

Repetitiv transkraniel magnetisk stimulering til behandling af posttraumatisk stress-syndrom

Bo Søndergaard Jensen & Mahmoud Ashkanian

STATUSARTIKEL

Klinik for PTSD og
Transkulturel Psykiatri,
Afdeling Q, Aarhus
Universitetshospital

Ugeskr Læger
2017;179:V09160670

Posttraumatisk stress-syndrom (PTSD) er en psykisk lidelse, der kan opstå efter alvorlige eller langvarige psykiske traumer af exceptionel truende eller katastrofagtig karakter.

PTSD er ofte en relativt kronisk lidelse, og ca. 1% af befolkningen lider til enhver tid af PTSD. Blandt soldater, der har været i krig, og ofre efter katastrofer er forekomsten af PTSD ca. 10% og hos ofre for voldtægt ca. 30% [1].

I behandlingen af PTSD har eksponeringsterapi fået en signifikant støtte i resultaterne fra Cochraneeanalyser. *Prolonged exposure therapy* er en af de eksponeringsterapier, der til dato har vist sig at være mest effektiv i behandlingen af PTSD [2-5], men frafaldsraten ligger på 13-38% [6, 7], og 20-50% af dem, der gennemfører behandlingen, bibeholder deres PTSD-diagnose på trods af signifikant symptomreduktion [8-11].

Der er derfor basis for at undersøge potentielle nye behandlingsmetoder. En mulig biologisk behandling kunne være repetitiv transkraniel magnetstimulering (rTMS). Metodens centrale princip er, at hjernen noninvasivt via et dynamisk varierende magnetfelt udsættes for en strømpåvirkning. rTMS muliggør fokal stimulering af udvalgte afgrænsede områder af centralnervesystemet og er ikke ledsaget af epileptisk krampeaktivitet og kognitive bivirkninger. Behandlingen kan gives til vågne og usederede patienter, som over et par uger dagligt får behandlinger af omkring en halv times varighed.

Afhængigt af parametrene for stimulering kan rTMS enten nedsætte eller forøge den kortikale aktivitet. Lavfrekvent repetitiv transkraniel magnetstimulering

(LF-rTMS) \leq 1 Hz sænker aktiviteten i det underliggende hjernevæv, og højfrekvent repetitiv transkraniel magnetstimulering (HF-rTMS) \geq 5-Hz forøger aktiviteten. Stimulusintensiteten defineres individuelt ved patientens motoriske tærskelintensitet, hvilket er den laveste grad af stimulering, som kan udløse netop synlig kontraktion i muskulaturen i hånd og/eller omkring hånden.

Stimulering med rTMS er bedst undersøgt i behandling af depression, og rTMS behandlingen af depression blev godkendt i USA i 2008 og i Europa 2012 [12]. Resultaterne af en række studier peger i retningen af, at rTMS kan have effekt i behandlingen af PTSD.

Formålet med denne artikel er at kortlægge den forhåndenværende forskning i effekten af rTMS-behandling på PTSD. Vi udførte en systematisk søgning i PubMed, Embase og PsycINFO i maj 2016 med emneordene *transcranial magnetic stimulation and PTSD* i kliniske studier, komparative studier, kontrollerede kliniske studier og randomiserede kontrollerede kliniske studier.

RESULTATER

Vi fandt seks randomiserede studier og tre ikke-randomiserede studier. I det følgende beskrives de randomiserede studier (**Tabel 1**).

I et ikkeblindet studie undersøgte *Rosenberg et al* behandlingen af 12 patienter, som havde PTSD og depression [13]. Patienterne blev randomiseret til behandling med enten 1-Hz- eller 5-Hz-rTMS. Stimulationsområdet var venstre dorsolaterale præfrontale cortex (DLPFC).

Ved afslutningen af behandlingen havde 75% af patienterne opnået klinisk signifikant reduktion af deres depressionssymptomer, og 50% havde bibeholdt denne respons ved en opfølgning efter to måneder. Sammenlignelig respons blev set ved angst, fjendtlighed og søvnevanskeligheder, men der var kun minimal effekt på PTSD-symptomer.

Cohen et al undersøgte i et dobbeltblindet studie behandlingen af 24 patienter, som havde PTSD og depression [14]. Patienterne blev randomiseret til to aktive rTMS-behandlingsgrupper, 1-Hz-rTMS og 10-Hz-rTMS,

HØVEDBUDSKABER

- ▶ Repetitiv transkraniel magnetstimulering (rTMS)-behandling af depression blev godkendt i USA i 2008 og i Europa 2012.
- ▶ Resultaterne af en række studier tyder på, at højfrekvent (>10 Hz) rTMS påført højre dorsolaterale præfrontale cortex kan have effekt i behandlingen af PTSD.
- ▶ rTMS kan vise sig at være en mulig terapiform til behandling af kronisk posttraumatisk stress-syndrom.

samt en gruppe, der fik skinbehandling. Stimulationsområdet var højre DLPFC.

Cohen et al fandt, at stimulering med 10-Hz-rTMS gav en signifikant større reduktion af PTSD-symptomer end 1-Hz-rTMS og skinbehandling. Behandlingen havde ingen signifikant indflydelse på de depressive symptomer.

I et dobbeltblindet studie med et overkrydsningsdesign undersøgte *Osuch et al* behandlingen af ni patienter med PTSD og depression med hhv. en aktiv rTMS og en skinbehandling [15]. Patienterne fik 20 sessioner med enten en aktiv rTMS- eller skinbehandling. Som en del af studiet blev patienterne bedt om i fem minutter at tale om en af ti hændelser, der med stigende intensitet havde relation til de traumatiske hændelser. Patienterne kunne frit vælge mellem hændelserne og kunne fortsætte med at tale om hændelsen efter de fem minutter. Den aktive rTMS sammen med eksponering havde en større effekt i bedringen af hyper-arousal symptomer, end skinbehandlingen havde.

Boggio et al undersøgte i et dobbeltblindet studie behandlingen af 30 patienter, som havde PTSD og depression [16]. Studiet bestod af ti behandlinger med en aktiv 20-Hz-rTMS over venstre DLPFC og en aktiv 20-Hz-rTMS over højre DLPFC samt skinbehandling.

Begge aktive behandlinger medførte en signifikant reduktion af PTSD-symptomer, hvilket blev opretholdt ved opfølgning efter tre måneder. *Boggio et al* fandt, at stimulering af højre DLPFC havde en mere signifikant effekt end stimulering af venstre DLPFC. Stimulering af venstre DLPFC førte dog til en signifikant reduktion af depressive symptomer.

I et dobbeltblindet studie undersøgte *Watts et al* behandlingen af 20 patienter, som havde PTSD og depression [17]. Ti patienter fik ti behandlinger med en aktiv 1-Hz-rTMS over højre DLPFC, og ti patienter fik skinbehandling. Behandlingen med 1-Hz-rTMS gav en signifikant større reduktion af PTSD-symptomer, end skinbehandlingen gjorde. Dog var der store individuelle forskelle ved opfølgning, da seks ud af de ti patienter, der havde fået rTMS, havde en forværring af deres *clinician-administered PTSD scale (CAPS)*-score på > 10 points fra afslutningen af behandlingen og til opfølgning efter to måneder.

Dong-Hyun et al undersøgte behandlingen af 16 patienter med PTSD i et dobbeltblindet studie [18]. Der blev givet fem ugentlige behandlinger i tre på hinanden følgende uger med en aktiv 1-Hz-rTMS over højre DLPFC eller skinbehandling. *Dong-Hyun et al* fandt, at der på alle CAPS-scoringer var en signifikant forbedring, ved både den aktive 1-Hz-rTMS og skinbehandlingen. Den signifikante forskel fremkom efter to ugers behandling og blev bibeholdt eller forstærket frem til den ottende uge i studiet.

På tværs af studierne forekommer der begrænsede



Transkraniel magnetstimulering.

bivirkninger og frafald ved behandlingen med rTMS. De bivirkninger, der er beskrevet i undersøgelserne, er svimmelhed, hovedpine, nakkesmerter og to tilfælde af maniske episoder. Der har ikke været alvorlige tilfælde af kramper eller kognitive bivirkninger. I de fem studier, hvor man undersøgte rTMS-behandling vs. skinbehandling, rapporterede man kun i ét om fem frafald, to fra skinbehandlingsgruppen og tre fra den aktive behandlingsgruppe [14].

DISKUSSION

Hovedvariablerne, der blev undersøgt, var behandling af PTSD ved hjælp af LF-rTMS eller HF-rTMS over enten venstre eller højre DLPFC. Resultaterne er ikke entydige, da både LF- og HF-rTMS påført højre og venstre DLPFC medførte en positiv virkning på PTSD og PTSD-relaterede symptomer. Dog peger resultaterne i retning af, at den højresidige stimulering er mest relevant i behandlingen af patienter med PTSD, idet man i det eneste studie, hvor HF-rTMS af højre og venstre DLPFC blev sammenlignet, fandt, at stimulering af højre DLPFC var mere effektiv end stimulering af venstre DLPFC til reduktion af PTSD-symptomer [16]. Samtidig fandt *Rosenberg et al* med venstresidig stimulering i både høj og lav frekvens kun minimal effekt på PTSD-symptomer [13].

Det er dog et paradoks, at det ser ud til, at både LF-rTMS og HF-rTMS reducerer PTSD-symptomer. En mulig forklaring på dette paradoks kan være, at stimuleri-

TABEL 1

Randomiserede studier med repetitiv transkraniel magnetstimulering-behandling af posttraumatisk stress-syndrom.

Reference	N, køn	Type af traume, n	Ledsagende medicinering/psykoterapi	Behandlingsparameter
Rosenberg <i>et al</i> , 2002 [13]	12 M	Veteraner med krigsrelaterede traumer: 12	Den medicinske behandling blev holdt stabil under behandling med rTMS og i 2 mdr. efter behandling	Randomisering til 1-Hz eller 5-Hz rTMS Stimulusintensiteten var 90% af den motoriske tærskelintensitet Pt. modtog daglig rTMS 10 på hinanden flg. hverdage Ved 1 Hz fik pt. 40 s stimulation og 20 s hvil pr. min i 15 min Ved 5 Hz fik pt. 8 s stimulation og 52 s hvil pr. min i 15 min
Cohen <i>et al</i> , 2004 [14]	17 M 7 K	Krigsrelateret: 4 Færdselsulykke: 11 Seksuelt overgreb: 2 Overfald: 2 Uventet død af nærtstående: 1 Arbejdsulykke: 2	Den medicinske behandling blev holdt stabil 3 uger før undersøgelsen startede og under selve undersøgelsen Pt.erne fortsatte i individuel eller gruppe-støttende psykoterapi	Randomisering til 1-Hz rTMS, 10-Hz rTMS eller skinbehandling Stimulusintensiteten var 80% af den motoriske tærskelintensitet Pt. modtog daglig rTMS 10 på hinanden flg. hverdage Ved 1 Hz fik pt. 5 s stimulation og 55 s hvil pr. min i 20 min Ved 10 Hz fik pt. 2 s stimulation og 58 s hvil pr. min i 20 min
Osuch <i>et al</i> , 2009 [15]	1 M 8 K	-	Den medicinske behandling blev holdt stabil 3 uger før undersøgelsen startede og under selve undersøgelsen	Randomisering til 1-Hz rTMS eller skinbehandling. Stimulusintensiteten var 100% af den motoriske tærskelintensitet 1-Hz, 30-min behandling, 3-5 behandlinger ugentligt, 20 sessioners behandling efterfølgende hvileperiode på 2 uger før overkrydsning
Boggio <i>et al</i> , 2010 [16]	9 M 21 K	Overfald: 6 Seksuelt overgreb: 5 Død/alvorlig sygdom hos pårørende: 15 Alvorlige trusler, kidnapning, trusler på livet: 4	Den medicinske behandling blev holdt stabil 3 uger før undersøgelsen startede og under selve undersøgelsen Pt.erne fortsatte i individuel eller gruppe-støttende psykoterapi	Randomisering til 20-Hz rTMS eller skinbehandling Stimulusintensiteten var 80% af den motoriske tærskelintensitet 20-Hz, 20-min behandling, 5 behandlinger ugentligt i 2 på hinanden flg. uger
Watts <i>et al</i> , 2012 [17]	18 M 2 K	Krigsrelateret: 4 Overfald: 1 Ulykke: 5	Den medicinske samt psykosociale behandling blev holdt stabil før undersøgelsen startede og under selve undersøgelsen	Randomisering til 1-Hz rTMS eller skinbehandling Stimulusintensiteten var 90% af den motoriske tærskelintensitet Pt. modtog daglig rTMS 10 på hinanden flg. hverdage Ved 1 Hz fik pt. 20 s stimulation og 40 s hvil pr. min i 20 min
Dong-Hyun <i>et al</i> , 2013 [18]	6 M 10 K	Færdselsulykke: 13 Vold i hjemmet: 3 Overfald: 2	Den medicinske samt psykosociale behandling blev holdt stabil før undersøgelsen startede og under selve undersøgelsen	Randomisering til 1-Hz rTMS eller skinbehandling Stimulusintensiteten var 100% af den motoriske tærskelintensitet 5 ugentlige behandlinger i 3 på hinanden flg. uger med en aktiv 1-Hz rTMS Pt. modtog daglig 20 min rTMS 15 på hinanden flg. hverdage

BDI = Beck Depression Inventory; BNCE = Brief Neurobehavioral Cognitive Examination; CAPS = Clinical-Administered PTSD Scale; DLPFC = dorsolateral præfrontal cortex; HAM-A = Hamilton-angstskala; HAM-D = Hamilton-depressionsskala; IES = Impact Event Scale; K = kvinde; M = mand; MISS = Mississippi Scale of Combat Severity; PCL = PTSD-Checklist; POMS = Profile of Mood States; pt. = patienter; PTSD = posttraumatisk stress-syndrom; PTSD scale = Treatment Outcome PTSD scale; rTMS = repetitiv transkraniel magnetstimulering-behandling; SD = standardafvigelse; STAI = State Trait Anxiety Inventory; USC-REMT = University of Southern California Repeatable Episodic Memory Test.

FORTSÆTTES >>

onsfrekvensen har mindre betydning end det totale antal impulser, der bliver givet pr. behandling.

Denne dosis-respons-hypotese kunne forklare, hvorfor Cohen *et al* [14] ved 1-Hz-behandling med 1.000

stimulationer ikke fandt nogen særlig positiv respons, når Watts *et al* havde positive resultater med deres stimulation med 1 Hz, hvor patienterne fik 4.000 stimulationer. Ligeledes ville denne hypotese kunne forklare,

TABEL 1, FORTSAT

Måleværktøj	Resultat	Opfølgning
Ham-D POMS USC-REMT MISS	75% af patienterne have klinisk signifikant reduktion af deres depressions-symptomer ved afslutningen af behandling Ham-D-gennemsnit var ved <i>baseline</i> 28,9 ± SD 4,9 Ved afslutning af behandling var scoren 11,8 ± SD 5,4 Sammenlignelig respons blev set ved angst, fjendtlighed samt søvnvanskeligheder, men der var kun minimal effekt på PTSD-symptomer	Opfølgning ved 1 mdr. og ved 2 mdr. Ved 2 mdr. havde 50% bibeholdt den antidepressive effekt af behandling Ham-D-21-gennemsnittet var ved opfølgning efter 2 mdr. på 14,5 ± SD 7,4
PCL PTSD <i>scale</i> HAM-A HAM-D CAPS	Ved <i>baseline</i> var den samlede CAPS-score ved skinbehandling 84,3 ± SD 19,3 Ved 1-Hz rTMS var CAPS-score 87,9 ± SD 17,5 Ved 10-Hz rTMS var CAPS-score 94,5 ± SD 15,8 Ved 10-Hz rTMS var der en signifikant reduktion af angstsymptomer med 44,1% fra start af behandling til afslutning Behandling havde ingen signifikant indflydelse på de depressive symptomer	Opfølgning efter 14 dage CAPS-score blev ikke opgjort ved afslutning af behandling, kun ved opfølgning Samlet CAPS-score ved skinbehandling 74,8 ± SD 9,7 Ved 1-Hz rTMS var CAPS-score 87,9 ± SD 17,5 Ved 10-Hz rTMS var CAPS-score 64,0 ± SD 16,1
CAPS IES HAM-D Urinprøver	Effektstørrelsen blev bestemt ved Cohens <i>d</i> Den aktive rTMS viste en større effektstørrelse i forbedringen af hyper-arousal-symptomer i forhold til skinbehandling: -0,76 vs. -0,07 Forøget 24-t.-urinnoradrenalinudskillelse og serumthyroxinniveau Formindsket serumprolaktinniveau	Ingen opfølgning
PCL PTSD <i>scale</i> HAM-A HAM-D	Ved begge aktive behandlinger fremkom der en signifikant reduktion af PTSD-symptomer. Stimulation af højre DLPFC havde en mere signifikant effekt end stimulation af venstre DLPFC. Stimulation af venstre DLPFC førte tillige til en signifikant reduktion af depressive symptomer, hvor imod stimulation af højre DLPFC førte til en reduktion af generaliserede angstsymptomer	Opfølgning efter 3 mdr. Signifikant reduktion af PTSD-symptomer blev opretholdt
CAPS PCL BDI STAI BNCE	<i>Baseline</i> - skinbehandling: CAPS 72,3 ± SD 12,3 PCL 57,3 ± SD 3,7 BDI 22,7 ± SD 6,1 <i>Baseline</i> - 1-Hz rTMS: CAPS 81,6 ± SD 9,5 PCL 64,9 ± SD 6,5 BDI 25,5 ± SD 8,6 Ved afslutning af skinbehandling: CAPS 61,7 ± SD 11,1 PCL 54,8 ± SD 5,0 BDI 21,4 ± SD 8,5 Ved afslutning af 1-Hz rTMS: CAPS 53,9 ± SD 15,3 PCL 48,7 ± SD 9,9 BDI 17,7 ± SD 6,3	Opfølgning efter 1 og 2 mdr. Gennemsnitlig CAPS-score 63,9 og 64,2; $p = 0,001$ 6 af de 10 patienter der havde modtaget rTMS havde en forværring af deres CAPS-score på > 10 point fra afslutning af behandling og til opfølgning efter 2 mdr.
CAPS	Signifikant forskel mellem den aktive 1-Hz rTMS- og skinbehandling på CAPS-genoplevelsesscore: $F = 7,47$; $p = 0,004$, samt på total score: $F = 6,45$; $p = 0,008$ CAPS-undgåelsesscore udviste en tendens mod en signifikant forskel: $F = 2,74$; $p = 0,055$ Ingen signifikant forskel på CAPS-hypervigilitetscore Den signifikante forskel fremkom efter 2 ugers behandling	Opfølgning efter 1 uge og 5 uger Signifikant forskel fremkom efter 2 ugers behandling og blev bibeholdt eller forstærket frem til opfølgning efter 5 uger

hvorfor *Dong-Hyun et al* [18] først så positive resultater af deres behandling med 1 Hz efter to ugers behandling og frem. Tillige kunne denne hypotese forklare, hvorfor *Boggio et al* [16] i behandling med 20-Hz med 16000 stimulationer ser ud til at have fået de bedste resultater.

I forhold til effekten af HF-rTMS i behandlingen af PTSD kunne én hypotese være, at den excitatoriske

virkning på det underliggende væv modvirker den nedsatte cerebrale blodgennemstrømning, der er observeret ved PTSD, og bevirker en forøgelse af *brain derived neurotrophic factor* (BDNF) [19-23].

BDNF er et protein, der understøtter overlevelse af eksisterende neuroner samt øger vækstfaktoren og differentieringen af nye neuroner og synapser. BDNF medierer langsigtet profilering i hippocampus og antages

at være en vigtig biologisk mekanisme bag associativ indlæring og hukommelseskonsolidering [24, 25].

Det tyder på, at BDNF spiller en central rolle i indlæring af afbetingning [24, 25]. Hos rotter, hos hvem det mislykkes at afbetinge indlært frygt, forekommer der reduceret BDNF i hippocampale forbindelser til den infralimbiske præfrontale cortex. PTSD kan begrebsliggøres som fejlslagen afbetingning af indlært frygt. Behandling med eksponeringsterapi og HF-rTMS har til formål at facilitere denne afbetingning. En del af behandlingseffekten af HF-rTMS kan skyldes en stigning i udskillelsen af BDNF, som forebygger svigt i afbetingningen ved bedret episodisk hukommelse igennem en forøgelse af kapaciteten i hippocampus til at kode kontekstuelle stimuli. Disse stimuli er med til at afkræfte foreliggende information i de patologiske frygtstrukturer, som kendetegner PTSD [26, 27].

Generelt set skal man dog være meget varsom med at forklare den underliggende neurobiologi for PTSD og den formodede virkningsmekanisme, der ligger til grund for behandlingen med rTMS, på baggrund af så få randomiserede studier.

Desuden er der en række begrænsninger i studierne. Generelt set er der få deltagere. Studierne mangler en kontrolgruppe, der udelukkende er i farmakologisk eller psykoteraeutisk behandling, da det ikke kan udelukkes, at noget af den effekt, der ses, kan skyldes denne behandling på trods af, at den farmakologiske behandling er søgt holdt stabil under studierne. Tillige kan noget af effekten tilskrives den psykoteraeutik, som deltagerne fortsatte med sideløbende. Det kan heller ikke udelukkes, at noget af behandlingseffekten kan skyldes den etablerede effekt af rTMS på depression, da langt de fleste patienter havde en kormorbid depression.

Ligeledes er det en begrænsning, at der i kun to af studierne [16, 17] anvendtes en specialdesignet spole til skinbehandling. I de andre studier vinkledes den aktive spole for derved at frembringe tilsvarende nerve- og muskelstimulering i ansigtet, uden at den skulle have en terapeutisk virkning. Dette giver dog en risiko for, at data ikke er valide, da der ikke kan udelukkes en effekt.

Derudover at kan det ikke udelukkes, at deltagerne, der får skin-behandling, ved vinklingen af den aktive spole ikke oplever samme nerve- og muskelstimulering i ansigtet som deltagerne, der får den aktive behandling, og at de derfor kan gætte, hvilken type behandling de får.

Endelig skal det bemærkes, at de uhomogene traumepopulationer, der har været anvendt i studierne, kan være med til at sløre billedet af behandlingseffekten, da der er betydelig forskel på behandling af PTSD, der stammer fra enkeltstående hændelser, og PTSD, der stammer fra multiple hændelser, som ofte er tilfældet hos veteraner.

KONKLUSION

De resultater, der er fundet i litteraturen, tyder på, at rTMS kan være en mulig behandling af patienter med PTSD, og at HF-rTMS påført højre DLPFC har en større behandlingseffekt end LF-rTMS.

Konklusionen skal tages med forbehold pga. de få studier og antallet af probander.

Der er behov for forskning, hvor man belyser de biologiske forandringer som behandlingen med rTMS giver. Kan en del af behandlingseffekten af HF-rTMS tilskrives en stigning i udskillelsen af BDNF? Tillige er der behov for komparative studier mellem HF-rTMS og LF-rTMS for at få belyst, om det alene er frekvensen, der har betydning for behandlingsresultatet, eller om antallet af impulstog har en signifikant betydning for behandlingseffekten.

SUMMARY

Bo Søndergaard Jensen & Mahmoud Ashkanian:

Repetitive transcranial magnetic stimulation treatment for post-traumatic stress disorder
Ugeskr Læger 2017;179:V09160670

Approximately 10% of combat soldiers and 30% of rape victims develop post-traumatic stress disorder (PTSD). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is already known to be safe in depression treatment. Research results of the past 15 years indicate that rTMS induced to the right dorsolateral prefrontal cortex may have a potential to treat the symptoms of PTSD. Furthermore, high-frequency rTMS seems to be superior to low-frequency rTMS. The effect of rTMS on PTSD symptoms could be mediated by increasing the level of brain derived neurotrophic factor.

KORRESPONDANCE: Bo Søndergaard Jensen. E-mail: bojensen@rm.dk

ANTAGET: 7. marts 2017

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 17. april 2017

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Sareen J. Posttraumatic stress disorder in adults: impact, comorbidity, risk factors, and treatment. *Can J Psychiatry* 2014;59:460-7.
2. Bisson J, Andrew M. Psychological treatment of post-traumatic stress disorder (PTSD). *Cochrane Database Syst Rev* 2007;3:CD003388.
3. Bisson JI, Roberts NP, Andrew M et al. Psychological therapies for chronic post-traumatic stress disorder (PTSD) in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 12:CD003388.
4. Rothbaum BO, Meadoes EA, Resick P et al. *Cognitive-behavioral therapy*. Guilford Press, 2000.
5. Institute of Medicine. *Treatment of posttraumatic stress disorder: an assessment of the evidence*. The National Academies Press, 2008.
6. Yoder M, Tuerk PT, Price P et al. Prolonged exposure therapy for combat-related posttraumatic stress disorder: comparing outcome for veterans of different wars. *Psychol Serv* 2012;9:16-25.
7. Steenkamp MM, Litz BT. Psychotherapy for military related posttraumatic stress disorder: review of the evidence. *Clin Psychol Rev* 2012;33:45-53.
8. Rauch SA, Defever E, Favorite T et al. Prolonged exposure for PTSD in a veterans health administration PTSD clinic. *J Trauma Stress* 2009;22:60-4.
9. Tuerk PW, Yoder M, Graubach A et al. Prolonged exposure therapy for combat-related posttraumatic stress disorder: an examination of treatment effectiveness for veterans of the wars in Afghanistan and Iraq. *J Anxiety Disord* 2011;25:397-403.
10. Foa EB, Davidson JR, Frances A. (1999). The expert consensus series: treatment of posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 1999;60, 4-76.

11. Cigrang JA, Rauch SA, Avila LL et al. Treatment of active-duty military with PTSD in primary care: early findings. *Psychol Serv* 2011;8:104-13.
12. Gaynes BN, Lipyd SW, Lux L et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2014;75:477-89.
13. Rosenberg PB, Mehndiratta RB, Mehndiratta YP et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation treatment of comorbid posttraumatic stress disorder and major depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002;14:270-6.
14. Cohen H, Kaplan Z, Kotler M et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex in posttraumatic stress: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2004;161:515-24.
15. Osuch EA, Benson BE, Luckenbaugh DA et al. Repetitive TMS combined with exposure therapy for PTSD: a preliminary study. *J Anxiety Disord* 2009;23:54-9.
16. Boggio PS, Rocha M, Olivira MO et al. Noninvasive brain stimulation with high-frequency and low-intensity repetitive Transcranial Magnetic Stimulation treatment for posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 2010;71:992-9.
17. Watts BV, Landon B, Groft A et al. A sham controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation for posttraumatic stress disorder. *Brain Stimul* 2012;5:38-43.
18. Dong-Hyun N, Chi-Un P, Jeong-Ho C. Low-frequency, repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of patients with posttraumatic stress disorder: a double-blind, sham-controlled study. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2013;11:96-102.
19. Patel R, Spreng RN, Shin LM et al. Neurocircuitry models of posttraumatic stress disorder and beyond: a meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2012;36:2130-2142.
20. Hayes JP, Hayes SM, Mikedis AM. Quantitative meta-analysis of neural activity in posttraumatic stress disorder. *Biol Mood Anxiety Disord* 2012;2:9.
21. Pare D, Duvarci S. Amygdala microcircuits mediating fear expression and extinction. *Curr Opin Neurobiol* 2012;22:717-23.
22. Mahan AL, Ressler KJ. Fear conditioning, synaptic plasticity and the amygdala: implications for posttraumatic stress disorder. *Trends Neurosci* 2012;35:24-35.
23. Kim MJ, Loucks RM, Palmer AL et al. The structural and functional connectivity of the amygdala: from normal emotion to pathological anxiety. *Behav Brain Res* 2011;223:403-10.
24. Woon FL, Sood S, Hedges DW. Hippocampal volume deficits associated with exposure to psychological trauma and posttraumatic stress disorder in adults: a meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010;34:1181-8.
25. Rattiner LM, Davis M, Ressler KJ. Brain-derived neurotrophic factor in amygdala-dependent learning. *Neuroscientist* 2005;11:323.
26. Peters J, Dieppa-Perea L, Melendex LM et al. Induction of fear extinction with hippocampal/infralimbic BDNF. *Science* 2010;328:1288-90.
27. Foa EB, Kozak MJ. Emotional processing of fear: exposure too corrective information. *Psychol Bull* 1986;99:20-35.