

颅脑损伤后无创性脑功能监测与神经调控技术的研究进展

吴 毅¹

随着脑科学的飞速发展和康复医疗技术水平的不断提高,脑功能的检测技术也更为客观、准确、可靠,评估指标更加敏感,并逐渐由创伤性检测发展为操作更安全、简便的无创性检测。神经康复工作者应着重于继续推进颅脑损伤后脑功能检测及神经调控技术的发展,建立更加完善的精准康复诊疗体系,降低病死率和致残率,减少并发症,尽可能地改善预后。本文着重探讨颅脑损伤后无创性脑功能检测和神经调控技术的研究进展。

1 颅内压无创性监测的研究进展

颅内压(intracranial pressure, ICP)升高是颅脑损伤患者预后不良的主要危险因素。持续监测、记录颅内压的动态变化在避免大脑缺氧与继发性损害中起着至关重要的作用。传统ICP监测方法(如脑室内监测)是将压力传感器直接植入脑内,于外部连接压力监测装置,具有操作简便、测压精准等优点^[1]。同时,脑室内监测还可引流脑脊液以达到降低颅内压的治疗目的^[2]。传统ICP监测方法是侵入性的,可能引起颅内感染、颅内血肿、脑组织损伤等并发症。

近年来迅速崛起的无创性ICP监测技术则很好地避免了这些风险。经颅多普勒超声(transcranial doppler, TCD)可以反映脑血流的动态变化。颅内压升高时,脑血管自动调节功能减退、脑血流量减少、血流速度减慢、搏动指数和阻力指数增大, TCD也随之出现相应的频谱变化,从而证实了以TCD间接检测颅内压是充分可行的^[3],对重症颅脑损伤患者的病情预判具有高度敏感性^[4]。

闪光视觉诱发电位(flash visual evoked potential, FVEP)是目前较为成熟的无创性ICP监测方法。研究发现,重型颅脑外伤患者FVEP的N2波潜伏期延长^[5],延长时间与ICP值成正比,证实FVEP监测ICP具有可靠性,且与有创性ICP检测方法无明显差异^[6]。FVEP可实时捕捉颅内压升高所导致的神经传导阻滞的电信号变化,在临床症状出现之前发现ICP增高,且能同时进行双侧诱发电位检测,实时反映两侧颅内压力之差,发出脑疝预警信号^[7],有利于临床工作者及时采取干预措施,积极预防继发性脑损伤,减少重残和死亡等不良预后的发生。研究发现,甘露醇可缩短FVEP的N2波潜伏期^[8],因此可将FVEP用于监测应用甘露醇后ICP的动态变化,指导临床工作者及时调整用药方案,提高降颅压的治疗效果,减少因使用大剂量脱水剂而导致的水电解质紊乱、肾功能衰竭等并发症。FVEP监测所得的ICP值的精确度取决于N2波潜伏期的选择,但目前对N2波形的鉴别以及N2波潜伏期的判定仍缺乏公认标准^[9]。FVEP易受年龄、脑代谢、其他代谢性疾病等因素影响,严重视力障碍和眼底出血等眼部疾病、颅内占位性病变压迫或破坏视觉通路时,也将限制FVEP对ICP监测的反应能力。

有创性ICP监测技术最大的优点在于可直接测量并获得精确的ICP值。但其对技术操作的高要求以及可能导致的严重并发症,使临床工作者和研究人员将目光逐渐转向无创性ICP监测技术上。无创性ICP监测技术具有操作相对简单、并发症风险小、可在床旁进行动态监测等特点,能够较为客观和准确地反映出ICP的变化。但无创性监测的结果往往是对ICP及血流动力学变化的间接反映,易受许多其他因素影响,因此其在颅脑损伤中的应用价值和推广还需进一步研究探索。

2 无创性神经电生理及影像监测技术的研究进展

电生理学和神经影像学检查是颅脑损伤后脑功能监测的重要手段。脑电图(electroencephalography, EEG)通过放大脑生物

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2018.12.001

1 复旦大学附属华山医院,上海,200040

作者简介:吴毅,男,教授,博士生导师; 收稿日期:2018-08-08



吴毅教授

电活动描记变化曲线来反映脑组织电生理活动情况,其波频的异常程度与脑组织损害的程度有关。EEG对于大脑皮层缺血引起的脑代谢紊乱和神经元电活动异常十分敏感^[10],急性脑梗死脑血流中断30s以上即可被EEG记录到异常变化^[11]。EEG连续监测可用于预测颅脑损伤后意识障碍患者的转归^[12],如持续表现为静息电位或爆发抑制波形,提示远期预后不良^[13]。普通EEG可能受到多种因素的干扰,空间分辨率较低,从而限制了对颅脑损伤定位诊断的准确性。经颅磁刺激联合脑电图(TMS-EEG)是一种很有发展前景的新技术,无需患者主动参与和语言理解,即可以较为精准地评定患者的脑功能连接和意识水平^[14]。

功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)是基于MRI成像技术发展而来的非侵入性功能影像学检测技术,通过功能成像对神经功能损伤进行精确定位,并准确揭示损伤程度,动态观测大脑活动变化,具有较高的应用价值。静息态功能磁共振成像(resting state fMRI, rs-fMRI)通过采集脑组织的血氧水平依赖(blood-oxygen-level dependent, BOLD)信号,实时反映大脑的血氧分布情况,是一种检测大脑微结构损伤与功能连接异常的重要方法。在大脑静息状态下,激活并相互连接、共同维持代谢活动的若干脑区组成默认模式网络(default mode network, DMN),主要包括内侧前额叶、后扣带回/楔前叶、顶下小叶、内侧颞叶、海马等脑区^[15]。颅脑损伤可导致DMN功能连接障碍,患者认知功能和注意力下降,情感调节能力减退^[16]。

磁共振弥散功能成像(diffusion tensor imaging, DTI)技术利用脑组织中水分子作布朗运动的各向异性,对脑白质微观结构进行量化评价。各向异性分数(fractional anisotropy, FA)和平均弥散率(mean diffusivity, MD)能够早期敏感和准确反映白质纤维束损伤的范围、程度和髓鞘的完整性^[17]。正常白质纤维走行相对规则,FA值接近于1;纤维束损伤时,其完整性遭到破坏,FA值降低。脑卒中患者的运动功能障碍与皮质脊髓束受损具有相关性^[18],利用DTI定量评估CST的损伤程度,可以较好地预测颅脑损伤患者远期运动功能预后。脑功能磁共振成像技术目前仍处于发展阶段,还存在一定的局限性。虽然fMRI具有较好的空间准确性,但其时间分辨率不足,图像处理技术也需要不断改进和完善。将fMRI与DTI、经颅磁刺激等技术相结合,根据检测目的合理搭配,获得更多、更准确的脑功能活动信息,可有效提高诊断的精准性。

正电子发射断层成像(positron emission computed tomography, PET)是目前核医学领域比较先进的影像学检测技术,将可发射正电子的同位素作为标记,根据其在人体各部位浓聚程度不同,模拟重建出人体组织的结构功能成像图。¹⁸氟代脱氧葡萄糖(¹⁸F-FDG)PET用于检测各脑区对葡萄糖代谢的能力^[19]; ¹⁵O标记的水分子(H₂¹⁵O)PET用于反映神经细胞的血液动力学活性。与CT、MRI等常规影像学检查相比, PET对结构性脑损伤程度的评估更加稳定而具体^[20]。PET具有较高的灵敏度,但由于影响脑葡萄糖代谢水平的因素较多,对于脑功能损伤的定性存在一定困难。PET检查操作复杂、成本较高,且对人体有辐射作用,限制了其在临床的推广普及。

功能性近红外光谱(functional near-infrared spectroscopy, fNIRS)利用脑组织中的脱氧血红蛋白(deoxygenated hemoglobin, Deoxy-Hb)和氧合血红蛋白(oxy-hemoglobin, Oxy-Hb)对近红外光吸收率存在差异的特性^[21],以光学探头发射恒定强度的入射光,通过测定穿过特定脑组织的出射光强度,实时监测脑血氧饱和度^[22]、Deoxy-Hb、Oxy-Hb和总血红蛋白的变化^[23]。特定的行为活动激活对应的功能脑区时,局部脑血流和血氧水平随之发生改变,通过fNIRS监测相应脑区的血氧变化情况,可间接反映该脑区对特定行为的调控作用。基于fNIRS的神经反馈技术(neurofeedback, NFB)可以实时反馈患者相应脑区的功能活动信息,诱发运动区的高度激活^[24],对选择更加有效的想象运动训练具有指导意义^[25]。将fNIRS应用于卒中后抑郁(post-stroke depression, PSD)患者,发现其前额叶皮层Oxy-Hb波谱曲线上速度较慢且到达峰值时间较长; Oxy-Hb峰值浓度可作为PSD程度分级的敏感指标,重度抑郁状态的患者前额叶皮层血氧代谢功能紊乱更为严重^[26],提示患者神经功能预后不佳^[27]。相较于fMRI, fNIRS有较高的时间分辨率^[28],但不能检测大脑深部结构;然而其设备便携、安全经济、受环境干扰小、可以采集大脑皮层的高质量信号,上述优点使其成为在精准康复诊疗中具有广泛应用前景的新兴技术。

3 无创性神经调控技术的研究进展

世界神经调控学会将神经调控定义为利用电刺激或化学手段对中枢神经、周围神经和自主神经系统发挥兴奋或抑制等调节作用,从而改善患者症状、提高生活质量的科学、医疗及生物工程技术^[29]。植入性神经调控技术采用外科手术方式将刺激器植入患者体内,从而达到神经调控的目的^[30]。随着医疗技术的不断发展,安全、无创、可操作性强的非侵入性神经调控技术应运而生。

经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)通过放置在颅骨表面的磁刺激线圈的脉冲形成瞬间磁场,产生的继发感应电流可改变刺激点邻近神经组织的电生理活动^[31],既是一种神经功能的检测工具,也可作为神经康复的治疗手段。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)通过重复刺激来调节大脑皮层兴奋性和神经生物功能,高频刺

激(>1Hz)可提高神经元的兴奋性,而低频刺激(≤ 1 Hz)对神经元兴奋性产生抑制作用^[32-34]。在同一部位重复给予一定强度、频率及间歇组合模式的磁刺激,可对大脑皮层的兴奋性产生积累效应,增强神经可塑性,从而发挥治疗作用。rTMS的作用机制与神经突触可塑性有关,可能通过突触可塑性相关基因^[35]、NMDA受体^[36]、多巴胺受体^[37]和相关神经递质^[38]表达来实现。rTMS除了可作用于刺激点之外,还具有远隔效应^[39],可通过皮层网络连接作用对远隔神经组织产生同样的神经调控作用。此外,rTMS对神经组织兴奋性的促进或抑制作用根据刺激强度的不同可持续数天甚至数月^[40]。

经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation,tDCS)也是一种非侵入性的神经调控技术,利用刺激器恒定输出1—2mA的低强度直流电,置于颅骨表面的阴、阳两极形成电流环路作用于脑皮层,调节皮层神经元的兴奋性,进而改善相应的运动功能和认知行为。研究证实,阳极tDCS可提高皮层神经元的兴奋性,阴极tDCS则对皮层神经元的兴奋性有抑制作用^[41]。对脑卒中患者应用阳极tDCS刺激受损半球、阴极tDCS刺激对侧半球,患者的运动功能明显提高^[42],这表明tDCS的双极能够调节脑卒中患者双侧半球活动强度的平衡性,在脑卒中的神经康复中起到重要作用。tDCS的刺激作用具有长时效性,有5-羟色胺、多巴胺、GABA等多种神经递质参与其中^[43-44]。阳极tDCS可以显著提高AD患者的认知功能,反复、长时程的刺激可提高疗效。此外,tDCS还可以作为一种控制癫痫发作的新方法^[45],减少局灶性癫痫惊厥的发作次数,且tDCS本身不会诱发癫痫发作,患者耐受性好,不良反应为电极放置处一过性轻微麻痒感。

无创性神经调控技术在神经康复领域的应用日趋广泛,但治疗效果个体差异较大,使其在实际临床应用中仍存在一定的局限性,针对具体疾病的应用如电极放置位点、刺激强度、重复刺激频率、优化刺激时程等还需要进一步临床研究。

此外,植入性神经调控技术,如脑深部电刺激术(deep brain stimulation,DBS)、脊髓电刺激术(spinal cord stimulation,SCS)和迷走神经刺激术(vagus nerve stimulation,VNS),已广泛应用于临床,并取得了较好的疗效。DBS有脑起搏器之称,主要应用于帕金森病、肌张力障碍、抽动秽语综合征等运动功能障碍的治疗^[46]。DBS治疗意识障碍的刺激靶点主要集中于中脑^[47]、丘脑^[48]和下丘脑^[49]。中脑网状结构和丘脑是上行性网状激活系统中的重要组成部分,在意识的产生和维持中有重要作用^[50],而下丘脑DBS的促醒作用可能与其分泌的神经递质有关。DBS通过电刺激使神经元处于暂时麻痹状态,其麻痹程度和范围均可通过设定不同的电刺激参数来进行调节,因此具有可逆性及可调节性的特点。SCS目前主要运用于治疗慢性顽固性疼痛,通过在脊髓硬膜外间隙植入电极传递电刺激,阻断疼痛信号传递至大脑皮层的脊髓通路。SCS可改善意识障碍患者的意识状态^[51],其作用机制可能与SCS刺激后脑血流量和神经递质浓度增加、脑干网状结构激活^[52]有关。对于长期药物治疗不能控制或不适合手术切除颅内病灶的难治性癫痫,VNS是一种有效的治疗措施,其原理可能是通过增加抑制性神经递质和减少兴奋性神经递质,从而控制癫痫发作并改善发作时和发作后症状的严重程度^[53]。近年研究发现,VNS可能通过激活丘脑、后扣带回/楔前叶、DMN等意识、觉醒关键脑区^[54]来改善意识障碍患者的意识水平。

有创性神经调控技术所需的电刺激器价格昂贵,且需要更换电池,对患者家庭经济条件要求较高,造成实际受益人群远远少于适用人群。此外,异物植入可能引起术后感染和排异反应,SCS可能引起继发性脊髓压迫损伤、顽固性脑脊液漏,VNS可能引起睡眠呼吸紊乱、呼吸暂停等不良反应。

4 展望

有创性脑功能监测和神经调控技术的优势在于其临床应用较为成熟,可为临床诊疗提供直接信息。近年来,神经电生理学的发展和创新为无创性脑功能监测技术和神经调控技术的应用与推广提供了可能,通过间接途径获取的信息经研究证明与有创性技术并无明显差异,且具有安全、无痛、长效、便捷、低成本的优势,使其显现出非常可观的发展前景。上述脑功能监测和神经调控技术都会受到操作者专业水平和设备相关因素的影响,因此在临床应用中需要结合临床资源和患者的需求进行选择,从而提高脑功能评估的准确性,增强常规康复治疗的效果,促进脑损伤患者的功能康复,改善颅脑损伤患者的预后。

参考文献

- [1] 中国医师协会神经外科医师分会、中国神经创伤专家委员会. 中国颅脑创伤颅内压监测专家共识[J]. 中华神经外科杂志, 2011, 27(10): 1073—1074.
- [2] Czosnyka M, Steiner L, Balestreri M, et al. Concept of "true ICP" in monitoring and prognostication in head trauma[J]. Acta Neurochir, 2005, 95(Suppl 1): 341—344.
- [3] Newell DW, Aslid R, Lam A, et al. Comparison of flow and velocity during dynamic autoregulation testing in humans[J]. Stroke, 1994, 25: 793—797.
- [4] de Nadal M, Munar F, Poca MA, et al. Cerebral hemodynamic effects of morphine and fentanyl in patients with severe head injury[J]. J Neurosurg, 2010, 112(1): 105—112.

- ry: absence of correlation to cerebral autoregulation[J]. Anesthesiology, 2000, 92(1): 11—19.
- [5] York DH, Pulliam MW, Rosenfeld JG, et al. Relationship between visual evoked potentials and intracranial pressure[J]. Neurosurgery, 1981, 55: 909.
- [6] Liasis A, Thompson DA, Hayward R, et al. Sustained raised intracranial pressure implicated only by pattern reversal visual evoked potentials after cranial vault expansion surgery[J]. Pediatric Neurosurg, 2003, 39(2): 75—80.
- [7] Melhem S, Shutter L, Kaynar A. A trial of intracranial pressure monitoring in traumatic brain injury[J]. Crit Care, 2014, 18(1): 302.
- [8] 周竹娟, 郑健, 赵士福, 等. 甘露醇干预对闪光视觉诱发电位影响的研究[J]. 中华医学杂志, 2005, 85(38): 2696—2699.
- [9] de Guise E, Alturki AY, LeBlanc J, et al. The montreal cognitive assessment in persons with traumatic brain injury[J]. Apple Neuro-psychol Adult, 2014, 21(2): 128—135.
- [10] O'Gorman RL, Poil SS, Brandeis D, et al. Coupling between resting cerebral perfusion and EEG[J]. Brain Topogr, 2013, 26(3): 442—457.
- [11] Assenza G, Zappasodi F, Pasqualetti P, et al. A contralesional EEG power increase mediated by interhemispheric disconnection provides negative prognosis in acute stroke[J]. Restor Neurol Neurosci, 2013, 31(2): 177—188.
- [12] Dou L, Gao HM, Lu L, et al. Bispectral index in predicting the prognosis of patients with coma in intensive care unit[J]. World Journal of Emergency Medicine, 2014, 6(1): 53—56.
- [13] Wilson CA. Continuous electroencephalogram detection of non-convulsive seizures in the pediatric intensive care unit: review of the utility and impact on management and outcomes[J]. Transl Pediatr, 2015, 4(4): 283—289.
- [14] Boly M, Massimini M, Garrido M I, et al. Brain connectivity in disorders of consciousness[J]. Brain Connectivity, 2012, 2(1): 1-10.
- [15] Lanius RA, Bluhm RL, Coupland NJ, et al. Default mode network connectivity as a predictor of post-traumatic stress disorder symptom severity in acutely traumatized subjects[J]. Acta Psychiatr Scand, 2010, 121(1): 33—40.
- [16] Bonnelle V, Leech R, Kinnunen KM, et al. Default mode network connectivity predicts sustained attention deficits after traumatic brain injury[J]. J Neurosci, 2011, 31 (38): 13442—13451.
- [17] Hulkower M.B, Poliak D.B, Rosenbaum S.B, et al. A decade of DTI in traumatic brain injury: 10 years and 100 articles later[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2013, 34(11): 2064—2074.
- [18] Maraka S, Jiang Q, Jafari—Khouzani K, et al. Degree of corticospinal tract damage correlates with motor function after stroke[J]. Ann Clin Transl Neurol, 2014, 1(11): 891—899.
- [19] Heiss WD. PET in coma and in vegetative state[J]. Eur J Neurol, 2012, 19: 207.
- [20] Stender J, Kupers R, Rodell A, et al. Quantitative rates of brain glucose metabolism distinguish minimally conscious from vegetative state patients[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2015, 35: 58.
- [21] Matcher SJ, Elwell CE, Cooper CE, et al. Performance comparison of several published tissue near-infrared spectroscopy algorithms [J]. Anal Biochem, 1995, 227: 54—68.
- [22] Ferrari M, Giannini I, Sideri G, et al. Continuous non invasivemonitoring of human brain by near infrared spectroscopy[J]. Adv Exp Med Biol, 1985(191): 873—882.
- [23] Masataka N, Perlovsky L, Hiraki K. Near-infrared spectroscopy (NIRS) in functional research of prefrontal cortex [J]. Front Hum Neurosci, 2015, 9(4): 235—241.
- [24] Kober SE, Wood G, Kurzmann J, et al. Near-infrared spectroscopy based neurofeedback training increases specific motor imagery related cortical activation compared to sham feedback[J]. Biological Psychology, 2014, 95(1): 21—30.
- [25] Faralli A, Bigoni M, Mauro A, et al. Noninvasive strategies to promote functional recovery after stroke[J]. Neural plasticity, 2013, 2013(2): 1—16.
- [26] 杨智权, 刘爱贤, 聂忆秋. 前额叶 Oxy-Hb 峰值浓度与达峰时间在不同程度脑卒中后抑郁状态病人中的变化[J]. 首都医科大学学报, 2017, 38(1): 97—102.
- [27] Gozzi SA, Wood AG, Chen J, et al. Imaging predictors of poststroke depression: methodological factors in voxel-based analysis[J]. BMJ Open, 2014, 4(7): e004948.
- [28] Strangman G, Culver JP, Thompson JH, et al. A quantitative comparison of simultaneous BOLD fMRI and NIRS recordings during functional brain activation[J]. Neuroimage, 2002, 17(2): 719—731.
- [29] Krames ES, Peckham PH, Rezai AR. Neuromodulation (2 volume set)[M]. 2nd ed. New York: Academic Press, 2009: 6—8.
- [30] Sakas DE, Panourias IG, Simpson BA, Krames ES. An introduction to operative neuromodulation and functional neuorprosthetics,

- the new frontiers of clinical neuroscience and biotechnology[J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2007, 97(Pt 1): 3—10.
- [31] Barker A T, Jalinous R, Freeston I L. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex[J]. *Lancet*, 1985,1(8437):1106-1107.
- [32] Ziemann U. TMS induced plasticity in human cortex[J]. *Rev Neurosci*, 2004,15(4):253—266.
- [33] Brodie S M, Meehan S, Borich M R, et al. 5 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation over the ipsilesional sensory cortex enhances motor learning after stroke[J]. *Front Hum Neurosci*, 2014,8:143.
- [34] Carey J R, Deng H, Gillick B T, et al. Serial treatments of primed low-frequency rTMS in stroke: characteristics of responders vs. nonresponders[J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2014,32(2):323—335.
- [35] Aydin-Abidin S, Trippe J, Funke K, et al. High- and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation differentially activates c-Fos and zif268 protein expression in the rat brain[J]. *Exp Brain Res*, 2008,188(2):249—261.
- [36] Zhang N, Xing M, Wang Y, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation enhances spatial learning and synaptic plasticity via the VEGF and BDNF-NMDAR pathways in a rat model of vascular dementia[J]. *Neuroscience*, 2015,311:284—291.
- [37] Koch G, Esposito Z, Codeca C, et al. Altered dopamine modulation of LTD-like plasticity in Alzheimer's disease patients[J]. *Clin Neurophysiol*, 2011,122(4):703—707.
- [38] Ma J, Zhang Z, Su Y, et al. Magnetic stimulation modulates structural synaptic plasticity and regulates BDNF-TrkB signal pathway in cultured hippocampal neurons[J]. *Neurochem Int*, 2013,62(1):84—91.
- [39] Di Lazzaro V, Dileone M, Pilato F, et al. Modulation of motor cortex neuronal networks by rTMS: comparison of local and remote effects of six different protocols of stimulation[J]. *J Neurophysiol*, 2011,105(5):2150—2156.
- [40] Bates K A, Rodger J. Repetitive transcranial magnetic stimulation for stroke rehabilitation-potential therapy or misplaced hope?[J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2015,33(4):557—569..
- [41] Rizzo V, Terranova C, Crupi D. Increased transcranial direct current stimulation after effects during concurrent peripheral electrical nerve stimulation[J]. *Brain Stimulation*, 2014, 7(1): 113—121.
- [42] Bates K A, Rodger J. Repetitive transcranial magnetic stimulation for stroke rehabilitation-potential therapy or misplaced hope?[J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2015,33(4):557—569.
- [43] Nitsche MA, Kuo MF, Karrasch R, et al. Serotonin affects transcranial direct current-induced neuroplasticity in humans[J]. *Biol Psychiatry*, 2009, 66: 503—508.
- [44] Nitsche MA, Lampe C, Antal A, et al. Dopaminergic modulation of long-lasting direct current-induced cortical excitability changes in the human motor cortex[J]. *Eur J Neurosci*, 2006, 23: 1651—1657.
- [45] Fregni F, Thome-Souza S, Nitsche MA, et al. A controlled clinical trial of cathodal DC polarization in patients with refractory epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2006, 47: 335—342.
- [46] Sharma M, Naik V, Deogaonkar M. Emerging applications of deep brain stimulation[J]. *J Neurosurg Sci*, 2016, 60 (2): 242-255.
- [47] Yamamoto T, Katayama Y, Obuchi T, et al. Deep brain stimulation and spinal cord stimulation for vegetative state and minimally conscious state[J]. *World Neurosurg*, 2013, 80(3-4): S30. e1—S30.e9.
- [48] Schiff ND. Central thalamic deep brain stimulation for support of forebrain arousal regulation in the minimally conscious state[J]. *Handb Clin Neurol*, 2013, 116: 295—306.
- [49] Nachkebia N, Maglakelidze N, Chijavadze E, et al. Hypothalamic orexine system accelerates regulation of sleep homeostasis and sleep-wakefulness cycle recovery from barbiturate anesthesia-induced artificial sleep[J]. *Georgian Med News*, 2015, (249): 67—73.
- [50] Crone JS, Soddu A, Holler Y, et al. Altered network properties of the fronto-parietal network and the thalamus in impaired consciousness[J]. *Neuroimage Clin*, 2014, 4: 240—248.
- [51] Yamamoto T, Watanabe M, Obuchi T, et al. Spinal cord stimulation for vegetative state and minimally conscious state: changes in consciousness level and motor function[J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2017, 124: 37—42.
- [52] Visocchi M, Tartaglione T, Romani R, et al. Spinal cord stimulation prevents the effects of combined experimental ischemic and traumatic brain injury. An MR study[J]. *Stereotact Funct Neurosurg*, 2001, 76(3-4): 276—281.
- [53] Salanova V, Witt T, Worth R, et al. Long-term efficacy and safety of thalamic stimulation for drug-resistant partial epilepsy[J]. *Neurology*, 2015, 84: 1017—1025.
- [54] Yu Y, Yang Y, Wang L, et al. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation in disorders of consciousness monitored by fMRI: the First case report[J]. *Brain Stimulation*, 2017, 10(2): 328—330.