceptuel probablement plus explicatif, avec vocation à faciliter leur compréhension. C'est notamment le cas pour la dimension négative de la schizophrénie. Ce travail, à travers une revue ciblée de la littérature sur le sujet, a pour objectif d'illustrer les apports de l'imagerie à la compréhension des mécanismes qui sous-tendent la dimension négative de cette maladie.

Les travaux d'imagerie qui se sont intéressés aux signes négatifs de la schizophrénie ont principalement utilisé deux approches complémentaires. La première est purement anatomique, explorant la structure, le volume ou la morphologie des régions cérébrales, ainsi que les faisceaux de substance blanche qui les relient, essentiellement grâce à des techniques d'imagerie par résonance magnétique (IRM). La seconde est fonctionnelle, explorant les modalités de variation de l'activité cérébrale, principalement au moyen de l'IRM fonctionnelle (IRMf).

Corrélats neuroanatomiques des signes négatifs de la schizophrénie

De nombreuses anomalies cérébrales structurales ont été identifiées dans la schizophrénie, indépendamment de ses dimensions symptomatiques, en faveur d'altérations diverses du parenchyme cérébral, telles qu'une diminution des volumes cérébraux régionaux, de la densité de matière grise, ou de l'épaisseur corticale [1]. Si les altérations apparaissent comme diffuses et évolutives au cours de la maladie, elles affectent néanmoins principalement certaines régions frontales et temporales. Celles qui sont spécifiquement associées à la symptomatologie négative ont été identifiées grâce par exemple à des analyses de corrélation entre données d'imagerie et scores aux échelles de sévérité des signes négatifs, notamment la SANS (*Scale for the Assessment of Negative Symptoms*) ou la PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*).

Ainsi, il a été montré une association entre sévérité des symptômes négatifs mesurés par la PANSS et diminution de densité de substance grise cérébrale chez les patients

schizophrènes, comparativement aux sujets contrôles, qui touche plus particulièrement les régions préfrontales médiales, la portion subgenuale du cortex cingulaire antérieur, le cortex orbitofrontal et préfrontal latéral, les régions perisylviennes, les structures temporales inférieures et latérales, ainsi que les structures limbiques (amygdale et hippocampe) et sous-corticales [2]. Quant à eux, les symptômes positifs sont associées à une diminution de densité de substance grise dans les régions perisylvienne, orbitofrontale et préfrontale latérale gauches, ainsi que dans le thalamus, alors que les symptômes de désorganisation touchent les régions perisylvienne et orbitofrontale bilatérales, ainsi que l'amygdale gauche. Les tailles d'effet des symptômes négatifs sont les plus importantes, en comparaison de celles des autres dimensions symptomatiques, dont les impacts cérébraux apparaissent plus circonscrits, avec néanmoins des chevauchements importants entre régions affectées. Le profil des remaniements de substance grise associés à la dimension négative, par leur étendue au sein des régions cérébrales, impliquant notamment celles connues pour jouer un rôle important dans le contrôle émotionnel, semble donc représenter un marqueur neural pouvant potentiellement permettre de distinguer cette dimension des autres dimensions de la schizophrénie.

Un autre mode d'exploration du niveau cérébral des signes négatifs consiste à comparer les données d'imagerie de patients ayant une symptomatologie déficitaire avec celles de patients non déficitaires ou de sujets contrôles. Cette approche n'est pas complètement superposable à l'étude en propre des bases neurales des symptômes négatifs, dans la mesure où la symptomatologie déficitaire implique que les symptômes négatifs soient persistants, avec l'effet de biais issus par exemple d'une symptomatologie dépressive associée ou des traitements chez les patients considérés comme déficitaires [3-4]. Néanmoins, plusieurs travaux d'imagerie ont montré des anomalies cérébrales associées spécifiquement à un état de schizophrénie déficitaire. Ces anomalies consistent notamment en une réduction de densité de substance grise chez les patients déficitaires comparativement aux patients non déficitaires, dans les régions peri-insulaire et perisylvienne, de façon bilatérale, ainsi que dans les régions frontale médiale et temporale inférieure droites, de même que le dans le putamen droit [5]. Une diminution du volume a également été retrouvée chez les patients déficitaires, comparativement aux sujets sains, dans les régions fronto-temporales, ainsi que dans le complexe amygdalo-hippocampique [6]. Enfin, une réduction de l'épaisseur corticale est retrouvée à la fois chez les patients déficitaires et non déficitaires, mais de façon plus marquée

chez les premiers, en particulier dans les régions orbitofrontales et temporales [7]. Il ressort de ces résultats que le syndrome déficitaire se caractérise globalement par une perte de substance cérébrale, comparativement aux patients non déficitaires ou aux sujets sains, et par une absence de localisation spécifique, affectant de façon apparemment diffuse et bilatérale les régions corticales frontales et temporales, ainsi que limbiques.

Cependant, si les anomalies en rapport avec les signes négatifs semblent assez largement distribuées, l'effet de l'évolutivité sur un tel pattern est assez mal connu. Un travail récent a examiné la densité de matière grise chez les patients à l'occasion d'un premier épisode psychotique associé à des symptômes négatifs persistants au-delà de six mois. L'avantage d'étudier les patients qui présentent un premier épisode est que les effets induits sur la symptomatologie déficitaire par la chronicité ou les traitements au long cours sont assez limités [8]. Ce travail a mis en évidence chez les patients avec symptômes négatifs, comparés aux sujets contrôles, une diminution de substance grise circonscrite aux gyri frontal orbital-médial et parahippocampique, de façon latéralisée à droite. Ces résultats pourraient suggérer que les symptômes négatifs sont associés à une perte de substance grise initialement dans ces régions, de façon latéralisée, avant de s'étendre aux autres régions et devenir bilatérales avec l'avancée de la maladie et l'aggravation de la dimension déficitaire.

Anomalies des faisceaux de substance blanche liées aux symptômes négatifs

Plusieurs études utilisant des techniques d'imagerie du tenseur de diffusion montrent l'existence chez les patients schizophrènes d'une perte de la qualité microstructurale des faisceaux de substance blanche qui relient les régions cérébrales entre elles [9]. Chez les patients déficitaires, comparativement à ceux qui ne le sont pas, des anomalies de diffusivité et d'anisotropie fractionnelle sont retrouvées surtout au sein du faisceau unciné gauche, et des faisceaux longitudinal inférieur et arqué droits [7], de même qu'au sein du faisceau longitudinal supérieur droit [10]. Une perte d'intégrité de ces faisceaux, qui sont des voies de communications intracérébrales dont certaines sont essentielles aux cognitions sociales ou au contrôle motivationnel et émotionnel, pourrait être mise en correspondance avec certains symptômes négatifs comme l'isolement et la pauvreté des rapports sociaux, l'apathie et l'émoussement affectif. De façon assez remarquable, ce sont plutôt les faisceaux situés à droite qui semblent affectés en présence d'un syndrome déficitaire. Or, d'autres travaux d'imagerie du tenseur de diffusion retrouvent une perte de connectivité plutôt à gauche, de façon corrélée à la sévérité des symptômes négatifs, plus particulièrement au sein des régions frontales [11] et des circuits limbiques liant l'aire tegmentale ventrale à l'amygdale, ainsi que le noyau accumbens au cortex orbitofrontal médian [12]. Ces circuits jouent un rôle important dans la régulation des motivations et des renforcements liés à la récompense. Les perturbations observées restent néanmoins d'interprétation difficile au regard de leur latéralisation et des symptômes négatifs associés. La dysconnectivité cérébrale observée à gauche peut en effet représenter un facteur causal des symptômes négatifs, ou bien une défaillance des systèmes de compensation qui se surajouterait aux facteurs

causaux, avec alors une bilatéralisation des anomalies de connectivité pouvant être liée à une évolution plus péjorative de la maladie.

Corrélat neurofonctionnels des signes négatifs de la schizophrénie

En complément des approches anatomiques, l'utilisation des techniques de tomographie par émission de positon (TEP) puis d'IRMf a permis de mettre en évidence de nombreuses anomalies cérébrales fonctionnelles dans la schizophrénie. Ces anomalies concernent l'activité de repos, qui implique notamment le réseau cérébral par défaut, de même que celles enregistrées au cours de tâches cognitives [13]. Les symptômes négatifs de la schizophrénie ont fait l'objet de travaux d'imagerie fonctionnelle depuis maintenant plus de vingt ans, avec de premières tentatives de distinction entre patterns neurofonctionnels selon des composantes syndromiques montrant une corrélation entre dimension négative et dysfonctionnement des régions du cortex frontal dorsolatéral et médial, ainsi que du cortex cingulaire antérieur et pariétal [14]. De nombreux travaux se sont accumulés depuis, suggérant que c'est un plutôt un réseau associant le cortex préfrontal ventrolatéral et le striatum ventral qui est associé à la symptomatologie négative, mis en évidence notamment au cours de tâches de fonction exécutives, alors que les symptômes positifs seraient liés à un défaut de fonctionnement du cortex préfrontal médial et temporal, ainsi que de l'amygdale, et la désorganisation à des anomalies fonctionnelles du cortex préfrontal dorsolatéral [15].

Le rôle des circuits fronto-striataux dans la symptomatologie négative a été exploré plus précisément par une étude comprenant un groupe important de patients schizophrènes (147 patients *versus* 160 sujets contrôles), effectuant une tâche de mémoire de travail [16]. Cette étude a retrouvé une association significative entre signes négatifs et diminution de l'activité striatale, surtout à droite. De façon remarquable, les patients ayant une symptomatologie négative prédominante ont une diminution de l'activité striatale, et les patients ayant peu de symptômes négatifs ont une activité striatale plus élevée, comparativement aux sujets sains. D'autres auteurs ont également retrouvé une association entre symptômes négatifs et diminution de l'activité striatale, plus particulièrement dans sa portion ventrale [17-18].

En outre, quelques études neurofonctionnelles récentes apportent un éclairage utile à la compréhension des rôles respectifs des hémisphères cérébraux dans l'émergence des symptômes négatifs. Il apparaît ainsi que les patients ayant une symptomatologie négative prédominante ont un pattern d'asymétrie cérébrale fonctionnelle au repos orienté plutôt à droite, alors que les patients ayant une symptomatologie positive dominante, de même que les sujets contrôles, ont un pattern orienté plutôt à gauche [19]. Le défaut de latéralisation des activités cérébrales associé aux symptômes négatifs pourrait être en rapport avec une connectivité interhémisphérique défaillante [20].

Apports de la neuroimagerie à la compréhension des signes négatifs

L'accumulation des données d'imagerie cérébrale sur les symptômes négatifs apporte des éléments assez objectifs

pouvant permettre de mieux comprendre les perturbations de la circuiterie fronto-striatale qui sous-tendent ces symptômes. Une hypothèse assez couramment admise pour distinguer les symptômes négatifs des symptômes positifs est que les premiers seraient en rapport avec un déficit de fonctionnement préfrontal, alors que les seconds seraient dus à un hyperfonctionnement dopaminergique sous-cortical. Ainsi, il avait été proposé par Okubo et al. [21] qu'un déficit dopaminergique D1 préfrontal sous-tendrait les symptômes négatifs, au même titre que les déficits des fonctions exécutives observés dans la schizophrénie. Néanmoins, alors que des arguments robustes sont en faveur de l'hyperactivité striatale dopaminergique liée aux signes positifs, peu d'éléments de preuve appuient l'idée d'un déficit de fonctionnement dopaminergique frontal associé aux signes négatifs. En effet, les résultats retrouvés par l'équipe d'Okubo n'ont pas été répliqués [22-23], ce qui remet en question tout lien direct entre signes négatifs et hypofonctionnement dopaminergique frontal, bien que la dopamine puisse jouer un rôle essentiel dans les processus frontaux qui sous-tendent les cognitions de haut niveau [24].

Une hypothèse alternative serait que le déficit dopaminergique associé aux signes négatifs serait situé plutôt au sein du striatum limbique. Le striatum est une structure qui permet d'engager de façon cohérente les séquences d'actions motrices (striatum dorsal) ou mentale (striatum ventral), sous l'influence de régulations exercées en amont par des systèmes d'activation et d'inhibition [25]. La perte d'inhibition, ainsi que l'activation dopaminergique au moyen par exemple de challenges amphétaminergiques [26], aboutirait à une sélection inadaptée des boucles véhiculant les représentations mentales, pouvant ainsi générer des phénomènes délirants ou hallucinatoires. À l'inverse, une altération de cette structure limiterait son action sur les boucles cortico-sous-corticales et empêcherait la fluidité des transitions entre activités mentales [27]. En faveur de cette hypothèse, outre les arguments issus des effets cognitifs et thymiques induits par la maladie de Parkinson, existe un modèle lésionnel de perte des fonctions striatales, observé chez les patients qui ont une lésion striatale bilatérale et qui provoque un syndrome athymormique dont la description a été rapprochée de celle des patients schizophrènes déficitaires [28]. Un autre argument est issu de l'effet de l'administration d'amphétamines qui, alors qu'elle aggrave la symptomatologie positive des patients schizophrènes, réduit leur symptomatologie négative de façon significativement corrélée à la libération de dopamine striatale [26].

Retombées cliniques et thérapeutiques

Alors que les symptômes négatifs de la schizophrénie sont classiquement considérés comme peu accessibles aux traitements pharmacologiques, l'identification de structures cérébrales impliquées dans l'émergence de ces symptômes, au-delà d'une meilleure compréhension de leurs mécanismes, semble pouvoir offrir des cibles thérapeutiques nouvelles. C'est plus particulièrement le cas du striatum, connu pour être sensible aux traitements antipsychotiques. Dans un contexte actuel où les enjeux de ces traitements ont évolué, priorisant aujourd'hui leur action sur les signes négatifs, il a été montré que les neuroleptiques classiques

diminuent l'activation du striatum ventral de façon corrélée à l'augmentation des symptômes négatifs, alors que les antipsychotiques atypiques tendent à préserver le fonctionnement de cette structure [29]. L'intégrité fonctionnelle du striatum ventral semble donc représenter une cible thérapeutique des antipsychotiques ayant vocation à ne pas aggraver, sinon à tenter de réduire la symptomatologie négative.

Un autre intérêt de l'imagerie cérébrale fonctionnelle est de pouvoir proposer des cibles thérapeutiques accessibles aux techniques de neuromodulation comme la Stimulation Magnétique Transcrânienne répétitive (rTMS). Si la stimulation des structures cérébrales profondes est encore difficile avec les approches de rTMS conventionnelles, le repérage des régions corticales préfrontales impliquées dans la symptomatologie négative semble particulièrement utile au ciblage des zones à stimuler [30-31]. En outre, il a été montré que l'effet favorable de la rTMS sur les symptômes négatifs est associé à une augmentation des activations du cortex préfrontal au cours des processus exécutifs, plus particulièrement dans les régions dorso-latérale et médiale, et à une diminution de l'activation du cortex cingulaire postérieur [32]. L'amélioration clinique pourrait également être en rapport avec une libération à distance de dopamine, comme cela a été observé au sein du striatum chez un patient ayant bénéficié de séances de stimulation de type theta burst, un paradigme particulier de rTMS [33]. Chez ce patient, l'amélioration des symptômes négatifs est retrouvée associée à une libération accrue de dopamine au niveau du striatum ventral controlatéral au côté stimulé. Bien que ces données soient très préliminaires, elles laissent entrevoir l'intérêt de nouvelles stratégies thérapeutiques dans la prise en charge de patients ayant une symptomatologie négative résistante aux approches pharmacologiques classiques.

Conclusion

Malgré des avancées importantes dans l'identification des structures cérébrales impliquées dans les symptômes négatifs de la schizophrénie, leurs mécanismes exacts restent encore largement inconnus. Il semble que des dysfonctionnements au sein des boucles cortico-striatales soient les principales en cause, mais sans que l'on connaisse encore leur topographie exacte et les dynamiques neuronales dans lesquelles elles sont impliquées. Pour continuer de défricher ce champ d'investigation, les perspectives expérimentales à court terme devront intégrer de façon compréhensible les données accumulées par la multitude d'études d'imagerie réalisées dans la schizophrénie, au regard de ses dimensions cliniques. L'enjeu est majeur, certes pour affiner de façon pertinente la nosographie psychiatrique, mais surtout pour pouvoir proposer aux patients des modalités thérapeutiques qui évitent l'évolution chronique et déficitaire encore trop fréquemment associée à la persistance au long cours des symptômes négatifs.

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt pour cet article.

Références

- [1] Honea R, Crow TJ, Passingham D, et al. Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Am J Psychiatry* 2005;162:2233-45.
- [2] Koutsouleris N, Gaser C, Jager M, et al. Structural correlates of psychopathological symptom dimensions in schizophrenia: a voxel-based morphometric study. *Neuroimage* 2008;39:1600-12.
- [3] Carpenter WT, Jr., Heinrichs DW, Wagman AM. Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. *Am J Psychiatry* 1988;145:578-83.
- [4] Cohen AS, Docherty NM. Deficit *versus* negative syndrome in schizophrenia: prediction of attentional impairment. *Schizophr Bull* 2004;30:827-35.
- [5] Cascella NG, Fieldstone SC, Rao VA, et al. Gray-matter abnormalities in deficit schizophrenia. *Schizophr Res* 2010;120:63-70.
- [6] Fischer BA, Keller WR, Arango C, et al. Cortical structural abnormalities in deficit *versus* nondeficit schizophrenia. *Schizophr Res* 2012;136:51-4.
- [7] Voineskos AN, Foussias G, Lerch J, et al. Neuroimaging evidence for the deficit subtype of schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2013;70:472-80.
- [8] Benoit A, Bodnar M, Malla AK, et al. The structural neural substrates of persistent negative symptoms in first-episode of non-affective psychosis: a voxel-based morphometry study. *Front Psychiatry* 2012;3:42.
- [9] Ellison-Wright I, Bullmore E. Meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. *Schizophr Res* 2009;108:3-10.
- [10] Rowland LM, Spieker EA, Francis A, et al. White matter alterations in deficit schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2009;34:1514-22.
- [11] Asami T, Hyuk Lee S, Bouix S, et al. Cerebral white matter abnormalities and their associations with negative but not positive symptoms of schizophrenia. *Psychiatry Res* 2014;222:52-9.
- [12] Bracht T, Horn H, Strik W, et al. White matter pathway organization of the reward system is related to positive and negative symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res* 2014;153:136-42.
- [13] Minzenberg MJ, Laird AR, Thelen S, et al. Meta-analysis of 41 functional neuroimaging studies of executive function in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:811-22.
- [14] Liddle PF, Friston KJ, Frith CD, et al. Patterns of cerebral blood flow in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1992;160:179-86.
- [15] Goghari VM, Sponheim SR, MacDonald AW, 3rd. The functional neuroanatomy of symptom dimensions in schizophrenia: a qualitative and quantitative review of a persistent question. *Neurosci Biobehav Rev* 2010;34:468-86.
- [16] Ehrlich S, Yendiki A, Greve DN, et al. Striatal function in relation to negative symptoms in schizophrenia. *Psychol Med* 2012;42:267-82.
- [17] Juckel G, Schlagenhauf F, Koslowski M, et al. Dysfunction of ventral striatal reward prediction in schizophrenia. *Neuroimage* 2006;29:409-16.
- [18] Simon JJ, Biller A, Walther S, et al. Neural correlates of reward processing in schizophrenia--relationship to apathy and depression. *Schizophr Res* 2010;118:154-61.
- [19] Ke M, Zou R, Shen H, et al. Bilateral functional asymmetry disparity in positive and negative schizophrenia revealed by resting-state fMRI. *Psychiatry Res* 2010;182:30-9.
- [20] Mwansisya TE, Wang Z, Tao H, et al. The diminished interhemispheric connectivity correlates with negative symptoms and cognitive impairment in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res* 2013;150:144-50.
- [21] Okubo Y, Suhara T, Suzuki K, et al. Decreased prefrontal dopamine D1 receptors in schizophrenia revealed by PET. *Nature* 1997;385:634-6.
- [22] Abi-Dargham A, Mawlawi O, Lombardo I, et al. Prefrontal dopamine D1 receptors and working memory in schizophrenia. *J Neurosci* 2002;22:3708-19.
- [23] Karlsson P, Farde L, Halldin C, et al. PET study of D(1) dopamine receptor binding in neuroleptic-naïve patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002;159:761-7.
- [24] Goldman-Rakic PS, Castner SA, Svensson TH, et al. Targeting the dopamine D1 receptor in schizophrenia: insights for cognitive dysfunction. *Psychopharmacology (Berl)* 2004;174:3-16.
- [25] Abi-Dargham A. Do we still believe in the dopamine hypothesis? New data bring new evidence. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004;7 Suppl 1:S1-5.
- [26] Laruelle M, Abi-Dargham A, Gil R, et al. Increased dopamine transmission in schizophrenia: relationship to illness phases. *Biol Psychiatry* 1999;46:56-72.
- [27] Levy R, Dubois B. Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits. *Cereb. Cortex* 2006;16:916-28.
- [28] Habib M. Neurologie de l'action et de la motivation: de l'athymormie à l'hyperactivité. *Encephale* 2006;32:S10-24.
- [29] Juckel G, Schlagenhauf F, Koslowski M, et al. Dysfunction of ventral striatal reward prediction in schizophrenic patients treated with typical, not atypical, neuroleptics. *Psychopharmacology (Berl)* 2006;187:222-8.
- [30] 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.
- [31] Shi C, Yu X, Cheung EF, et al. Revisiting the therapeutic effect of rTMS on negative symptoms in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Res* 2014;215:505-13.
- [32] Dlabac-de Lange JJ, Liemburg EJ, Bais L, et al. Effect of rTMS on brain activation in schizophrenia with negative symptoms: A proof-of-principle study. *Schizophr Res* 2015;168:475-82.
- [33] Brunelin J, Szekely D, Costes N, et al. Theta burst stimulation in the negative symptoms of schizophrenia and striatal dopamine release. An iTBS-[11C]raclopride PET case study. *Schizophr Res* 2011;131:264-5.