



## 创伤后应激障碍的经颅磁刺激研究进展\*

鲁萍萍<sup>1,2)</sup> 王 亮<sup>1,2)\*\*</sup>

(1) 中国科学院心理健康重点实验室(中国科学院心理研究所), 北京 100101; (2) 中国科学院大学心理学系, 北京 100049)

**摘要** 创伤后应激障碍会损伤记忆、注意和执行等认知功能, 引起异常的脑活动及脑区间功能连接。尽管药物治疗和心理干预能够取得一定的治疗效果, 但存在药物副作用和起效延迟等问题。经颅磁刺激作为新的创伤后应激障碍干预手段受到越来越多的关注。本文通过综述经颅磁刺激干预创伤后应激障碍以及调控认知功能和脑活动的相关研究, 系统探讨了创伤后应激障碍干预中经颅磁刺激模式、刺激靶点和疗效评估等问题, 并提出未来借助更有效的技术手段进行定位、建立全面有效的评估体系和结合新的记忆理论探索具有长期临床改善效果的干预方案。

**关键词** 创伤后应激障碍, 经颅磁刺激, 认知功能, 脑功能, 刺激模式

**中图分类号** R749, B845

**DOI:** 10.16476/j.pibb.2019.0305

创伤后应激障碍(posttraumatic stress disorder, PTSD)是指个体直接经历或者亲眼目睹一个或者多个诸如:严重的威胁生命的疾病、突发的灾难、与发育不匹配的性经历等创伤事件之后出现的一种精神心理障碍<sup>[1]</sup>。经历创伤事件后发展出的特征性症状主要包括:反复重现创伤体验(即闪回症状)、持续性回避、持续性警觉增高、与创伤事件有关的认知或心境方面的负性改变以及部分患者所表现出来的伴分离症状。PTSD患者往往伴有不同程度的认知功能损伤, 主要涉及记忆功能、注意功能和执行功能等, 因此PTSD患者在日常的工作生活中面临着比常人更大的压力, 也加重了社会负担。

PTSD神经机制的研究揭示, PTSD患者表现出前额叶、杏仁核活动增加以及海马功能受损等异常脑功能, 推动了后续对于PTSD的治疗与干预研究<sup>[2-3]</sup>。传统对于PTSD的治疗主要包括药物治疗和心理疗法, 这些治疗手段和方法在一定程度上能够有效改善PTSD患者的症状, 但也存在着起效延迟、流失率高等方面的不足<sup>[4-5]</sup>。无创性神经调控技术的发展促进了以经颅电刺激(transcranial electrical stimulation, TES)和经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)为代表的新型干预手段在对于PTSD患者的基础研究和临床治疗上的应用。TMS与TES的神经机制有所不同,

TMS通过在受磁刺激的神经组织及其周围诱发动作电位来发挥作用, 其中rTMS的长时程增强(long-term potentiation, LTP)和长时程抑制(long-term depression, LTD)效应依赖于NMDA受体介导的谷氨酸能功能, TES中以经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)为例, tDCS主要通过使所刺激区域的皮层兴奋性发生偏倚(阳极神经元去极化兴奋性升高, 阴极则相反), 产生LTP和LTD效应, 脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)在其中发挥着重要作用。阳极LTP效应涉及NMDA受体或GABA能神经递质抑制减少, 阴极抑制效应主要由兴奋性谷氨酸能神经递质减少介导<sup>[6-7]</sup>。与TES相比, TMS的空间分辨率更高, 能够不弥散更聚焦地刺激目标脑区<sup>[8]</sup>。本文以PTSD患者所表现出来的认知功能损伤、异常脑活动以及传统干预方法的疗效与不足作为出发点, 梳理了新型治疗手段TMS在PTSD上的研究, 探讨了TMS的干预效

\* 北京市科学技术委员会(Z171100000117014), 国家重点研发计划(2016YFC1307200)和中国科学院战略性先导科技专项(B类)(XDB32010300)资助项目。

\*\* 通讯联系人。

Tel: 010-64888632, E-mail: lwang@psych.ac.cn

收稿日期: 2019-12-10, 接受日期: 2020-03-20

果及其可能的作用机制,为TMS在PTSD的相关研究与临床应用提供基础.

## 1 PTSD认知功能损伤

### 1.1 记忆

记忆是人脑对外界输入信息进行编码、存储和提取,从而保存并积累个体经验的过程,与其他心理活动密不可分<sup>[9]</sup>. PTSD患者的记忆功能损伤主要涉及:创伤事件相关记忆的记忆偏向、消退困难以及记忆泛化.

#### 1.1.1 记忆偏向

创伤事件相关的记忆偏向,即有选择性地记住创伤事件相关的或者消极负面的信息倾向.早在1995年,研究者采用颜色 Stroop 命名任务研究经历越南战争 PTSD 患者的记忆偏向,实验材料是不同颜色的两大类词汇:负性词汇和中性词汇.负性词汇分为与越战经历特别相关的、与越战经历有关但很普遍以及与越战经历无关的负性词汇,要求被试忽略单词意义仅报告单词颜色.研究发现,相较于中性词汇,经历越战的 PTSD 患者对于负性的3种词汇比对照组表现出了更大的负性偏向,其中与越战经历特别相关的词汇对 PTSD 患者的颜色命名任务干扰更大,即经历越战的 PTSD 患者会倾向于选择加工并记住与其创伤经历有关的信息<sup>[10]</sup>. McNally<sup>[11]</sup>在1998年的工作中梳理了此前的 PTSD 的相关研究,发现 PTSD 患者信息处理异常表现为在情绪 Stroop 范式中选择性地处理与创伤有关材料.此外,基于再认记忆任务,一项研究在编码学习阶段向 PTSD 女性患者和健康女性对照组呈现一组不同情绪效价的单词,其中积极词汇、中性词汇和消极词汇各9个,共27个单词.在测试阶段,向两组被试呈现54个不同情绪效价的词汇(包括27个新词和27个学习过的词汇),被试的任务是判断所呈现的单词是否在学习阶段出现过.结果发现,与健康女性对照组相比,PTSD 女性患者表现出显著的负性记忆偏向<sup>[12]</sup>.采用再认记忆任务范式,研究者们在青少年和儿童群体的 PTSD 患者上也发现了相似的效应<sup>[13]</sup>.

#### 1.1.2 创伤记忆消退困难

PTSD 症状维持的一个关键机制是创伤事件相关记忆(一种特殊的恐惧记忆)消退困难<sup>[14-15]</sup>.恐惧记忆可以帮助我们规避危险,对于生存具有重要意义<sup>[16]</sup>.然而,过度不必要的恐惧却能够对个体的生理和心理造成负面影响.根据巴甫洛夫经典条

件反射理论,创伤事件可视为非条件刺激(unconditioned stimulus, US);与创伤性事件相关的中性刺激,如红绿灯等作为条件刺激(conditioned stimulus, CS);人们在经历创伤事件后所表现出来的一系列生理心理反应则是非条件反应(unconditioned response, UR).当 US 与 CS 绑定出现后,PTSD 患者对 CS 也表现出来的这种生理心理反应称之为条件反应(conditioned response, CR)<sup>[17]</sup>.根据恐惧条件化消退的研究,当 US 不再出现时,人们对于 CS 的反应(CR)水平则会有所降低,尽管这种消退存在着不同程度和不同类型的恐惧恢复,包括自发恢复(spontaneous recovery)、更新(reinstatement)和续新(renewal)等<sup>[18]</sup>.但是对于 PTSD 患者而言,即使创伤事件(US)不再出现,即危险消失,当出现与创伤事件相关的中性刺激或线索(CS)时,他们仍然表现出较高水平的恐惧反应(CR),甚至长达数年之久也无法消退<sup>[15]</sup>.恐惧条件化范式常作为研究 PTSD 患者恐惧记忆消退功能是否受损的一个重要模型.研究发现,与对照组相比,在恐惧习得和消退阶段,PTSD 患者的恐惧反应水平都更高<sup>[19]</sup>.Milad 等<sup>[20]</sup>以14对双生子为被试的研究也提供了类似的结果.在消退提取阶段,被诊断为 PTSD 的被试表现出了比其孪生同胞更高的恐惧反应水平,这一结果也排除了遗传因素对于恐惧消退困难的影响<sup>[20]</sup>.

#### 1.1.3 创伤记忆过度泛化

较常人而言,PTSD 患者表现出了创伤事件相关记忆的过度泛化,表现出“一朝被蛇咬,十年怕井绳”的情况.耳熟能详的恐惧泛化实例来自于小阿尔伯特实验:当习得了恐惧声音与白色老鼠的绑定关系后,小阿尔伯特对于白色老鼠的恐惧泛化到了其他带有绒毛的、白色的以及其他与白色老鼠具有某一性质上相似的物体上,如黑色皮大衣等<sup>[21]</sup>.普遍认为恐惧泛化机制之一是依赖于海马的“模式分离”能力受损<sup>[22-24]</sup>.为了探讨 PTSD 患者的恐惧泛化特征及其脑机制,Kaczurkin 等<sup>[25]</sup>采用直径不同的、以黑白10 Hz 闪烁的圆环作为视觉刺激,将最大或最小的圆环分别作为 oCS+和 oCS- (oCS+和 oCS-两种条件刺激在被试间平衡;oCS+:匹配电击的最大或最小的圆环;oCS-:与 oCS+相对应的不匹配电击的最小或最大的圆环),其他中间尺寸的圆环将作为 GCS (泛化刺激,即介于最大和最小圆环中间的圆环).研究分为3个阶段进行:习得前阶段、习得阶段和测试阶段.在习得前阶

段, 3种刺激都呈现, 均不匹配任何电击; 在习得阶段, GCS不会呈现, 整个过程只呈现两种刺激(oCS+和oCS-), oCS+在呈现的过程中将按照一定概率匹配电击, oCS-在呈现过程中不会匹配任何电击; 在测试阶段, 再次呈现全部的3种刺激(oCS+、oCS-和GCS), 3种刺激均不伴随任何电击. 3个阶段中, 被试需要对每种刺激电击出现风险高低进行评定(0=无风险、1=中等风险以及2=高风险). 研究结果发现, PTSD患者不能有效地区分匹配电击的oCS+和与其最为相似的GCS(在直径上最接近于oCS+的GCS: 从未匹配任何电击的安全刺激). 功能磁共振(fMRI)数据分析结果揭示了PTSD患者所表现出来的恐惧过度泛化现象背后的脑机制, 主要涉及前脑岛、海马头、背外侧前额皮质、背内侧前额皮质和尾状核<sup>[25]</sup>. PTSD还可能带来除“模式分离”能力受损以外的其他功能损伤, 这种损伤将严重影响PTSD患者的社会职业功能, 不利于个体长期稳定的发展.

## 1.2 注意

注意是心理活动对一定对象的指向和集中, 是伴随着感知觉、记忆、思维、想象等心理过程的一种共同的心理特征<sup>[26]</sup>. PTSD患者在“注意”功能上存在的损伤主要表现为对于负性刺激的注意偏向, 难以将注意从该刺激上脱离出来, 即出现了注意解除困难, 进而影响到对当前主要任务的加工处理<sup>[27-28]</sup>. PTSD患者的注意偏向研究多采用“情绪Stroop任务”和“视觉点探测(dot-probe)任务”<sup>[27-28]</sup>. 研究结果却不尽相同, 有研究支持PTSD患者对于情绪信息(负性威胁性刺激)的注意偏向; 有的研究则发现情绪信息的内容只有与创伤相关时, PTSD患者才会表现出注意偏向; 还有的研究则没有发现PTSD患者和健康对照组的注意表现存在显著差异<sup>[29-32]</sup>. Zinchenko等<sup>[33]</sup>采用经典的冲突实验任务——flanker任务, 来研究PTSD患者对于威胁刺激注意偏向的内容特异性, 即对于刺激的注意偏向是否特异于创伤相关的威胁刺激. 研究采用的被试为坍塌事故的幸存者, flanker任务的背景刺激材料为面孔图片(中性面孔和消极情绪面孔)和建筑物图片(普通的建筑物和倒塌场景). 结果发现, 相较于中性的背景刺激图片, 当背景刺激为情绪刺激时(消极情绪面孔和倒塌场景), PTSD患者的反应时更长, 健康对照组则没有类似现象. 此外研究还发现, 当背景刺激为建筑物图片时, PTSD患者表现出了比面孔图片背景刺激材料更长

的反应时<sup>[33]</sup>. 这一结果表明, PTSD患者对于情绪信息存在负性偏向, 但这种负性偏向表现出一定的内容特异性.

## 1.3 执行功能

执行功能尚未存在一个明确的定义. 执行功能的相关研究起始于前额叶皮层的损伤研究, 目前普遍认为执行功能涉及: 工作记忆、认知灵活性以及抑制控制三个方面的能力, 与日常工作生活密切相关, 认知功能损伤的患者其生存质量将受到严重影响<sup>[34]</sup>. a. 在工作记忆方面: PTSD患者的功能损伤主要在“工作记忆容量(working memory capacity, WMC)”上. Schweizer等<sup>[35-36]</sup>根据传统的WMC任务范式, 结合情绪背景信息在任务中可能起到的作用, 设计了一种新的范式, 情绪工作记忆容量任务(emotional working memory capacity, eWMC), 并将这种范式用于对PTSD患者和健康对照组WMC的测定上, 该任务要求被试记忆中性词汇表, 同时处理与创伤经历相关的信息(或者作为控制的中性信息). 结果发现, 与健康对照组相比, PTSD患者在处理创伤经历相关信息时, WMC的任务表现较差. 此外, 研究者揭示了PTSD患者的eWMC功能损伤与其症状保持之间的关系<sup>[35-36]</sup>. b. 在认知灵活性方面: 认知灵活性体现了个体的认知转换或切换能力, 通过内外维度切换任务(intra/extra dimensional set shift)和Stroop任务对PTSD患者和控制组进行认知灵活性测试, 结果表明PTSD患者伴有认知灵活性的切换或转换功能的损伤<sup>[37-39]</sup>. c. 在抑制控制方面: 通过停止信号任务(stop signal task, SST)和Stroop任务同样在PTSD患者上发现了不同程度的功能缺陷<sup>[37-39]</sup>.

## 2 PTSD异常脑功能

### 2.1 前额叶

前额叶作为负责高级功能的皮层在各种心理过程中发挥着重要的作用. 腹内侧前额叶皮层(ventromedial prefrontal cortex, vmPFC)通过对杏仁核的调控调节恐惧记忆的消退过程<sup>[40-41]</sup>. Gold<sup>[42]</sup>的影像学研究采用创伤相关的刺激结合想象驱动范式证实了PTSD患者的前额叶结构和活动异常. 研究还发现, PTSD患者的异常脑活动模式不仅仅特异于创伤经历相关刺激, 在处理创伤无关的压力事件时也表现出内侧前额叶(medial prefrontal cortex, mPFC)局部脑血流量的降低<sup>[42]</sup>. 该研究工作支持Shin等<sup>[43]</sup>关于PTSD患者

比对照组内侧前额回激活较低的研究结论.除了功能上的变化,PTSD患者也表现出前额叶体积的减少<sup>[2-3]</sup>.此外,影像学研究还揭示PTSD患者在进行创伤相关任务时右侧前额叶的激活升高<sup>[44-45]</sup>.

## 2.2 杏仁核

杏仁核作为恐惧和焦虑相关研究的关键脑区,对于恐惧情绪的调节起着关键作用<sup>[46]</sup>.研究发现PTSD患者杏仁核结构和功能有显著改变<sup>[2-3]</sup>.在结构上,与对照组相比,PTSD成人患者的左侧杏仁核体积较小<sup>[47]</sup>.此外也有研究发现童年时期遭受创伤的女性,与健康对照组相比表现出了右侧杏仁核体积的减少<sup>[48]</sup>.需要注意的是,Morey等<sup>[49]</sup>认为杏仁核体积的减少可能是PTSD的危险因素,而非是PTSD本身带来的杏仁核体积变化.在功能上,与对照组相比,PTSD患者的杏仁核在处理个体创伤经历相关的刺激和与创伤无关的情绪刺激时活动增加<sup>[2, 43, 50]</sup>.此外,PTSD患者在构建负性自传体记忆时,右侧杏仁核相较于对照组表现出了更多的激活<sup>[51]</sup>.

## 2.3 海马

海马在记忆中起到关键的作用,记忆巩固理论认为关于事件的细节信息如背景信息等首先进入海马,经过记忆的巩固过程后逐渐转移到皮层上<sup>[52]</sup>.海马对于条件化恐惧记忆的调节也有着重要的作用<sup>[53]</sup>.一些研究发现在结构上PTSD患者的海马体积较小<sup>[2-3, 47, 54]</sup>.此外,也有研究没有能够发现PTSD患者和对照组的海马体积存在差异<sup>[55]</sup>.值得注意的是,海马作为复杂的脑结构之一能够分成很多亚区:CA1、CA2、CA3以及DG等等.Postel等<sup>[56]</sup>研究海马亚区的结构改变与PTSD青少年患者的症状之间的关系,发现海马亚区CA2-3/DG的改变可能与PTSD青少年患者的创伤记忆闪回有关.直至今日,海马体积的减小是PTSD的原因还是结果仍旧无法确定.有研究者认为,较小的海马体积可能是导致PTSD的一个危险因素<sup>[57]</sup>.

## 2.4 脑连接模式

大脑的各个脑区在结构和功能上的连接形成脑网络,能够低成本有效进行信息整合<sup>[58-59]</sup>.功能连接能够通过对不同脑区激活随时间的变化进行推断来度量脑区间激活的同步性水平<sup>[60]</sup>.PTSD患者的神经环路模型假设:PTSD患者的杏仁核激活升高,而vmPFC和海马对于杏仁核自上而下的调控

不足<sup>[61]</sup>.vmPFC是一个包括喙侧前扣带回(rostral anterior cingulate cortex, rACC)和内侧眶额皮质(mOFC)的复合脑区<sup>[62]</sup>.Sripada等<sup>[63]</sup>采用静息态功能磁共振成像(resting-state functional magnetic resonance imaging, resting-state fMRI)研究PTSD患者的静息态脑功能连接发现杏仁核和rACC之间的连接减弱.Stevens等<sup>[64]</sup>在被试进行fMRI扫描时给被试呈现恐惧或中性的面孔刺激,即任务态fMRI,发现了一致结果:相较于创伤对照组,PTSD患者右侧杏仁核和左侧vmPFC之间的连接降低.PTSD患者海马和其他脑区功能连接模式的相关研究较少,研究结果也不一致.Sripada等<sup>[63]</sup>的研究结果表明,杏仁核和海马之间的功能连接减弱,支持PTSD患者的神经环路模型<sup>[61, 63]</sup>.然而,也有研究发现杏仁核和海马之间的静息态功能连接增强<sup>[65]</sup>.因此,对于海马与杏仁核的功能连接在PTSD患者中的作用还需要更多的研究来揭示.此外,Malivoire等<sup>[66]</sup>采用静息态fMRI探讨了海马亚区(海马头和海马尾)与杏仁核、mPFC、后扣带回(posterior cingulate cortex, PCC)之间的功能连接及各功能连接与PTSD症状之间的关系.结果发现与创伤暴露对照组相比,PTSD患者左侧海马尾与双侧PCC之间的功能连接更强,研究者认为这种差异可能是遭遇创伤后未发展成为PTSD个体的韧性标记.此外研究还发现PTSD症状优先与海马头的静息态功能连接相关,因此研究者提出海马头是比海马尾更为有效的生物标记<sup>[66]</sup>.海马和PCC是默认模式网络(default mode network, DMN)的组成部分,Philip等<sup>[67]</sup>发现PTSD患者的DMN连接在响应间断性 $\theta$ 爆发刺激模式(intermittent theta burst stimulation, iTBS)中发挥重要作用.此外,研究者们对这批被试进行了为期一年的追踪研究,发现DMN还能够用来预测长期的治疗效果<sup>[68]</sup>.除DMN外,腹侧注意网络(ventral attention network, VAN)功能连接在PTSD中也具有重要意义.Etkin等<sup>[69]</sup>定义了一种对于心理治疗不敏感的难治型PTSD,这种PTSD具有两个特征:言语记忆延迟回忆受损且患者VAN功能连接降低.PTSD患者的异常脑连接模式往往涉及多个脑区且错综复杂,未来更多相关研究的开展将有助于深化对于PTSD脑机制的理解.

### 3 PTSD的治疗方法及其不足

#### 3.1 药物治疗及其不足

传统的PTSD的治疗手段和干预方法主要包括药物治疗和心理疗法<sup>[70]</sup>. 药物治疗主要包括: 抗抑郁类药物、抗焦虑类药物、抗惊厥类药物以及锂盐等普遍使用的精神科药物. 选择性五羟色胺再摄取抑制剂类精神治疗药物(如帕罗西汀、舍曲林、氟西汀等)作为临床上治疗PTSD的常用药物, 安全性较高, 对于PTSD患者的症状改善也有一定效果<sup>[71]</sup>. 美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)也在2019年将帕罗西汀作为治疗PTSD的一线药物. 然而, 药物治疗对于PTSD患者的症状改善存在一定的疗程, 也即精神药物并不能够即时地减轻PTSD患者的症状. 同时, 药物治疗的另一个不足在于其依赖性的副作用也将使得药物治疗的临床应用受限.

#### 3.2 心理干预及其不足

对于PTSD患者的心理干预, 最常用的心理疗法是聚焦于创伤事件的认知行为疗法(trauma-focused cognitive behavioral therapy, TF-CBT), 主要包括: 暴露疗法以及基于暴露疗法(exposure therapy)发展而来的其他疗法, 如延迟暴露疗法(prolonged exposure therapy, PE)等; 此外, 眼动脱敏疗法(eye movement desensitization and reprocessing, EMDR)对于PTSD患者的心理干预也有较好的应用<sup>[72]</sup>. 心理疗法也存在着一些问题: 首先, 这种针对于PTSD患者的心理疗法需要专业资深处理创伤的心理咨询人员, 然而这种人才又一直以来处于稀缺状态; 其次, 一些PTSD患者可能难以忍受暴露疗法所带来的冲击和情绪痛苦, 难以忍受和继续坚持治疗, 处理不好甚至给患者造成二次创伤; 此外, 心理疗法的治疗周期长, PTSD患者所付出的时间和经济的成本较高也成为限制心理疗法的效果和推广的影响因素之一.

### 4 TMS干预PTSD症状

TMS的主要作用原理是, 磁场将聚焦的、定向的电磁脉冲穿过颅骨应用于大脑, 这种外加磁场会在大脑中产生足够强的电场, 触发动作电位, 对大脑的生物电活动进行调节, 进而对脑功能状态产生影响, 低频刺激( $\leq 1$  Hz)可以使得局部皮质兴奋性降低, 高频刺激( $\geq 5$  Hz)则相反地提高皮质兴奋性, 其长期效应主要受突触可塑性影响(长时

程增强和长时程抑制)<sup>[6-7, 73-74]</sup>. 将TMS应用到PTSD的研究最早可追溯到1998年, Grisaru等<sup>[75]</sup>将2.5 T磁场强度的30个刺激作用于PTSD患者C3/C4运动区, 显著改善了PTSD患者的焦虑症状、躯体化症状以及回避症状. 此后, 对于PTSD的TMS治疗的相关研究主要是在探索一种更有效的刺激参数, 主要包括: 刺激模式、刺激靶点、刺激数量(刺激周期和刺激模式共同决定的)、刺激强度(一定程度上取决于刺激模式)以及施加刺激的线圈类型等. 本部分所提及的PTSD与TMS相关研究, 请参见附件表S1.

#### 4.1 刺激线圈与刺激靶点

常见的TMS仪器的线圈分为“O”型线圈、“8”字型线圈以及“H”型线圈, 不同类型的线圈, 刺激聚焦性和刺激深度也有所不同. “O”型线圈的半径越大, 其刺激深度越深, 但也会有损其聚焦性. 可以将“8”字型线圈视为两个“O”型线圈, 能够在不降低刺激深度的前提下, 提高刺激的聚焦性<sup>[76]</sup>. 由于能够有效地将刺激限定在感兴趣的大脑区域而不影响其他研究者不关注的区域, “8”字型线圈在对于刺激靶点精确性要求较高的临床和基础研究上得到了普遍的应用. “H”型线圈的特点是能够实现对感兴趣的脑深部区域的刺激, 这是其他刺激深度仅限于皮层表面的线圈所无法实现的<sup>[77]</sup>. 然而“H”型线圈也具有固定头戴式所带来的灵活性差等问题. 从1998年Grisaru等<sup>[75]</sup>首次采用直径为14 cm的角型线圈拍来研究磁刺激对于PTSD患者症状改善的影响开始, TMS在PTSD上的应用得到越来越多的关注, 所选用的刺激线圈拍也有所不同, 如同年McCann等<sup>[78]</sup>进行的个案研究采用的线圈拍则是“8”字型线圈, Cohen等<sup>[79]</sup>在2004年的研究中选用了“O”型线圈, Isserles等<sup>[80]</sup>于2013年采用的则是“H”型线圈.

对于研究所使用线圈拍的选择要考虑到想要影响的神经环路中某个刺激靶点的位置, 刺激靶点受限于刺激线圈. 如上所述, 当选用“O”型线圈或者“8”字型线圈时, 就决定了无法像“H”型线圈一样直接刺激到大脑较深处的靶点, 采用“8”字型线圈对于PTSD患者的干预刺激靶点多为背外侧前额叶(dorsal lateral prefrontal cortex, DLPFC). Isserles等<sup>[80]</sup>想要刺激的靶点在双侧mPFC, 他们选择了比“8”字型线圈刺激深度更深的“H”型线圈以保证刺激能够到达目标点<sup>[80-86]</sup>. 此外, 研究者还可以采用一种“迂回”的

方式间接实现刺激深部靶点的目的, 如将大脑深部区域作为种子点, 寻找该种子点与皮层的功能连接, 之后研究者对于皮层某一目标点的刺激可以间接地影响到想要刺激的深部靶点, 同时研究者还需要采用一定的技术手段和方法来验证施加于皮层的刺激是否真正地影响到了研究者所关注的目标点<sup>[87]</sup>.

刺激靶点的选择要基于PTSD患者的异常脑活动. 以往研究的刺激靶点集中于DLPFC和mPFC<sup>[74, 88-89]</sup>. DLPFC在情绪调节网络中具有重要作用, 研究也表明DLPFC的确是TMS作用的一个有效刺激位点. 对于DLPFC的刺激也存在一些问题: 右侧刺激还是左侧刺激? 单侧刺激还是双侧刺激? Rosenberg等<sup>[85]</sup>采用“8”字型线圈对左侧DLPFC进行刺激频率为1 Hz的磁刺激; Watts等<sup>[86]</sup>则采用了同样的刺激线圈和刺激频率对右侧的DLPFC施加刺激; 两个研究都报告了TMS对于PTSD患者的症状改善作用. 直接对比左右刺激靶点的研究来自于Boggio等<sup>[81]</sup>2010年的工作, 他们的工作确定了左右侧的高频(20 Hz) TMS对于PTSD症状改善的作用, 但右侧的干预效果要好于左侧, 其中右侧的刺激与焦虑症状改善有关, 左侧的刺激与抑郁症状改善相关. 类似地, Ahmadizadeh等<sup>[90]</sup>2018年的工作对比了右侧高频(20 Hz)磁刺激、双侧高频(20 Hz)刺激以及伪刺激对于PTSD患者症状改善的作用. 结果表明, 单侧右侧刺激和双侧刺激均能够改善PTSD患者的症状, 但是在时间进程上有所不同, 双侧刺激起作用的时间早于单侧刺激, 最终到达一定的时间进程之后二者的改善效果并没有显著差异. 对于左侧刺激取得的效果, 根据Clark等<sup>[89]</sup>在一篇综述中所表达的观点, PTSD通常共病抑郁症状, 左侧DLPFC与边缘系统之间具有网络连接, 因此对于左侧DLPFC的刺激可能以这种方式影响到边缘系统进而带来抑郁症状的改善. PTSD的脑成像研究揭示出PTSD患者的右侧PFC氧灌注增加, 这种右侧PFC激活的异常增加可能是导致PTSD症状过度兴奋和焦虑相关症状的原因<sup>[44-45]</sup>. 因此, 右侧低频刺激可能有助于抑制异常激活. 然而, Boggio等<sup>[81]</sup>和Ahmadizadeh等<sup>[90]</sup>的工作也证明了高频刺激对于PTSD症状改善的作用. 因此, 对于刺激频率在其中的作用已成为了TMS干预PTSD的研究热点之一.

## 4.2 刺激模式与刺激强度

常用的三种TMS模式主要是单脉冲TMS(single-pulse TMS, spTMS)、对脉冲TMS(pair-pulse TMS, ppTMS)和重复TMS(repetitive TMS, rTMS)<sup>[6]</sup>. 近年来,  $\theta$ 爆发刺激模式(theta burst stimulation, TBS)开始应用到抑郁症等其他精神疾病的治疗中, 被证明是一种有效的调控干预模式<sup>[91-92]</sup>. spTMS是指没有规律或固定频率所给与的单次刺激. 早期spTMS应用于初级运动皮层(M1)区, 当施加的刺激值达到某个强度时, 可以观察到肌肉的收缩; 之后spTMS主要用于测量运动诱发电位(motor-evoked potential, MEP)以及确定临床应用和基础研究中入组被试的静息运动阈值(rest motor threshold, RMT)和活动运动阈值(active motor threshold, AMT)从而确定刺激强度. 因此个体运动阈值的准确测定是非常重要的, 如rTMS常用的100%MT、120%MT和TBS常用的70%MT、80%MT. ppTMS主要用于通过在研究感兴趣的同一区域内或两个相连区域内施加条件刺激(conditioning stimuli)和测试刺激(test stimuli)来研究单个脑区或者两相连脑区的功能相互作用<sup>[93]</sup>.

### 4.2.1 rTMS刺激模式

对于PTSD的研究而言, rTMS是应用最为广泛的刺激模式. rTMS是指以某一确定频率给予感兴趣脑区一定刺激时长的连续刺激, 根据刺激频率的不同可分为低频rTMS和高频rTMS. rTMS对于PTSD治疗干预效果的探索点之一便是刺激频率. 高频刺激与低频刺激相比是否更有效? 最早在1998年, Grisaru等<sup>[75]</sup>和McCann等<sup>[78]</sup>分别采用刺激频率为0.3 Hz和1 Hz的低频刺激对PTSD患者进行干预, 发现了低频TMS对于症状改善的有效性. 此后, 许多集中于右侧DLPFC靶点的研究者工作也证实并支持低频TMS的作用<sup>[82, 84, 86]</sup>. 然而有趣的一点是, Osuch等<sup>[83]</sup>对比了1 Hz的刺激与伪刺激对于PTSD患者的影响, 并没有发现刺激右侧DLPFC时低频刺激相较于伪刺激的有效性. 或许其他刺激参数(如, 刺激总数)也在中间发挥着重要的作用.

高频刺激的探讨主要集中于三个频率: 5 Hz、10 Hz和20 Hz. Rosenberg等<sup>[85]</sup>对比了1 Hz刺激和5 Hz刺激的干预效果, 发现两种刺激频率都能够改善PTSD患者的症状, 且两种刺激频率的刺激效果没有差异. Philip等<sup>[94]</sup>关注5 Hz的刺激频率对于PTSD和重度抑郁障碍(major depression disorder,

MDD) 共病患者的治疗效果, 结果表明 5 Hz 的 TMS 能够改善 PTSD 和 MDD 的症状, 拓展了 TMS 在共病干预上的应用<sup>[94-95]</sup>. Cohen 等<sup>[79]</sup> 对比了 1 Hz 和 10 Hz 施加于右侧 DLPFC, 刺激强度为 80%MT 的 TMS 对于 PTSD 患者的效果, 发现相较于低频刺激, 10 Hz 的刺激能够显著改善 PTSD 患者的症状. 类似地, Kozel 等<sup>[96]</sup> 采用刺激强度为 110%MT, 刺激频率分别为 1 Hz 和 10 Hz 的刺激作用于被试的右侧 DLPFC, 与 Cohen 等的发现有所不同, 两种刺激频率都能够有效改善 PTSD 患者的症状, 两种刺激频率的刺激效果没有显著差异. Boggio 等<sup>[81]</sup> 的研究对比了左右两侧 DLPFC, 刺激强度为 80%MT 的 20 Hz 刺激干预效果的差异, 两侧的结果均支持 20 Hz 的刺激有效性. Isserles 等<sup>[80]</sup> 采用脚本驱动想象范式 (script-driven imagery), 通过 “H” 型线圈将刺激强度为 120%MT 的 20 Hz 刺激直接作用于被试的内侧前额叶, 结果表明匹配 20 Hz 刺激的创伤脚本驱动组的 PTSD 患者症状得到显著改善. 似乎低频和高频的刺激都能够作用于 PTSD 患者症状的改善, 但是高频刺激和低频刺激的具体作用效果有所不同. Yan 等<sup>[74]</sup> 通过元分析对不同刺激频率的 PTSD 磁刺激作用效果进行了系统的回顾, 他们发现低频的 rTMS 可以减轻总体 PTSD 和抑郁症状, 高频 rTMS 可以改善 PTSD 的主要症状和相关症状, 这些发现也有待更多研究的证实.

#### 4.2.2 TBS刺激模式

标准 TBS 是每 200 ms (丛间频率 5 Hz) 给予连续 3 个 (间隔 20 ms, 也就是丛内频率 50 Hz) 脉冲刺激. Huang 等<sup>[97]</sup> 对于三种不同的 TBS 刺激模式所产生的刺激效果的研究发现: 连续 TBS (continuous TBS, cTBS), 即在安全的前提下, 在达到所需要脉冲数的刺激时间内, 持续给予这种模式的刺激, 能够对皮质产生抑制效果; iTBS 则是每刺激 2 s 会有 8 s 的一个时间间隔不给予任何刺激, 直至施加的刺激总数达到研究者关注或者临床所要求的刺激量, 与 cTBS 恰恰相反, iTBS 能够兴奋所刺激皮层; 中间 TBS (intermediate, imTBS) 也不属于连续性刺激, 但与 iTBS 不同, imTBS 是连续刺激 5 s 之后间隔 10 s, 即每刺激 5 s 就会有一个 10 s 的等待时间, imTBS 对于皮层兴奋性的影响通常不显著, 也因此在实际应用中, imTBS 经常用做 cTBS 和 iTBS 的对照. 此外, TBS 刺激模式对于皮层的刺激效果持续时间较传统的 rTMS 刺激模

式更为长久<sup>[97]</sup>. Philip 等<sup>[67]</sup> 将 PTSD 患者分为真刺激组和伪刺激组, 前 2 周为双盲阶段, 真刺激组被试接受刺激强度为 80%MT 的 iTBS, 干预靶点为右侧 DLPFC. 双盲阶段结束后, 两组被试自愿进入接下来的解盲阶段, 在该阶段全部被试均接受另外的 2 周真刺激. 此外, 在干预开始之前, 研究者还采集了被试的核磁数据. 研究结果表明: iTBS 能够显著改善 PTSD 患者的症状, 其中核磁数据分析结果显示, DMN 连接较好的 PTSD 患者对于 iTBS 的治疗反应性更好<sup>[67]</sup>. 对这批被试进行的追踪研究发现, 一年内真刺激组被试 (实际上接受了 4 周的 iTBS) 的治疗效果优于伪刺激组被试 (实际上接受了 2 周的 iTBS), 即施加更多的 iTBS 能够在刺激结束后的一年里带来更多有意义的临床改善<sup>[68]</sup>.

了解 TBS 发挥抑制或促进皮层兴奋性的内在机制对于理解 TBS 改善 PTSD 症状的内在机制具有关键作用. Chung 等<sup>[98]</sup> 系统回顾了 TBS 对于运动皮层兴奋性影响的研究, 并借用元分析手段发现, iTBS 对于 MEP 的增加效应可持续 30 min, cTBS 对于 MEP 振幅的减少效应能够持续长达 1 h. 然而, Hamada 等<sup>[99]</sup> 发现, 在 52 个被试中, 仅有 13 名 (25%) 被试接受了 TBS (iTBS 或 cTBS) 后反应与预期一致, 即 iTBS 促进以及 cTBS 抑制; 在其余 39 名被试中, 16 名 (31%) 被试甚至与预期反应完全相反, 23 名被试的抑制和促进反应与 TBS 无关. 因此, TBS 并非一定能够引起与预期相一致的效应. Li 等<sup>[100]</sup> 在综述中提到, LTP 和 LTD 可能作为 TBS 诱发后效的潜在机制; 此外, 该综述通过梳理已有研究中关于谷氨酸能和氨基丁酸能的神经传递在这一过程中的关键作用, 基于已有理论模型对其进行整合和更新, 这种更新后的模型能够解释 TBS 效应的个体差异. 未来, TBS 作用于 PTSD 症状改善潜在机制的深入探索可以基于已有 TBS 机制相关研究来开展.

#### 4.3 刺激脉冲数与刺激周期

刺激脉冲数与干预效果之间的关系也得到了研究者的广泛关注. 早期 1998 年的两篇研究对于刺激脉冲数存在 “分歧”, Grisaru 等<sup>[75]</sup> 以 1 min 的时间间隔, 在被试的左右两侧的运动皮层 (motor cortex C3/C4) 分别施加 15 个, 共 30 个刺激; Mccann 等<sup>[78]</sup> 对两个被试进行研究, 每天给予右侧额叶 1 200 个刺激, 对于被试一, 给予了 17 d 的刺激, 刺激脉冲数为 20 400 个; 对于被试二, 给予了 30 d 的刺激, 刺激脉冲数为 36 000 个. 这两种刺激

方案都有一定作用. 然而, 刺激脉冲数在干预效果中所起到的作用还尚未明确, 刺激脉冲数取决于刺激模式、刺激频率、刺激周期等. 常用的刺激周期模式为每周刺激5 d (也有研究每周刺激3 d), 连续刺激2~4 w. 每天刺激的个数则取决于研究者关注的问题, 从少到多, 范围涉及到每天100、400、600个刺激到每天1 200、1 600、1 680以及1 800个刺激. 最佳的刺激脉冲数需要进一步的研究. 需要注意的是, 刺激脉冲数需要结合被试的耐受性以及安全性来确定. 有研究发现, 在此基础上能够施加给被试的刺激每天最多不能超过18 000个<sup>[101]</sup>.

## 5 TMS调控认知功能与脑活动

在影响认知功能方面: a. TMS能够促进恐惧记忆消退. 恐惧条件化及消退是建立PTSD动物模型的经典范式之一<sup>[102-103]</sup>. Back等<sup>[104]</sup>采用恐惧条件化及消退范式研究了施加在大鼠vmPFC的10 Hz rTMS对恐惧消退的作用. 结果表明, 尽管恐惧消退前 (即离线offline) 施加rTMS的大鼠与伪刺激组大鼠的恐惧消退水平没有显著差异, 然而在恐惧消退期间, 与伪刺激组相比, 呈现大鼠习得恐惧的条件刺激CS时 (即在线online) 匹配rTMS的大鼠在第三天的恐惧水平明显下降, 且这种恐惧消退的增强能够维持24 h. Guhn等<sup>[105]</sup>研究施加在人类mPFC的10 Hz、110%MT的rTMS对于恐惧消退的作用. 与前者不同, 被试在第一天进行了恐惧习得之后同一天进行消退学习, 第二天进行消退提取, rTMS和伪刺激均在消退学习开始之前施加, 结果表明给予rTMS的真刺激组被试比伪刺激组消退效果更好. 类似地, Raji等<sup>[87]</sup>也发现rTMS对于恐惧消退的有效性. 此外, Legrand等<sup>[106]</sup>在PTSD小鼠模型中发现长期施加在vmPFC的12 Hz rTMS不仅能够促进恐惧消退还能够有效逆转应激诱发的行为损伤. TMS对于恐惧消退的促进作用可能是TMS改善PTSD症状的关键因素之一. b. TMS能够影响注意分配与控制. Bishop<sup>[107]</sup>在一篇综述中基于选择性注意的偏向竞争模型总结了两种对于威胁刺激的注意系统. 一种是由凸显威胁刺激驱动的自下而上的感觉机制, 与负责威胁检测的杏仁核自动响应活动有关; 另一种是使注意力保持在任务相关刺激, 避免受任务无关威胁刺激影响的控制机制, 与负责注意控制的前额叶活动有关. 离线施加于被试左右两侧背外侧前额叶 (dorsolateral prefrontal

cortex, DLPFC) 的10 Hz高频rTMS及在线给予被试左侧DLPFC的抑制性spTMS都能够有效影响个体早期对于威胁刺激的注意加工<sup>[108-109]</sup>. c. TMS能够增强执行功能. Ameis等<sup>[110]</sup>发现施加于DLPFC的20 Hz rTMS对于改善自闭症谱系障碍 (autism spectrum disorder, ASD) 患者执行功能的可行性和有效性. Bagherzadeh等<sup>[111]</sup>发现施加于健康被试左侧DLPFC的10 Hz rTMS能够有效改善被试的工作记忆能力. Marron等<sup>[112]</sup>探讨施加于DLPFC的cTBS和iTBS对于工作记忆和执行功能的调控能力, 结果表明TBS能够调节工作记忆以及执行功能. 值得注意的是, 尽管cTBS能够增强工作记忆和信息加工速度并改善空间任务的计划能力, 却削弱了抑制控制能力.

在影响脑活动方面: a. TMS可通过脑连接影响深部脑区活动. Zangen等<sup>[77]</sup>研究发现, 与普遍使用的“8”字型线圈相比, “H”型线圈的深部TMS的刺激距离可达5.5 cm. 因此, 就目前的技术而言, TMS的刺激还无法到达大脑底部脑区. 然而, 脑区之间存在着结构和功能上的连接<sup>[59]</sup>, TMS或可通过这些连接 (结构或功能) 来影响深部脑区的活动. 以恐惧记忆消退为例, vmPFC与杏仁核之间的功能连接在恐惧消退中起着关键作用<sup>[105]</sup>. 高频刺激大鼠的边缘下皮层 (infralimbic cortex, IL) 能够降低恐惧反应, 这种消退促进作用可能通过刺激mPFC引发的中央杏仁核输出神经元的响应降低机制实现<sup>[113-114]</sup>. Raji等<sup>[87]</sup>研究发现TMS只有刺激与vmPFC有功能连接的左侧前额叶靶点才能够有效促进恐惧消退, 也即对于左侧前额叶的刺激可以通过功能连接影响较深部的vmPFC活动, 并通过vmPFC对杏仁核的调控发挥作用从而起到增强消退的效果. 这一机制可能也是TMS能够改善PTSD症状的机制之一. b. TMS可影响脑功能连接. Riedel等<sup>[115]</sup>发现兴奋性 (高频20 Hz) 和抑制性rTMS (低频1 Hz) 能够调节内侧前额极皮层和杏仁核之间的功能连接, 且作用相反 (低频rTMS: 降低功能连接; 高频rTMS: 增加功能连接). Wang等<sup>[116]</sup>探究高频rTMS连续5 d刺激皮层-海马网络中的外侧顶叶对于皮层-海马网络功能连接的作用及对联结记忆的影响, 结果表明施加于外侧顶叶的rTMS增加了皮层海马网络的功能连接并促进了联结记忆, 且这种改善作用能够持续24 h.

## 6 讨论与展望

### 6.1 PTSD患者TMS干预存在的问题

#### 6.1.1 最优化的刺激参数

PTSD患者的TMS干预从研究到临床应用还有一段路要走, PTSD的复杂性和易共病性使得对其行之有效的干预手段的需求只增不减. 研究提示我们: TMS的干预效果取决于刺激参数, 不同的刺激参数带来的干预效果不同. 过去的几十年里, 研究者们发现TMS在PTSD干预上的应用潜力并探索不同的刺激参数, 致力于寻找最佳刺激参数, 以便于在临床上得到更好的推广. 然而, 在这个过程中不能忽视刺激参数所带来的安全性和耐受性问题. 研究表明TMS的副作用包括头痛及恶心等, 这些不适感大多都可以自发消失, 但是有研究报告TMS还存在着诱发癫痫的风险<sup>[74]</sup>.

#### 6.1.2 有效性的评估体系

纵览PTSD的TMS干预研究, 其中一个不可忽视的问题是, 如何评估TMS对于PTSD患者症状改善的有效性? 研究者们所采取的评估手段各不相同. 这些评估手段主要分为两大类: 自评或他评的问卷或者量表与相关生理指标的测定. 自评/他评的问卷/量表对于症状的评定包括PTSD症状评定以及PTSD共病的抑郁或者焦虑的症状评定. 前者主要包括: PTSD检查清单(PTSD checklist, PCL)、PTSD治疗结果量表(treatment outcome PTSD scale, TOP)、PTSD临床医生量表(clinician-administered PTSD scale, CAPS)、修改版PTSD症状量表(modified PTSD symptom scale, MPSS)和创伤后症状自评量表(post-traumatic symptom scale-self-report, PSS-SR); 后者主要有: 汉密尔顿抑郁评定量表(Hamilton depression rating scale, HAM-D)、贝克抑郁量表(Beck depression inventory, BDI)、汉密尔顿焦虑评定量表(Hamilton anxiety rating scale, HAM-A)、贝克焦虑量表(Beck anxiety inventory, BAI)、状态特质焦虑量表(state-trait anxiety inventory, STAI). 此外, 还有研究同时采用了一些相关的问卷/量表来进行辅助评估, 例如: 临床总体印象(clinical global impression, CGI)、事件影响量表(impact of events scale, IES)、90项症状检查清单(symptom checklist-90, SCL-90)、情绪状态简表(profile of mood states, POMS)、针对战争PTSD患者的密西西比州战斗严重程度量表(Mississippi

scale of combat severity, MISS)、南加州大学可重复性情景记忆测验(University of Southern California repeatable episodic memory test, USC-REMT)等等<sup>[74, 89]</sup>.

部分研究还评估了患者治疗前后的生理指标反映水平, Mccann等<sup>[78]</sup>在干预前和干预结束后的24 h内采用正电子断层扫描(PET)来对比被试干预前后的脑代谢水平, 结果表明干预过程中被试的PCL量表得分有明显改善, 但是干预结束一个月之后患者的PCL量表得分又回到了基线水平, 此外PET脑代谢水平的结果分析表明干预后PTSD患者的脑代谢总体水平有所下降, 右侧脑代谢水平下降更为明显. Isserles等<sup>[80]</sup>在运行脚本驱动想象任务的同时记录PTSD患者的皮肤电反映(skin conduct response, SCR)和心率(heart rate, HR), 结果显示TMS对于PTSD患者在PTSD的症状改善(CAPS量表总分和分量表得分以及PTSD症状自评量表得分)、抑郁症状改善(汉密尔顿抑郁自评量表和贝克抑郁量表)的作用效果. 相应地, 心率变化的结果表明, TMS同时降低了PTSD患者对于创伤脚本的心率反应. Osuch等<sup>[83]</sup>还测定PTSD患者24 h尿皮质醇、多巴胺、肾上腺素、去甲肾上腺素以及血清皮质醇、甲状腺激素和催乳激素. 尽管研究者们没有发现刺激组和伪刺激组之间在量表和上述生物学指标上的显著性差异, 就PTSD症状的效应量而言, 与伪刺激组相比, TMS对高唤醒症状的改善效应量更大, 24 h尿去甲肾上腺素及血清T4升高, 血清泌乳素减少.

此外, 治疗效果评估需要考虑到TMS对于PTSD患者认知功能损伤和异常脑活动的影响. 动物和人类研究表明, TMS或将成为一种调控认知功能与脑活动的有效手段<sup>[87, 104-112, 115-116]</sup>. 探究TMS对于认知功能和脑活动的影响不仅能够完善TMS对于PTSD作用效果的评估, 还有助于理解TMS改善PTSD症状的作用机制. 因此, 评估认知功能的各项任务的指标, 如反应时和正确率等可作为治疗效果评估的辅助手段. 对于异常脑活动是否改善的评估, 除了fMRI这种普遍用来监测脑活动的技术手段外, 脑电图(electroencephalography, EEG)和脑磁图(magnetoencephalography, MEG)也具有治疗效果评估潜力. Meyer等<sup>[117]</sup>发现创伤相关刺激呈现后EEG信号所反映的额叶激活不对称性是潜在的PTSD症状的生物学标记. 与fMRI相比, MEG是一种具有较高时间分辨率的脑成像方

式. Huang等<sup>[118]</sup>认为MEG可有效用于准确地显示PTSD的大脑活动模式,并且MEG可以作为轻度创伤脑损伤(mild traumatic brain injury, mTBI)的潜在成像标记有利于临床上对mTBI和PTSD进行鉴别诊断.

治疗效果评估所采用的指标是根据研究目的来选取,但是也应该准确而敏感地反映实验操纵效果.因此,对于指标的选取应当更加系统化:自评和他评相结合(如将PCL/PSS-SR与CAPS相结合)、主要症状评估和辅助症状评估相结合(如将PTSD症状评估和共病的抑郁、焦虑症状评估相结合)、主观测评和客观生理行为指标相结合(如将问卷量表式的主观评定和脑代谢水平、皮电反应、体内激素水平变化、认知功能任务表现指标以及脑活动指标相结合)才能相对综合而全面地反映干预的真正效果,提高研究的可重复性、可验证性和普适性.治疗有效性评估的另一个方面就关乎时间问题:治疗起作用的时间和治疗效果的持续时间,即治疗时效性.就治疗起作用的时间而言,前文提到的Ahmadizadeh等<sup>[90]</sup>对比单侧刺激和双侧刺激的效果发现尽管两种刺激最终的干预效果没有显著差异,但双侧刺激起作用的时间要早于单侧刺激.与表S1中2w及其以上的刺激周期不同,Grisaru等<sup>[75]</sup>仅在35min内给予PTSD患者30次刺激就显著观察到TMS对PTSD症状改善的作用.此外,Blumberger等<sup>[119]</sup>对比高频10Hz rTMS与iTBS对抑郁症的作用效果,发现每次3min iTBS对于抑郁症状的改善效果不比37.5min rTMS的治疗效果差.就治疗效果的持续时间而言,Mccann等<sup>[78]</sup>发现TMS有显著的作用效果,但是干预结束一个月后这种改善效果就回到了基线水平.因此,治疗时效性可能受刺激方式和刺激模式的影响,且存在着个体差异.治疗时效性能够反应治疗的时间进程信息,有利于评估TMS对于PTSD症状的改善相较于其他方式是否在时间维度上更具有优势.就目前而言,将治疗时效性纳入治疗有效性评估体系是必要的.

### 6.1.3 空间定位的准确性

刺激靶点空间定位的准确性是影响干预效果的关键因素.较为广泛使用的定位方式是基于头皮脑电的EEG10/20定位系统,基于此有研究者开发了定位软件F3 Locator来辅助进行定位,该软件只需要研究者将所研究被试的头部的三个测量指标输入该软件,就能够自动帮助研究者定位F3/F4点<sup>[120]</sup>.

近几年基于个体T1结构像或“平均脑”结构像的光学导航仪在研究上得到了关注和广泛的应用.该光学导航仪能够个体化地定位到被试的目标刺激点,从而保证了刺激位置的准确性<sup>[87]</sup>.

### 6.2 TMS干预PTSD的拓展应用

TMS对于PTSD的干预通常是离线的,即研究者单纯地探讨施加于PTSD被试大脑的TMS对于症状改善的影响.近来,有研究采用在线干预,探讨PTSD患者症状改善和恐惧记忆消退的效果.研究采用脚本驱动想象范式激活个体的创伤记忆,使被试暴露在创伤经历的情景下,此后给予TMS,研究者借用记忆再巩固理论解释TMS的干预效果<sup>[80]</sup>.记忆再巩固理论认为,记忆并非一成不变地存储在我们的大脑中,对于已经通过系统巩固(睡眠依赖的巩固)整合进入新皮质的记忆也并非坚如磐石,这种已经巩固过的记忆经过提取得到激活之后,就会重新进入不稳定的状态,变得可以更改,在再巩固的时间窗口内进行更改便会形成一种与原来记忆不同的新记忆,这种新的记忆经过再次巩固之后便被存贮保留下来<sup>[121-124]</sup>.记忆再巩固对于原先记忆的更改方式可以是多样的:药物如普萘洛尔、行为方式如消退训练、以及无创性神经调控如TMS和TES等<sup>[72, 125-126]</sup>.但是,这种更改需要在记忆激活后的一定时间内进行,即记忆再巩固存在着一个关键时间窗口,是记忆激活后的10min到6h之内<sup>[127]</sup>.在这个时间窗口内的更改是有效的,超出时间窗口的更改效果则会有所降低甚至没有效果<sup>[121-124]</sup>.那么,当PTSD患者的创伤相关记忆被激活时,该创伤记忆重新进入不稳定状态,在激活后的再巩固时间窗口里给予一定刺激参数的TMS来对个体的创伤记忆进行更改从而形成消退记忆,这种消退记忆便会在经过再次巩固之后保留下来.通过这种方式,PTSD患者的创伤记忆或许能够被成功消退,达到更为有效的治疗效果.还有研究者将TMS结合传统的心理疗法如暴露疗法等,也发现将两者结合的新型干预方案的可行性和有效性<sup>[83, 128]</sup>.

总而言之,TMS作为一种新兴的无创性神经调控技术在神经科学领域得到了广泛的研究和应用.尽管研究表明该干预方式能够有效改善PTSD症状,但是TMS尚且不能急于应用在PTSD的临床治疗和推广上.PTSD的认知功能损伤是多方面的,涉及记忆、注意和执行功能等,TMS的干预必须基于PTSD的脑机制研究开展,在此基础上来寻找

更有效的刺激参数、刺激靶点的空间定位以及建立更为完善可靠的干预效果评估体系。此外, 结合其他相关的理论或研究进展, 如基于记忆的再巩固理论来给予刺激、将 PTSD 的传统治疗方法与 TMS 干预相结合以及进一步提高干预效果的持续时间等等都还需要研究者的不断探索和验证。

附件 20190305\_表 S1.pdf 见本文网络版 (<http://www.ibp.ac.cn> 或 <http://cnki.net>)

### 参 考 文 献

- [1] Association A P. Diagnostic and Statistical Manual for Mental disorders: DSM-5. Washington: American Psychiatric Association, 2013
- [2] Shin L M, Rauch S L, Pitman R K. Amygdala, medial prefrontal cortex, and hippocampal function in PTSD. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2006, **1071**(1): 67-79
- [3] Henigsberg N, Kalember P, Petrović Z K, *et al.* Neuroimaging research in posttraumatic stress disorder - Focus on amygdala, hippocampus and prefrontal cortex. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2019, **90**:37-42
- [4] Straud C, Siev J, Messer S, *et al.* Examining military population and trauma type as moderators of treatment outcome for first-line psychotherapies for PTSD: a meta-analysis. *Journal of Anxiety Disorders*, 2019, **67**:1-12
- [5] Steckler T, Risbrough V B. Pharmacological treatment of PTSD - established and new approaches. *Neuropharmacology*, 2012, **62**(2): 617-627
- [6] Dayan E, Censor N, Buch E R, *et al.* Noninvasive brain stimulation: from physiology to network dynamics and back. *Nature Neuroscience*, 2013, **16**(7): 838-844
- [7] Fröhlich F. Chapter 15 - Noninvasive brain stimulation [M]// FRÖHLICH F. *Network Neuroscience*. San Diego: Academic Press, 2016: 197-210
- [8] Miniussi C, Ruzzoli M. Transcranial stimulation and cognition. *Handbook of Clinical Neurology*, 2013, **116**:739-750
- [9] 鲁忠义, 杜建政. 记忆心理学. 北京: 人民教育出版社, 2005  
Lu Z Y, Du J Z. *Memory Psychology*(in Chinese). Beijing: People's Education Press, 2005
- [10] Vrana S R, Roodman A, Beckham J C. Selective processing of trauma-relevant words in posttraumatic stress disorder. *Journal of Anxiety Disorders*, 1995, **9**(6): 515-530
- [11] McNally R J. Experimental approaches to cognitive abnormality in posttraumatic stress disorder. *Clinical Psychology Review*, 1998, **18**(8): 971-982
- [12] Itoh M, Hori H, Lin M, *et al.* Memory bias and its association with memory function in women with posttraumatic stress disorder. *Journal of Affective Disorders*, 2019, **245**:461-467
- [13] Moradi A R, Taghavi R, Neshat-Doost H T, *et al.* Memory bias for emotional information in children and adolescents with posttraumatic stress disorder: a preliminary study. *Journal of Anxiety Disorders*, 2000, **14**(5): 521-534
- [14] Wicking M, Steiger F, Nees F, *et al.* Deficient fear extinction memory in posttraumatic stress disorder. *Neurobiology of Learning*, 2016, **136**:116-126
- [15] Careaga M B L, Girardi C E N, Suchecki D. Understanding posttraumatic stress disorder through fear conditioning, extinction and reconsolidation. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2016, **71**:48-57
- [16] Mobbs D, Hagan C C, Dalgleish T, *et al.* The ecology of human fear: survival optimization and the nervous system. *Frontiers in Neuroscience*, 2015, **9**:1-22
- [17] Vanelzakker M B, Dahlgren M K, Davis F C, *et al.* From Pavlov to PTSD: The extinction of conditioned fear in rodents, humans, and anxiety disorders. *Neurobiology of Learning and Memory*, 2014, **113**:3-18
- [18] Myers K M, Davis M. Behavioral and neural analysis of extinction. *Neuron*, 2002, **36**(4): 567-584
- [19] Orr S P, Metzger L J, Lasko N B, *et al.* De novo conditioning in trauma-exposed individuals with and without posttraumatic stress disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, 2000, **109**(2): 290-298
- [20] Milad M R, Orr S P, Lasko N B, *et al.* Presence and acquired origin of reduced recall for fear extinction in PTSD: results of a twin study. *Journal of Psychiatric Research*, 2008, **42**(7): 515-520
- [21] Watson J B, Rayner R. Conditioned emotional reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 1920, **3**(1): 1-14
- [22] Bakker A B, Kirwan C B, Miller M I, *et al.* Pattern separation in the human hippocampal CA3 and dentate gyrus. *Science*, 2008, **319**(5870): 1640-1642
- [23] Kheirbek M A, Klemenhagen K C, Sahay A, *et al.* Neurogenesis and generalization: a new approach to stratify and treat anxiety disorders. *Nature Neuroscience*, 2012, **15**(12): 1613-1620
- [24] Lopresto D, Schipper P, Homberg J R. Neural circuits and mechanisms involved in fear generalization: Implications for the pathophysiology and treatment of posttraumatic stress disorder. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2016, **60**:31-42
- [25] Kaczurkin A N, Burton P C, Chazin S M, *et al.* Neural substrates of overgeneralized conditioned fear in PTSD. *American Journal of Psychiatry*, 2017, **174**(2): 125-134
- [26] 彭聃龄. 普通心理学. 第4版. 北京: 北京师范大学出版社, 2012  
Peng D L. *General Psychology*(in Chinese). 4 ed. Beijing: Beijing Normal University Publishing Group, 2012.
- [27] Pineles S, Shipherd J, Welch L, *et al.* The role of attentional biases in PTSD: Is it interference or facilitation? *Behaviour research and Therapy*, 2007, **45**(8): 1903-1913
- [28] Pineles S L, Shipherd J C, Mostoufi S, *et al.* Attentional biases in PTSD: More evidence for interference. *Behaviour Research and Therapy*, 2009, **47**(12): 1050-1057
- [29] Fleurkens P, Rinck M, Van Minnen A. Specificity and generalization of attentional bias in sexual trauma victims suffering from posttraumatic stress disorder. *Journal of Anxiety*

- Disorders, 2011, **25**(6): 783-787
- [30] Freeman J B, Beck J G. Cognitive interference for trauma cues in sexually abused adolescent girls with posttraumatic stress disorder. *Journal of Clinical Child Psychology*, 2000, **29**(2): 245-256
- [31] Ashley V, Honzel N, Larsen J, *et al.* Attentional bias for trauma-related words: exaggerated emotional Stroop effect in Afghanistan and Iraq war veterans with PTSD. *BMC Psychiatry*, 2013, **13**(1): 1-11
- [32] Litz B T, Weathers F W, Monaco V, *et al.* Attention, arousal, and memory in posttraumatic stress disorder. *Journal of Traumatic Stress*, 1996, **9**(3): 497-519
- [33] Zinchenko A, Alamin M M, Alam M M, *et al.* Content specificity of attentional bias to threat in post-traumatic stress disorder. *Journal of Anxiety Disorders*, 2017, **50**:33-39
- [34] Diamond, Adele. Executive functions. *Annual Review of Psychology*, 2012, **64**(1): 135-168
- [35] Schweizer S, Dalgleish T. Emotional working memory capacity in posttraumatic stress disorder (PTSD). *Behaviour Research and Therapy*, 2011, **49**(8): 498-504
- [36] Schweizer S, Dalgleish T. The impact of affective contexts on working memory capacity in healthy populations and in individuals with PTSD. *Emotion*, 2016, **16**(1): 16-23
- [37] Lagarde G, Doyon J, Brunet A. Memory and executive dysfunctions associated with acute posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Research-Neuroimaging*, 2010, **177**(1): 144-149
- [38] Olff M, Polak A R, Witteveen A B, *et al.* Executive function in posttraumatic stress disorder (PTSD) and the influence of comorbid depression. *Neurobiology of Learning and Memory*, 2014, **112**:114-121
- [39] Flaks M K, Malta S M, Almeida P P, *et al.* Attentional and executive functions are differentially affected by post-traumatic stress disorder and trauma. *Journal of Psychiatric Research*, 2014, **48**(1): 32-39
- [40] Quirk G J, Mueller D. Neural mechanisms of extinction learning and retrieval. *Neuropsychopharmacology*, 2008, **33**(1): 56-72
- [41] Phelps E A, Delgado M R, Nearing K I, *et al.* Extinction learning in humans: role of the amygdala and vmPFC. *Neuron*, 2004, **43**(6): 897-905
- [42] Gold A L, Shin L M, Orr S P, *et al.* Decreased regional cerebral blood flow in medial prefrontal cortex during trauma-unrelated stressful imagery in Vietnam veterans with post-traumatic stress disorder. *Psychological Medicine*, 2011, **41**(12): 2563-2572
- [43] Shin L M, Orr S P, Carson M A, *et al.* Regional cerebral blood flow in the amygdala and medial prefrontal cortex during traumatic imagery in male and female vietnam veterans with PTSD. *Archives of General Psychiatry*, 2004, **61**(2): 168-176
- [44] Whalley M G, Kroes M C W, Huntley Z, *et al.* An fMRI investigation of posttraumatic flashbacks. *Brain and Cognition*, 2013, **81**(1): 151-159
- [45] Nardo D, Hogberg G, Flumeri F, *et al.* Self-rating scales assessing subjective well-being and distress correlate with rCBF in PTSD-sensitive regions. *Psychological Medicine*, 2011, **41**(12): 2549-2561
- [46] Phelps E A, Ledoux J E. Contributions of the amygdala to emotion processing: from animal models to human behavior. *Neuron*, 2005, **48**(2): 175-187
- [47] Karl A, Schaefer M, Malta L S, *et al.* A meta-analysis of structural brain abnormalities in PTSD. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2006, **30**(7): 1004-1031
- [48] Veer I M, Oei N Y L, Van Buchem M A, *et al.* Evidence for smaller right amygdala volumes in posttraumatic stress disorder following childhood trauma. *Psychiatry Research-Neuroimaging*, 2015, **233**(3): 436-442
- [49] Morey R A, Gold A L, Labar K S, *et al.* Amygdala volume changes in posttraumatic stress disorder in a large case-controlled veterans group. *Archives of General Psychiatry*, 2012, **69**(11): 1169-1178
- [50] Bryant R A, Kemp A H, Felmingham K L, *et al.* Enhanced amygdala and medial prefrontal activation during nonconscious processing of fear in posttraumatic stress disorder: An fMRI study. *Human Brain Mapping*, 2008, **29**(5): 517-523
- [51] Jacques P L S, Botzung A, Miles A, *et al.* Functional neuroimaging of emotionally intense autobiographical memories in post-traumatic stress disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 2011, **45**(5): 630-637
- [52] Preston Alison r, Eichenbaum H. Interplay of hippocampus and prefrontal cortex in memory. *Current Biology*, 2013, **23**(17): R764-R773
- [53] Milad M R, Pitman R K, Ellis C B, *et al.* Neurobiological basis of failure to recall extinction memory in posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 2009, **66**(12): 1075-1082
- [54] Pitman R K, Rasmusson A M, Koenen K C, *et al.* Biological studies of post-traumatic stress disorder. *Nature Reviews Neuroscience*, 2012, **13**(11): 769-787
- [55] Jatzko A, Rothenhofer S, Schmitt A, *et al.* Hippocampal volume in chronic posttraumatic stress disorder (PTSD): MRI study using two different evaluation methods. *Journal of Affective Disorders*, 2006, **94**(1): 121-126
- [56] Postel C, Viard A, Andre C, *et al.* Hippocampal subfields alterations in adolescents with post - traumatic stress disorder. *Human Brain Mapping*, 2019, **40**(4): 1244-1252
- [57] Quide Y, Andersson F, Dufourrainfray D, *et al.* Smaller hippocampal volume following sexual assault in women is associated with post-traumatic stress disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2018, **138**(4): 312-324
- [58] Buzsáki G, Draguhn A. Neuronal oscillations in cortical networks. *Science*, 2004, **304**(5679): 1926-1929
- [59] Yao Z, Hu B, Xie Y, *et al.* A review of structural and functional brain networks: small world and atlas. *Brain Informatics*, 2015, **2**(1): 45-52
- [60] Admon R, Milad M R, Hendler T. A causal model of post-traumatic stress disorder: disentangling predisposed from acquired neural abnormalities. *Trends in Cognitive Sciences*, 2013, **17**(7): 337-347
- [61] Rauch S L, Shin L M, Phelps E A. Neurocircuitry models of

- posttraumatic stress disorder and extinction: human neuroimaging research-Past, present, and future. *Biological Psychiatry*, 2006, **60**(4): 376-382
- [62] Andrewes D G, Jenkins L M. The role of the amygdala and the ventromedial prefrontal cortex in emotional regulation: implications for post-traumatic stress disorder. *Neuropsychology Review*, 2019, **29**(2): 220-243
- [63] Sripada R, King A, Garfinkel S, *et al.* Altered resting-state amygdala functional connectivity in men with posttraumatic stress disorder. *Journal of Psychiatry Neuroscience*, 2012, **37**(4): 241-249
- [64] Stevens J S, Jovanovic T, Fani N, *et al.* Disrupted amygdala-prefrontal functional connectivity in civilian women with posttraumatic stress disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 2013, **47**(10): 1469-1478
- [65] Zhang X, Zhang J, Wang L, *et al.* Altered resting-state functional connectivity of the amygdala in Chinese earthquake survivors. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2016, **65**:208-214
- [66] Malivoire B L, Girard T A, Patel R, *et al.* Functional connectivity of hippocampal subregions in PTSD: relations with symptoms. *BMC Psychiatry*, 2018, **18**(1): 1-9
- [67] Philip N S, Barredo J, Aiken E, *et al.* Theta-burst transcranial magnetic stimulation for posttraumatic stress disorder. *American Journal of Psychiatry*, 2019, **176**(11): 939-948
- [68] Petrosino N J, Woutfrank M V T, Aiken E, *et al.* One-year clinical outcomes following theta burst stimulation for post-traumatic stress disorder. *Neuropsychopharmacology*, 2019, **1**-7
- [69] Etkin A, Maronkatz A, Wu W, *et al.* Using fMRI connectivity to define a treatment-resistant form of post-traumatic stress disorder. *Science Translational Medicine*, 2019, **11**(486): 1-12
- [70] Grasser L R, Javanbakht A. Treatments of posttraumatic stress disorder in civilian populations. *Current Psychiatry Reports*, 2019, **21**(2): 1-19
- [71] 郝伟, 于欣. 精神病学. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2013
- Hao W, Yu X. *Psychiatry*(in Chinese). 7 ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2013
- [72] Smith N B, Doran J M, Sippel L M, *et al.* Fear extinction and memory reconsolidation as critical components in behavioral treatment for posttraumatic stress disorder and potential augmentation of these processes. *Neuroscience Letters*, 2017, **649**:170-175
- [73] Bartresfaz D, Vidalpineiro D. Noninvasive brain stimulation for the study of memory enhancement in aging. *European Psychologist*, 2016, **21**(1): 41-54
- [74] Yan T, Xie Q, Zheng Z, *et al.* Different frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for posttraumatic stress disorder (PTSD): A systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychiatric Research*, 2017, **89**:125-135
- [75] Grisaru N, Amir M, Cohen H, *et al.* Effect of transcranial magnetic stimulation in posttraumatic stress disorder: a preliminary study. *Biological Psychiatry*, 1998, **44**(1): 52-55
- [76] Deng Z, Lisanby S H, Peterchev A V. Electric field depth – focalty tradeoff in transcranial magnetic stimulation: simulation comparison of 50 coil designs. *Brain Stimulation*, 2013, **6**(1): 1-13
- [77] Zangen A, Roth Y, Voller B, *et al.* Transcranial magnetic stimulation of deep brain regions: evidence for efficacy of the H-Coil. *Clinical Neurophysiology*, 2005, **116**(4): 775-779
- [78] Mccann U D, Kimbrell T A, Morgan C M, *et al.* Repetitive transcranial magnetic stimulation for posttraumatic stress disorder. *Archives of General Psychiatry*, 1998, **55**(3): 276-279
- [79] Cohen H, Kaplan Z, Kotler M, *et al.* Repetitive transcranial magnetic stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex in posttraumatic stress disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *American Journal of Psychiatry*, 2004, **161**(3): 515-524
- [80] Isserles M, Shalev A Y, Roth Y, *et al.* Effectiveness of deep transcranial magnetic stimulation combined with a brief exposure procedure in post-traumatic stress disorder – a pilot study. *Brain Stimulation*, 2013, **6**(3): 377-383
- [81] Boggio P S, Rocha M, Oliveira M O, *et al.* Noninvasive brain stimulation with high-frequency and low-intensity repetitive transcranial magnetic stimulation treatment for posttraumatic stress disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 2010, **71**(8): 992-999
- [82] Nam D, Pae C, Chae J. Low-frequency, repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of patients with posttraumatic stress disorder: a double-blind, sham-controlled study. *Clinical Psychopharmacology Neuroscience*, 2013, **11**(2): 96-102
- [83] Osuch E A, Benson B E, Luckenbaugh D A, *et al.* Repetitive TMS combined with exposure therapy for PTSD: A preliminary study. *Journal of Anxiety Disorders*, 2009, **23**(1): 54-59
- [84] Ozgur T, Akarsu S, Celik C, *et al.* Is transcranial magnetic stimulation effective in treatment-resistant combat related posttraumatic stress disorder? *Neurosciences*, 2014, **19**(1): 29-32
- [85] Rosenberg P B, Mehndiratta R B, Mehndiratta Y P, *et al.* Repetitive transcranial magnetic stimulation treatment of comorbid posttraumatic stress disorder and major depression. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 2002, **14**(3): 270-276
- [86] Watts B V, Landon B, Groft A, *et al.* A sham controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation for posttraumatic stress disorder. *Brain Stimulation*, 2012, **5**(1): 38-43
- [87] Raij T, Nummenmaa A, Marin M-F, *et al.* Prefrontal cortex stimulation enhances fear extinction memory in humans. *Biological Psychiatry*, 2018, **84**(2): 129-137
- [88] Trevizol A P, Barros M D, Silva P O, *et al.* Transcranial magnetic stimulation for posttraumatic stress disorder: an updated systematic review and meta-analysis. *Trends in Psychiatry and Psychotherapy*, 2016, **38**(1): 50-55
- [89] Clark C C, Cole J T, Winter C, *et al.* A review of transcranial magnetic stimulation as a treatment for post-Traumatic stress disorder. *Current Psychiatry Reports*, 2015, **17**(10): 1-9
- [90] Ahmadizadeh M-J, Rezaei M. Unilateral right and bilateral

- dorsolateral prefrontal cortex transcranial magnetic stimulation in treatment post-traumatic stress disorder: A randomized controlled study. *Brain Research Bulletin*, 2018, **140**:334-340
- [91] Downar J. Theta-burst stimulation in major depression: clinical and neuroimaging results (should be attached to Symposium "Transdiagnostic Theta Burst Stimulation - the Future is Now" by Dr Noah Philip). *Brain Stimulation*, 2019, **12**(2): 524-524
- [92] Littman L, Datto S M. The use of continuous theta burst stimulation for the treatment of anxiety: A case series. *Brain Stimulation*, 2018, **11**(6): e13-e13
- [93] Reis J, Swayne O, Vandermeeren Y, *et al.* Contribution of transcranial magnetic stimulation to the understanding of cortical mechanisms involved in motor control. *The Journal of Physiology*, 2008, **586**(2): 325-351
- [94] Philip N S, Ridout S J, Albright S E, *et al.* 5-Hz transcranial magnetic stimulation for comorbid posttraumatic stress disorder and major depression. *Journal of Traumatic Stress*, 2016, **29**(1): 93-96
- [95] Carpenter L L, Conelea C A, Tyrka A R, *et al.* 5 Hz Repetitive transcranial magnetic stimulation for posttraumatic stress disorder comorbid with major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 2018, **235**:414-420
- [96] Kozel F A, Van Trees K, Larson V, *et al.* One hertz versus ten hertz repetitive TMS treatment of PTSD: A randomized clinical trial. *Psychiatry Research*, 2019, **273**:153-162
- [97] Huang Y, Edwards M J, Rounis E, *et al.* Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron*, 2005, **45**(2): 201-206
- [98] Chung S W, Hill A T, Rogasch N C, *et al.* Use of theta-burst stimulation in changing excitability of motor cortex: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2016, **63**:43-64
- [99] Masashi H, Nagako M, Alkomiet H, *et al.* The role of interneuron networks in driving human motor cortical plasticity. *Cerebral Cortex*, 2012, **23**(7): 1593 - 1605
- [100] Li C, Huang Y, Bai Y, *et al.* Critical role of glutamatergic and GABAergic neurotransmission in the central mechanisms of theta-burst stimulation. *Human Brain Mapping*, 2019, **40**(6): 2001-2009
- [101] George M S, Raman R, Benedek D M, *et al.* A two-site pilot randomized 3 day trial of high dose left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for suicidal inpatients. *Brain Stimulation*, 2014, **7**(3): 421-431
- [102] Reznikov R, Binko M, Nobrega J N, *et al.* Deep brain stimulation in animal models of fear, anxiety, and posttraumatic stress disorder. *Neuropsychopharmacology*, 2016, **41**(12): 2810-2817
- [103] Torok B, Sipos E, Pivac N, *et al.* Modelling posttraumatic stress disorders in animals. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2019, **90**:117-133
- [104] Baek K, Chae J, Jeong J J N. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on fear extinction in rats. *Neuroscience*, 2012, **200**:159-165.
- [105] Guhn A, Dresler T, Andreatta M, *et al.* Medial prefrontal cortex stimulation modulates the processing of conditioned fear. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 2014, **8**:1-11
- [106] Legrand M, Troubat R, Brizard B, *et al.* Prefrontal cortex rTMS reverses behavioral impairments and differentially activates c-Fos in a mouse model of post-traumatic stress disorder. *Brain Stimulation*, 2019, **12**(1): 87-95
- [107] Bishop S J. Neural mechanisms underlying selective attention to threat. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2008, **1129**(1): 141-152
- [108] De Raedt R, Leyman L, Baeken C, *et al.* Neurocognitive effects of HF-rTMS over the dorsolateral prefrontal cortex on the attentional processing of emotional information in healthy women: an event-related fMRI study. *Biological Psychology*, 2010, **85**(3): 487-495
- [109] Sagliano L, Dolimpio F, Panico F, *et al.* The role of the dorsolateral prefrontal cortex in early threat processing: a TMS study. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 2016, **11**(12): 1992-1998
- [110] Ameis S H, Daskalakis Z J, Blumberger D M, *et al.* Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of executive function deficits in autism spectrum disorder: clinical trial approach. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 2017, **27**(5): 413-421
- [111] Bagherzadeh Y, Khorrami A, Zarrindast M, *et al.* Repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex enhances working memory. *Experimental Brain Research*, 2016, **234**(7): 1807-1818
- [112] Marron E M, Viejosobera R, Palaus M, *et al.* P237 Modulating executive functions and working memory performance on clinical neuropsychological tasks with theta burst transcranial magnetic stimulation. *Clinical Neurophysiology*, 2017, **128**(3): e130-e131
- [113] Milad M R, Quirk G J. Neurons in medial prefrontal cortex signal memory for fear extinction. *Nature*, 2002, **420**(6911): 70-74
- [114] Quirk G J, Likhtik E, Pelletier J G, *et al.* Stimulation of medial prefrontal cortex decreases the responsiveness of central amygdala output neurons. *The Journal of Neuroscience*, 2003, **23**(25): 8800-8807
- [115] Riedel P, Heil M, Bender S, *et al.* Modulating functional connectivity between medial frontopolar cortex and amygdala by inhibitory and excitatory transcranial magnetic stimulation. *Human Brain Mapping*, 2019, **40**(15): 4301-4315
- [116] Wang J X, Rogers L M, Gross E Z, *et al.* Targeted enhancement of cortical-hippocampal brain networks and associative memory. *Science*, 2014, **345**(6200): 1054-1057
- [117] Meyer T, Smeets T, Giesbrecht T, *et al.* The role of frontal EEG asymmetry in post-traumatic stress disorder. *Biological Psychology*, 2015, **108**:62-77
- [118] Huang M, Risling M, Baker D G. The role of biomarkers and MEG-based imaging markers in the diagnosis of post-traumatic stress disorder and blast-induced mild traumatic brain injury. *Psychoneuroendocrinology*, 2016, **63**:398-409
- [119] Blumberger D M, Vila-Rodriguez F, Thorpe K E, *et al.* Effectiveness of theta burst versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression (THREE-D): a randomised non-inferiority trial. *The Lancet*, 2018,

- 391(10131):1683-1692
- [120] Beam W, Borckardt J J, Reeves S T, *et al.* An efficient and accurate new method for locating the F3 position for prefrontal TMS applications. *Brain Stimulation*, 2009, **2**(1): 50-54
- [121] Schwabe L, Nader K, Pruessner J C. Reconsolidation of human memory: brain mechanisms and clinical relevance. *Biological Psychiatry*, 2014, **76**(4): 274-280
- [122] Sandrini M, Cohen L G, Censor N. Modulating reconsolidation: a link to causal systems-level dynamics of human memories. *Trends in Cognitive Sciences*, 2015, **19**(8): 475-482
- [123] Alberini C M, Ledoux J E. Memory reconsolidation. *Current Biology*, 2013, **23**(17): R746-R750
- [124] Agren T. Human reconsolidation: a reactivation and update. *Brain Research Bulletin*, 2014, **105**:70-82
- [125] Brunet A, Orr S P, Tremblay J, *et al.* Effect of post-retrieval propranolol on psychophysiologic responding during subsequent script-driven traumatic imagery in post-traumatic stress disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 2008, **42**(6): 503-506
- [126] Sandrini M, Caronni A, Corbo M. Modulating reconsolidation with non-invasive brain stimulation—where we stand and future directions. *Frontiers in Psychology*, 2018, **9**:1-4
- [127] Schiller D, Raio C M, Phelps E A. Extinction training during the reconsolidation window prevents recovery of fear. *Journal of Visualized Experiments*, 2012, (66): 1-9
- [128] Fryml L, Pelic C, Acierno R, *et al.* Exposure therapy and simultaneous repetitive transcranial magnetic stimulation: a controlled pilot trial for the treatment of posttraumatic stress disorder. *Journal of Ect*, 2019, **35**(1): 53-60

## Research Progress of Transcranial Magnetic Stimulation for Posttraumatic Stress Disorder\*

LU Ping-Ping<sup>1, 2)</sup>, WANG Liang<sup>1, 2)</sup> \*\*

<sup>(1)</sup> CAS Key Laboratory of Mental Health, Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China;

<sup>(2)</sup> Department of Psychology, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

**Abstract** Posttraumatic stress disorder (PTSD) can impair cognitive functions such as memory, attention, and executive control, and induce the abnormality of brain activity and functional connectivity between brain regions. Although pharmacotherapy and psychotherapy can achieve a certain degree of therapeutic effects, there are problems such as side effects and delayed onset of action. Transcranial magnetic stimulation (TMS) has attracted more and more attention as a new intervention method for posttraumatic stress disorder. Here we systematically review the studies of the effects of TMS in the intervention of PTSD and the regulation of cognitive function and brain activity. The issues of TMS in the intervention of PTSD were discussed, including the stimulation pattern, the stimulation target and the efficacy evaluation. In the future, the intervention programs with long-term clinical improvement can be explored by applying more effective techniques for precise targeting, establishing integrative and effective evaluation systems, and combining new memory theories.

**Key words** posttraumatic stress disorder, transcranial magnetic stimulation, cognitive function, brain function, stimulation pattern

**DOI:** 10.16476/j.pibb.2019.0305

---

\* This work was supported by grants from the Beijing Municipal Science and Technology Commission (Z171100000117014), the National Key Research and Development Program of China (2016YFC1307200) and the Strategic Priority Research Program of Chinese Academy of Sciences (XDB32010300).

\*\* Corresponding author.

Tel: 86-10-64888632, E-mail: lwang@psych.ac.cn

Received: December 10, 2019 Accepted: March 20, 2020