

电生理皮质兴奋性指标在精神障碍诊疗中的价值

沈梦婷, 唐莺莹, 王继军

(上海交通大学医学院附属精神卫生中心脑电影像研究室, 上海 200030)

【摘要】精神疾病病因机制复杂,且具有易复发、致残率高等特点,多存在脑皮质活动的兴奋性或抑制性失常。发展无创、在体、定量检测精神疾病患者大脑皮质活动的客观指标,对深入探索精神疾病的发病机制和辅助临床诊断准确性提高至关重要。基于经颅磁刺激这一新兴的无创神经调控技术,联合神经电生理检测技术的日益成熟,提供了多项大脑皮质兴奋性和抑制性客观指标。本文概述经颅磁技术评估精神疾病大脑皮质活动的技术进展,并分别阐述其在精神疾病皮质活动评估和治疗疗效预测中的研究进展。

【关键词】精神疾病;皮质兴奋-抑制失衡;经颅磁刺激

【中图分类号】R114

【文献标志码】A

【收稿日期】2021-02-26

The value of electrophysiological cortical excitability index in the diagnosis and treatment of mental disorders

Shen Mengting, Tang Yingying, Wang Jijun

(Department of EEG and Neuroimaging, Shanghai Mental Health Center,
Shanghai Jiao Tong University School of Medicine)

【Abstract】Mental disorders, with complex mechanisms, are characterized by high recurrence and high disability rate, while cortical excitation-inhibition imbalance is often present. It is important to develop noninvasive, *in-vivo* and quantified measures of cortical activity for discovering the underlying mechanism of mental disorders and improving the clinical diagnostic accuracy. Transcranial magnetic stimulation (TMS), combined with neurophysiology, has been well established to evaluate cortical excitability and inhibition. We have reviewed new progresses in the measures of cortical activity by TMS, as well as their clinical utility in evaluating cortical function and therapeutic effects of mental disorders.

【Key words】mental disorder; cortical excitation-inhibition imbalance; transcranial magnetic stimulation

精神疾病多存在大脑皮质活动的异常,表现为过度兴奋或抑制的兴奋-抑制失衡(excitation-inhibition imbalance),与兴奋性的谷氨酸能神经递质、抑制性的 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)能神经递质活动异常有关^[1]。应用经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)技术,可以从颅外无创地调控大脑皮质兴奋性。将TMS与神经电生理技术联合,可以实现对大脑皮质兴奋性和抑制性活动的活体、定量评估,为精神疾病的脑功能评估提供潜在的生物学

客观标记。目前,基于经颅磁技术评估大脑皮质活动,已逐渐被广泛应用于抑郁症、精神分裂症、双相障碍、成瘾、强迫症、孤独症等多种精神疾病的脑功能评估,并且在预测精神疾病药物治疗和非药物治疗的疗效中表现出较大的潜力。本文对TMS技术评估精神疾病大脑皮质活动的代表性工作进行总结,并进一步对其评估和预测精神疾病治疗效果的应用现状和前景进行述评。

1 经颅磁刺激评估大脑皮质兴奋性的技术进展

经颅磁刺激评估大脑皮质兴奋性,最早借助肌电图(electromyography, EMG)应用于运动皮质。在初级运动皮质施加一定强度的磁脉冲,激活皮质脊髓通路,可在靶肌肉记录到运动诱发电位(motor evoked potential, MEP),MEP的幅值作为大脑运动皮质兴奋性的客观指标^[2]。采用不同的方式施

作者介绍:沈梦婷, Email: smt15258410298@163.com,
研究方向:脑电影像。

通信作者:唐莺莹, Email: yytang0522@gmail.com。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81871050、81971251);
上海市科委资助项目(编号:19411969100、19410710800)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20210513.1412.008.html>
(2021-05-14)

加磁脉冲,如单脉冲 TMS 或配对双脉冲 TMS,可以获得 2 类皮质活动水平的指标^[3]。一类是兴奋性指标,包括静息运动阈值、活动运动阈值和皮质内异化效应。另一类是抑制性指标,包括皮质静息期、短间隔皮质抑制、长间隔皮质抑制和半球间抑制。已有研究表明,皮质静息期和长间隔皮质抑制指标均反映由 GABAB 受体介导的抑制性神经递质水平^[4],短间隔皮质抑制则与 GABAA 受体介导的抑制性神经递质有关^[4],而皮质内异化指标反映了谷氨酸能 N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体调节的突触后电位兴奋性。

近年,随着经颅磁刺激和脑电(electroencephalography, EEG)联合技术的发展,可以直接评估大脑皮质的活动水平,不依赖皮质脊髓通路或其他传出、传入通路,更重要的是不再受限于运动皮质^[5]。在任意脑电电极位置施加一定强度的磁脉冲,会引起局部皮质神经元去极化,并间接引起相连脑网络的变化,通过 TMS-EEG 联合技术可实现对上述活动的记录。TMS-EEG 联合技术需要磁兼容的脑电电极和放大器的硬件支持,也需要对磁脉冲引起的脑电伪迹进行特殊处理,目前两者均已较为成熟。利用 TMS 诱发电位(TMS evoked potential, TEP)可对局部皮质兴奋性进行评估,也可以拓展至全脑网络效应的评估。单脉冲 TMS 诱发电位包含 N45、P60、N100 等典型成分,已有证据表明 N45 成分为 GABAA 介导的抑制性活动, P60 成分为谷氨酸能介导的兴奋性活动, N100 成分为 GABAB 介导的抑制性活动^[6-7]。采用配对双脉冲 TMS 模式也可以实现对短间隔皮质抑制、长间隔皮质抑制等指标的评估。

TMS-EMG 和 TMS-EEG 联合技术的成熟,为客观、定量评估运动皮质到全脑皮质的活动水平提供了技术支撑,药理学研究为各项脑皮质兴奋性、抑制性指标提供了内在机制证据,可为精神疾病的“兴奋-抑制失衡”机制假说提供更丰富的证据。

2 客观评估精神疾病大脑皮质活动的应用进展

2.1 抑郁症的皮质兴奋性评估

抑郁症是最常见的心境障碍,以显著而持久的心境低落和快感缺乏为主要临床特征。抑郁症患者运动皮质的兴奋性和抑制性异常已有较丰富的证据,包括皮质静息期显著缩短、半球间抑制效应降低等,且具有左右半球不对称性,左半球皮质抑制指标较右半球显著减弱^[8]。对抑郁症的不同亚型,大脑皮质兴奋性也有不同表现。难治性抑郁症患者较药物治疗有效的抑郁症患者,短间隔皮质抑制和长间隔皮质抑制效应均降低^[9];非典型抑郁症患者较其他亚型抑郁症患者,短间隔皮质抑制效应降低^[10]。比较青年抑郁症、老年抑郁症患者和青年、老年健康对照,2 组抑郁症患者和老年健康对照均表现出短间隔皮质抑制降低,而长间隔皮质抑制无统计学差异^[11]。皮质抑制指标也与自杀意念和自杀行为相关,有自杀行为的抑郁症患者长间隔皮质抑制效应显著降低,且与自杀行为的严重程度呈显著正线性关系^[12];青少年重度抑郁患者也表现出长间隔皮质抑制效应改善与自杀意念减少有显著

相关性^[13]。

TMS-EEG 联合技术进一步提供了抑郁症患者背外侧前额叶兴奋性异常的证据。采用单脉冲 TMS 干预抑郁症患者的左侧背外侧前额叶,抑制性的 N45 和 N100 成分幅值显著增强,由 N45 成分幅值预测抑郁状态的准确率达 80%^[14]。Dhami P 等^[15]评估青年抑郁症患者背外侧前额叶、运动皮质、下顶叶等的皮质反应,以及与额顶网络、感觉运动网络、默认网络的连通性,发现青年抑郁症患者仅双侧背外侧前额叶皮质活动增强,且与快感缺乏评分显著相关。这提示 TMS-EEG 联合技术可定量评估背外侧前额叶的 GABA 能抑制效应,有潜力成为评估抑郁状态的客观生物学指标。

2.2 精神分裂症的皮质兴奋性评估

多项 TMS-EMG 研究发现,未服药的精神分裂症患者存在运动皮质的抑制性功能异常。与健康对照相比,患者表现出短间隔皮质抑制降低^[16-17]和皮质静息期延长^[18],而在服用抗精神病药物治疗的患者中上述指标未见显著异常。GABAA 受体介导的短间隔皮质抑制指标与精神分裂症患者的工作记忆相关^[19]。并且,在精神分裂症首发患者^[20]及发病前的精神病临床高危综合征患者,也表现出皮质静息期延长^[21]或短间隔皮质抑制降低^[22],这提示 GABA 能介导的运动皮质抑制功能损伤可能在精神分裂症的发病早期就出现。

前额叶的“兴奋-抑制失衡”是精神分裂症的发病假说之一,仍需要精神分裂症前额叶皮质活动的异常特征证据。Radhu N 等^[23-24]采用 TMS-EEG 联合技术同时评估背外侧前额叶皮质和运动皮质的长间隔皮质抑制指标,发现精神分裂症患者背外侧前额叶皮质的长间隔皮质抑制效应显著降低,但运动皮质的长间隔皮质指标无显著异常,为精神分裂症前额叶的 GABAB 抑制性损伤提供了直接证据。另一项研究精神分裂症患者背外侧前额叶皮质的短间隔皮质抑制和皮质间易化指标,发现患者在短间隔抑制下诱发的 P60 成分降低,皮质间易化下诱发的 P60 和 N00 降低,且前者与工作记忆得分相关,后者与症状总分相关,分别提示精神分裂症患者前额叶的 GABAA 和谷氨酸能活动异常^[15]。

2.3 双相障碍的皮质兴奋性评估

大脑皮质兴奋性的客观评估可能有助于鉴别双相障碍和单相抑郁。Basavaraju R 等^[25]发现未用药但有症状的双相情感障碍患者和治疗后缓解的患者,较健康对照者均表现出短间隔皮质抑制指标的降低,长间隔皮质抑制指标的升高。另一研究发现双相情感障碍患者在躁狂期和缓解期的短间隔皮质抑制效应均降低,但皮质静息期和长间隔皮质抑制指标正常,且皮质抑制功能与躁狂症状呈负相关^[26]。心境稳定剂可能会对双相情感障碍躁狂发作患者的皮质抑制功能产生一定影响,未使用心境稳定剂组的短间隔皮质抑制效应低于心境稳定剂使用组和健康对照组,而心境稳定剂使用组和健康对照组 2 组间无统计学差异,3 组被试的皮质静息期无统计学差异^[27]。

2.4 其他精神疾病的皮质兴奋性评估

随着经颅磁技术评估大脑兴奋性技术的不断成熟,其应用范围不断拓展,包括药物成瘾、强迫症、孤独症、阿尔茨海默病等。Goodman MS 等^[28]研究大麻依赖对皮质抑制功能的

影响,发现大麻依赖者运动皮质的短间隔皮质抑制效应较无大麻依赖者减弱,而长间隔皮质抑制效应无统计学差异。Radhu N 等^[23-24]检测强迫症患者运动皮质和背外侧前额叶的长间隔皮质抑制指标,与健康对照者相比,发现强迫症患者额叶皮质和运动皮质的抑制功能都无统计学差异。另一项研究则发现强迫症患者表现出运动皮质的皮质静息期显著缩短^[29]。阿尔茨海默病患者的皮质静息期也较健康对照者缩短,反映了阿尔茨海默病患者 GABA 神经递质通路可能存在异常^[30]。早期语言发育异常的孤独症患者则表现为短间隔皮质抑制效应损伤,与 GABAA 通路异常相关^[31]。

3 在精神疾病疗效评估和预测中的进展

抑郁症患者运动皮质的兴奋性异常对抗抑郁药物治疗敏感。青少年抑郁症患者的短间隔皮质抑制损伤,在经过抗抑郁药治疗后提高,且该指标变化与抑郁症状评分改善显著相关^[32]。对氟西汀治疗效果较差的儿童和青少年抑郁症患者,治疗前长间隔皮质抑制明显存在损伤^[33]。另有研究发现经过 3 个月的艾司西酞普兰治疗后,药物治疗有效组抑郁症患者的长间隔皮质抑制效应改善^[9]。老年抑郁症患者的短间隔皮质抑制损伤,在接受 1 周或 12 周文拉法辛治疗后无明显变化,提示文拉法辛并未显著改善老年抑郁症患者的短间隔皮质抑制功能^[34]。除药物治疗的疗效预测外,电休克治疗是难治性抑郁症的常用治疗手段。1 项研究比较额叶电休克治疗前后,难治性抑郁症患者的额叶皮质兴奋性提高^[35]。Sun Y 等^[36]采用 TMS-EEG 检测的运动皮质和前额叶皮质的皮质抑制功能预测磁抽搐治疗疗效,研究发现治疗前患者前额叶的 N100 成分幅值和长间隔皮质抑制指标,预测磁抽搐治疗自杀观念的缓解率,准确性达 89%,敏感度 90%,特异性 89%。上述结果初步提示,TMS-EMG 和 TMS-EEG 评估的皮质抑制性指标有助于进一步明确抗抑郁药物治疗和非药物治疗的作用机制,抑郁症患者与 GABAB 受体相关的长间隔皮质抑制功能对疗效较为敏感,很可能是潜在的疗效评估和预测指标。

精神分裂症患者的皮质兴奋性也会受到抗精神病药物治疗的影响。有研究发现经氯氮平治疗 6 周后,精神分裂症患者的皮质静息期延长,但短间隔皮质抑制效应无变化,氯氮平治疗 6 个月和 6 周后相比各项指标无统计学差异^[37]。比较利培酮和喹硫平治疗,同样发现精神分裂症患者皮质静息期延长^[38-39]。但有 1 项研究报道使用和未使用抗精神病药物的精神分裂症患者,皮质静息期无明显差异,未使用药物治疗的精神分裂症患者短间隔皮质抑制效应增加^[40]。除抗精神病药物治疗外,经颅直流电刺激也会引起精神分裂症患者皮质抑制功能的改变。Gorden PC 等^[37]比较左背外侧前额叶皮质施加经颅直流电刺激前后,精神分裂症患者的短间隔皮质抑制效应显著提高,且短间隔皮质抑制效应与年龄负相关。以上研究初步提示,皮质静息期和短间隔皮质抑制指标可能易受抗精神病药物治疗和非药物治疗调控,可能是精神分裂症治疗疗效评估和预测的候选标志物。

4 总结和展望

基于 TMS 评估大脑皮质兴奋性或抑制性活动水平的技术,具有成本低、易操作等特点,已经在各种精神疾病中被广泛应用和不断拓展。随着 TMS-EEG 联合技术的不断成熟和分析方法的进步,将对大脑皮质兴奋性、抑制性、神经可塑性评估提高至毫秒级的高时间分辨率和覆盖更广泛的大脑皮质,提供更多可靠、客观和定量评估指标,也可进一步拓展至脑网络连通性评估。今后,TMS 评估大脑皮质活动水平的指标仍有广阔的进步空间。第一,各种精神疾病的皮质兴奋性和抑制性异常特征部分不一致,可通过跨疾病研究探索精神疾病的生物学鉴别诊断或生物亚型。第二,现有研究仍集中于运动皮质和前额叶皮质的评估,可拓展至其他与抑郁症、精神分裂症、强迫症等相关的脑区。第三,基于 TMS-EEG 技术的脑皮质活动评估指标,较 TMS-EMG 技术更为敏感,不仅能反映各种精神疾病的脑皮质抑制性功能异常水平,并且对不同药物治疗和非药物治疗手段表现出不同的效应,很可能进一步发展成为指导患者选择治疗方式的依据之一。综上所述,TMS-EEG 联合评估技术在精神疾病的临床诊治中可以发挥重要作用。

参 考 文 献

- [1] Jakhar J, Mehta UM, Ektare A, et al. Cortical inhibition in major depression: investigating the acute effect of single-session yoga versus walking[J]. *Brain Stimul*, 2019, 12(6): 1597-1599.
- [2] Rossini PM, Burke D, Chen R, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee[J]. *Clin Neurophysiol*, 2015, 126(6): 1071-1107.
- [3] 唐莺莹, 李惠, 王继军. 经颅磁技术评估基于 γ -氨基丁酸能神经通路的大脑皮质活动的研究进展[J]. *中华精神科杂志*, 2013, 46(6): 383-384.
- [4] Candido-Santos L, Gushken F, Gadotti GM, et al. Intracortical inhibition in the affected hemisphere in limb amputation[J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 720.
- [5] Noda Y, Barr MS, Zomorodi R, et al. Evaluation of short interval cortical inhibition and intracortical facilitation from the dorsolateral prefrontal cortex in patients with schizophrenia[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 17106.
- [6] Premoli I, Castellanos N, Rivolta D, et al. TMS-EEG signatures of GABAergic neurotransmission in the human cortex[J]. *J Neurosci*, 2014, 34(16): 5603-5612.
- [7] Noda Y, Zomorodi R, Cash RF, et al. Characterization of the influence of age on GABAA and glutamatergic mediated functions in the dorsolateral prefrontal cortex using paired-pulse TMS-EEG[J]. *Aging (Albany NY)*, 2017, 9(2): 556-572.
- [8] Radhu N, Ravindran LN, Levinson AJ, et al. Inhibition of the cortex using transcranial magnetic stimulation in psychiatric populations: cur-

- rent and future directions[J]. *J Psychiatry Neurosci*, 2012, 37(6):369–378.
- [9] Jeng JS, Li CT, Lin HC, et al. Antidepressant-resistant depression is characterized by reduced short- and long-interval cortical inhibition[J]. *Psychol Med*, 2020, 50(8):1285–1291.
- [10] Veronezi BP, Moffa AH, Carvalho AF, et al. Evidence for increased motor cortical facilitation and decreased inhibition in atypical depression[J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2016, 134(2):172–182.
- [11] Lissemore JI, Bhandari A, Mulsant BH, et al. Reduced GABAergic cortical inhibition in aging and depression[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2018, 43(11):2277–2284.
- [12] Lewis CP, Nakonezny PA, Blacker CJ, et al. Cortical inhibitory markers of lifetime suicidal behavior in depressed adolescents[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2018, 43(9):1822–1831.
- [13] Lewis CP, Camsari DD, Sonmez AI, et al. Preliminary evidence of an association between increased cortical inhibition and reduced suicidal ideation in adolescents treated for major depression[J]. *J Affect Disord*, 2019, 244:21–24.
- [14] Voineskos D, Blumberger DM, Zomorodi R, et al. Altered transcranial magnetic stimulation–electroencephalographic markers of inhibition and excitation in the dorsolateral prefrontal cortex in major depressive disorder[J]. *Biol Psychiatry*, 2019, 85(6):477–486.
- [15] Dhami P, Atluri S, Lee JC, et al. Prefrontal cortical reactivity and connectivity markers distinguish youth depression from healthy youth[J]. *Cereb Cortex*, 2020, 30(7):3884–3894.
- [16] Carment L, Dupin L, Guedj L, et al. Neural noise and cortical inhibition in schizophrenia[J]. *Brain Stimul*, 2020, 13(5):1298–1304.
- [17] Mehta UM, Thirthalli J, Basavaraju R, et al. Association of intracortical inhibition with social cognition deficits in schizophrenia: findings from a transcranial magnetic stimulation study[J]. *Schizophr Res*, 2014, 158(1–3):146–150.
- [18] Strube W, Wobrock T, Bunse T, et al. Impairments in motor–cortical inhibitory networks across recent-onset and chronic schizophrenia: a cross-sectional TMS study[J]. *Behav Brain Res*, 2014, 264:17–25.
- [19] Bridgman AC, Barr MS, Goodman MS, et al. Deficits in GABA_A receptor function and working memory in non-smokers with schizophrenia[J]. *Schizophr Res*, 2016, 171(1–3):125–130.
- [20] Wobrock T, Hasan A, Malchow B, et al. Increased cortical inhibition deficits in first-episode schizophrenia with comorbid cannabis abuse[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2010, 208(3):353–363.
- [21] Tang Y, Zhang T, Edelman B, et al. Prolonged cortical silent period among drug-naïve subjects at ultra-high risk of psychosis[J]. *Schizophr Res*, 2014, 160(1–3):124–130.
- [22] Hasan A, Wobrock T, Grefkes C, et al. Deficient inhibitory cortical networks in antipsychotic-naïve subjects at risk of developing first-episode psychosis and first-episode schizophrenia patients: a cross-sectional study[J]. *Biol Psychiatry*, 2012, 72(9):744–751.
- [23] Radhu N, Dominguez LG, Greenwood TA, et al. Investigating cortical inhibition in first-degree relatives and probands in schizophrenia[J]. *Sci Rep*, 2017, 7:43629.
- [24] Radhu N, Garcia Dominguez L, Farzan F, et al. Evidence for inhibitory deficits in the prefrontal cortex in schizophrenia[J]. *Brain*, 2015, 138(Pt 2):483–497.
- [25] Basavaraju R, Sanjay TN, Mehta UM, et al. Cortical inhibition in symptomatic and remitted mania compared to healthy subjects: a cross-sectional study[J]. *Bipolar Disord*, 2017, 19(8):698–703.
- [26] Ruiz-Veguilla M, Martín-Rodríguez JF, Palomar FJ, et al. Trait- and state-dependent cortical inhibitory deficits in bipolar disorder[J]. *Bipolar Disord*, 2016, 18(3):261–271.
- [27] 陈 珊, 唐莺莹, 王继军, 等. 双相障碍躁狂发作患者皮层抑制功能改变[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2020, 46(9):526–530.
- [28] Goodman MS, Bridgman AC, Rabin RA, et al. Differential effects of cannabis dependence on cortical inhibition in patients with schizophrenia and non-psychiatric controls[J]. *Brain Stimul*, 2017, 10(2):275–282.
- [29] Richter MA, de Jesus DR, Hoppenbrouwers S, et al. Evidence for cortical inhibitory and excitatory dysfunction in obsessive compulsive disorder[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2012, 37(5):1144–1151.
- [30] Chandra SR, Issac TG, Nagaraju BC, et al. A study of cortical excitability, central motor conduction, and cortical inhibition using single pulse transcranial magnetic stimulation in patients with early frontotemporal and Alzheimer’s dementia[J]. *Indian J Psychol Med*, 2016, 38(1):25–30.
- [31] Enticott PG, Kennedy HA, Rinehart NJ, et al. GABAergic activity in autism spectrum disorders: an investigation of cortical inhibition via transcranial magnetic stimulation[J]. *Neuropharmacology*, 2013, 68:202–209.
- [32] Deniz DC, Lewis CP, Irem SA, et al. Transcranial magnetic stimulation markers of antidepressant treatment in adolescents with major depressive disorder[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2019, 22(7):435–444.
- [33] Croarkin PE, Nakonezny PA, Husain MM, et al. Evidence for pre-treatment LICI deficits among depressed children and adolescents with nonresponse to fluoxetine[J]. *Brain Stimul*, 2014, 7(2):243–251.
- [34] Lissemore JI, Mulsant BH, Rajji TK, et al. Cortical inhibition, facilitation and plasticity in late-life depression: effects of venlafaxine pharmacotherapy[J]. *J Psychiatry Neurosci*, 2021, 46(1):E88–E96.
- [35] Casarotto S, Canali P, Rosanova M, et al. Assessing the effects of electroconvulsive therapy on cortical excitability by means of transcranial magnetic stimulation and electroencephalography[J]. *Brain Topogr*, 2013, 26(2):326–337.
- [36] Sun Y, Farzan F, Mulsant BH, et al. Indicators for remission of suicidal ideation following magnetic seizure therapy in patients with treatment-resistant depression[J]. *JAMA Psychiatry*, 2016, 73(4):337–345.
- [37] Gordon PC, Valiengo L, de Paula V, et al. Changes in motor cortical excitability in schizophrenia following transcranial direct current stimulation[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2019, 90:43–48.
- [38] Ustohal L, Mayerova M, Hublova V, et al. Risperidone increases the cortical silent period in drug-naïve patients with first-episode schizophrenia: a transcranial magnetic stimulation study[J]. *J Psychopharmacol*, 2017, 31(4):500–504.
- [39] Frank E, Landgrebe M, Poepl TB, et al. Antipsychotic treatment with quetiapine increases the cortical silent period[J]. *Schizophr Res*, 2014, 156(1):128–132.
- [40] Schecklmann M, Weidler C, Eichhammer P, et al. Increased short-interval intracortical inhibition in un-medicated patients with schizophrenia[J]. *Brain Stimul*, 2018, 11(5):1080–1082.