

经颅磁刺激合并脑电图在评估意识水平中的应用*

吴佼佼¹ 杜巨豹¹ 张 晔¹ 宋为群^{1,2}

随着交通事故、心脑血管疾病等意外事件的逐年增多,以及重症医学的快速发展,存活的严重脑损伤患者不断增多,致使意识障碍(disorders of consciousness, DOC)患者的数量不断增加。常见的意识障碍类型主要包括昏迷(coma),植物状态(vegetative state, VS)即无反应觉醒综合征(unresponsive wakefulness syndrome, UWS)和最小意识状态(minimally conscious state, MCS)。VS/UWS和MCS病程时间很长,维持此类患者生存的支持治疗及日常护理的费用非常昂贵,给社会及患者家庭带来沉重的负担,并引发一系列伦理、法律等问题^[1]。过去,对于意识障碍患者的诊断误诊率很高^[2]。目前应用较多的评估方法主要是量表评估法,如改良昏迷恢复量表(coma recovery scale-revised, CRS-R)等,主观性较高,会造成一定程度的误诊率^[3]。影像学方法和电生理学方法如:功能性磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)、正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography-computed tomography, PET-CT)^[4]和脑电图(electroencephalogram, EEG)^[5]、事件相关电位(event related potential, ERPs)^[6-7]等,通过观察相关脑区的葡萄糖代谢及血液动力的改变,或分析大脑在静息状态下或接受某一特殊刺激后皮质的电活动,观察患者存活的脑区及皮质的活动性,从而评估患者的意识水平、预测患者的愈后^[8]。但由于前者花费较高,后者的空间分辨率较低,故仍需寻找一种更加便捷、客观、敏感、个体化的评价方法来评估患者的意识水平及其变化。

经颅磁刺激合并脑电图(transcranial magnetic stimulation combined with electroencephalography, TMS-EEG)是近几年来一种新兴的评估手段,具有较高的时间分辨率和空间分辨率,且个体化强,操作时受外界因素影响少。本文将从意识障碍的机制、TMS-EEG的原理、应用,以及TMS-EEG的安全性和展望简述该技术。

1 意识障碍的机制

近几年来,虽然已有大量研究探讨意识障碍的发生机制,其特定的神经基础尚未明确^[9]。Giacino等^[10]指出,意识

障碍可以由各种局灶或广泛的损伤引起,但确切的分型也尚不清楚。Marttunen等^[11-12]提出默认模式网络和注意网络的相互作用参与活动反应协调的变化和意识水平的维持。最近的很多研究集中在神经生物学基础,开始探讨孤立几个核心的脑干、基底节和下丘脑系统在整个皮质丘脑系统中,有关不同层次的觉醒的神经元活动模式的变化^[13]。目前,更多的学者认为意识障碍的基本机制可以归结为大脑皮质、丘脑、纹状体神经元在其网络环路中的兴奋调节^[10]。丘脑中央神经元向大脑皮质和纹状体的传递过程受阻,使得纹状体中间型多棘神经元(medium spiny neurons, MsNs)对内侧苍白球(globus pallidus interna, GPi)的抑制减弱,加强了苍白球对丘脑的抑制,继而减弱丘脑对皮质的兴奋作用,从而导致意识障碍。只有严重的缺血缺氧性损伤才会出现大脑完全的或近乎完全的功能丧失,大部分意识障碍是由于皮质丘脑系统的链接部分损伤,造成大脑皮质活动性的降低所引起的。

虽然目前对于意识障碍相关的研究很多,但由于其病因多样,损伤部位及其意识水平的不确定,仍没有一个公认的说法明确地指出意识障碍的发生及意识水平的发展。意识障碍的鉴别和治疗,以及愈后预测,仍是学术界的一大难题。

2 TMS-EEG的机制

TMS-EEG即大脑在接受经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)的同时,记录大脑的脑电图(electroencephalography, EEG),是一种可以评价皮质有效连接和意识状态的新手段^[14]。通过无创的方式探索大脑的兴奋性,以及不同脑区、不同时段的功能连接和瞬时状态,不需要患者的主动参与和语言交流。TMS可以扰乱大脑皮质和网络震荡,并且可以通过皮质网络的功能连接扩散到其他部位,如皮质—皮质,皮质—丘脑网络。通过脑电图实时记录的不同功能区域大脑震荡兴奋性的改变,TMS-EEG还可以用来探索这些功能性的链接^[15]。TMS诱发的电流可以使细胞膜去极化,使电压特异性离子通道被打开,发起动作电位。随后突触的激活直接反映在脑电图上,即记录了在相应导联所在

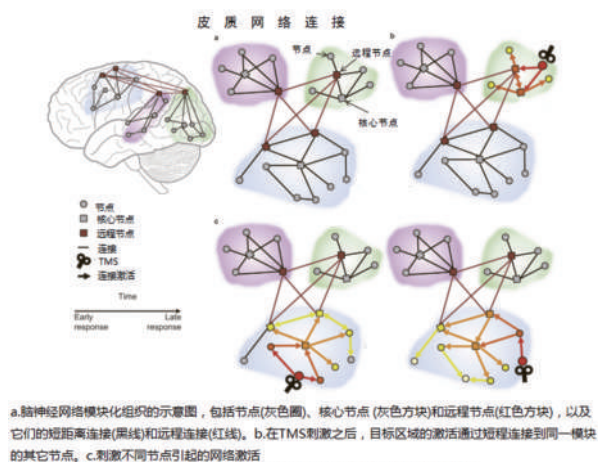
DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2019.08.023

*基金项目:国家自然科学基金项目(81371194,81873723)

1 首都医科大学宣武医院,北京,100053; 2 通讯作者
作者简介:吴佼佼,女,硕士研究生; 收稿日期:2017-09-06

的区域突触后电流分布的线性投影。如果考虑头部的电导率结构,脑电信号可以用来定位和量化这些突触电流分布,并推断局部神经系统兴奋性和区域与区域之间的功能连通性^[16-17]。图1为根据TMS-EEG结果显示的静息状态下局部脑区兴奋性的传递模式图^[18]。

图1 静息状态下局部脑区兴奋性的传递模式图^[18]



自20世纪80年代以来TMS技术即开始广泛应用于神经和心理学研究领域^[19]。1985年Baker首次利用TMS刺激M1区引起的运动诱发电位(motor evoked potentials, MEPs)评估皮质兴奋,但是不能测定M1区以外的皮质反应^[20]。1989年Cracco等人第一次将TMS与EEG结合在一起,成功地记录到TMS诱发的刺激点的对侧大脑半球皮质的反应,从此,该技术便运用到了神经生理学方面,探索大脑网络连接及变化^[21]。近几年来,有证据表明大脑网络动力学的改变是各种神经精神疾病潜在症状的发生机制。将TMS与EEG合并,便可以探索大脑区域功能连接的模式,以及功能或行为与特定大脑区域的因果联系。TMS诱发的电位即称为TMS诱发电位(TMS-evoked potentials, TEPs),当单脉冲的TMS作用于运动皮质或非运动皮质时,TEPs会在特定的潜伏期出现正向或负向的波,反映当时大脑皮质的兴奋性^[22]。通过分析全脑的TEPs计算出平均电场强度(global mean field power, GMFP)即可获得整个大脑的平均电活动状态。TMS-EEG在评价整个大脑皮质兴奋性及其合理的空间和良好的时间分辨率上提供了新的可靠的依据。

3 TMS-EEG的应用

有研究显示,TMS-EEG的结果与大脑当时所处的状态密切相关,在不同的意识水平、行为状态和脑瞬时状态下,TMS所诱发的TEPs是有所不同的。另外,药物干预、物理训练、认知训练、神经刺激都会由于改变了大脑的状态,从而

改变TEPs结果^[23]。Simone等人利用TMS-EEG研究正常人不同状态(清醒、非快速动眼睡眠、快速动眼睡眠、麻醉状态)和脑损伤患者(VS/UMS, MCS)的意识水平,发现清醒的时候,TMS诱发出一个顺序、低振幅、高频的波,且在同侧半球远隔脑区和胼胝体连接区均有复杂的波形出现,而非快速动眼睡眠状态时,TMS诱发出低频波,且无法传播到相连脑区,并且消散较快。在麻醉状态时,TEPs同样呈现一种大而局限的波。而快速动眼睡眠时期,TEPs又恢复到与清醒时相似的状态。这在意识障碍患者中出现了相似的现象,即随着意识水平的恢复(VS/UWS到MCS)TEPs的波形越来越复杂,TMS引起的兴奋性传播就越广泛^[24-25]。由此可见,TMS-EEG技术可以记录到脑皮质本身对磁刺激的瞬时反应,及其与远隔区域的联系情况,与肌电或行为认知观察相比,因果关系更为明确、直接。并且可随着受试者皮质兴奋性的即时变化而变化,具有高时空分辨率的特点。

3.1 评估意识状态

目前,不少研究利用TMS-EEG作为一个被动的电生理手段,通过刺激运动皮质区域或非运动皮质区域,记录TEPs,并通过分析全脑的TEPs计算出GMFP^[26],获得整个大脑的平均电活动状态,从而评估大脑皮质兴奋性,并逐渐应用到意识障碍患者当中。

TEPs既可以记录某一局部脑区的脑电信号,也可以记录刺激位点的脑电信号,同时还可以记录距刺激位点更遥远的皮质区域电活动的改变。Ragazzoni等^[27]用TMS-EEG通过刺激患者(8位VS/UWS, 5位MCS)损伤较小半球的M1区,记录EEG变化,分析TEPs显示出的大脑内部和两半球间的连接模式,从而区分VS/UWS和MCS患者的意识水平。结果显示在MCS患者中,可以看到刺激区域的局部活动及更远区域(相关联皮质区域)的活动。相反,在VS/UWS患者中,TMS诱发的兴奋性仅局限在受刺激区域,刺激区域的对侧半球无明显兴奋性改变,表明VS/UWS患者半球间及脑区间的联系受到严重破坏。因此他提出,对侧TEPs的缺失有效地区分了VS/UWS和MCS状态。Gosseries^[28]利用TMS-EEG研究3例意识障碍患者(P1:缺血缺氧脑病, P2:左侧大脑半球损伤, P3:局灶性脑梗死)的TEPs变化,刺激点分别选择在双侧前额、颞叶和枕叶。结果显示, P1在刺激点区及刺激点远隔区域均没有出现显著的EEG波幅改变, P2仅在TMS刺激右侧大脑半球特定区域(前额、颞叶、枕叶)时出现明显的EEG波幅改变,而TMS诱发出的EEG与深睡眠及麻醉状态的EEG相似, P3只有在TMS刺激残存的皮质区域时会引起TEPs, GMFP数值也仅在刺激保留尚完好的皮质是大于零,而当TMS刺激损伤部位时, GMFP等于零。结果表明, TMS-EEG只会刺激大脑功能和结构保留区域时会出现脑电图反应,直接证明,它纯粹地反映由受刺激区引起的皮质

兴奋性,而不受肌肉活动、听觉/躯体感觉皮质活动的影响,但这一结论只是在仅3例被试的情况下提出,且均为严重脑损伤患者,仍需大量的证据来支持此观点^[29]。有研究通过比较 fMRI、ERP、定量脑电图(quantitative electroencephalogram, qEEG)、TMS-EEG、氟脱氧葡萄糖-正电子体层扫描(fluorodeoxyglucose-positron scanning, FDG-PET)几种方法鉴别持续植物状态和最小意识状态得出,TMS-EEG对于区分两者的敏感性相较于其他几种是较高的^[30]。Casali^[31]的研究团队从TMS-EEG分析中提出了一项关于脑电复杂度的指标——扰动复杂指数(perturbational complexity index, PCI)。与意识的理论基础相一致,PCI可以计算出皮质对于TMS直接干扰的综合反应。该指标通过对TMS-EEG产生的脑电数据进行复杂度的演算,计算出TMS触发的皮质激活的Lempel-Ziv复杂性,得到结果为单一数值指标(0—1),为意识障碍的评估提供了个体化的量化标准。他通过比较52例健康受试者不同意识水平(清醒、做梦、快速动眼睡眠时期、不同程度的镇静状态),以及20例脑损伤患者的PCI数值得出,VS/UWS的PCI数值落在0.19—0.31范围内,MCS的PCI数值落在0.32—0.49范围内。Sarasso等^[24]也得出相似的结论,认为PCI提供了一个完全数据驱动的程度,用客观数值区分清醒、闭锁综合征、植物状态/无反应觉醒综合征、最小意识状态、脱离最小意识状态、非快速动眼睡眠、麻醉状态等。并且仅与患者的意识水平有关,与刺激的部位无关,可以反复测量同一被试的PCI从而推断其意识水平的变化。

另外,Bortoletto指出,TMS-EEG提供了一个对大脑不同区域有效连接的独特见解,从而揭示区域之间相互作用的因果,以及如何用一个区域兴奋性的激活解释另一个区域兴奋性的激活。他指出,EEG以ms为单位的时间分辨率为研究脑网络链接提供了两大重要的优势:①由TMS引起的具有时序模式的信息有助于定义脑区域联系的因果关系。比如说,我们可以假设如果区域A在区域B之前处于活跃状态,那么区域A可能通过两区域间兴奋(或抑制)链接来增强(或减低)区域B的兴奋性。②它有助于研究区域间相互联系的时间演化,并且可以展现出任务执行时的连接模式,突出短时间窗的信息交换。这也许可以更好地研究意识障碍发生及病情演变的机制,评估患者意识水平。然仍需大量的研究和技术支持将其应用于临床。

3.2 评估皮质兴奋性改变

对于意识障碍的治疗大致可包括传统康复治疗、药物治疗、侵入性脑刺激治疗和非侵入性脑刺激治疗。TMS和经颅直流电刺激(transcranial direct-current stimulation, tDCS)是目前新兴的治疗意识障碍的非侵入性治疗手段,通过改变皮质兴奋性和神经元可塑性来调节患者意识水平^[32—34]。虽然这些技术已广泛应用到各项研究和治疗,但其病理生理学

机制,治疗效果及各项参数的设定,仍不是很清楚,这同样需要新型的技术来评估其疗效^[35]。相较于功能影像学(PET-CT、fMRI),TMS-EEG精确到毫秒的高时间分辨率和即时的脑功能评估,更有利于捕捉到大脑皮质兴奋性短时间的变化。

由单个脉冲TMS诱导电生理反应的波形可以显示出TEPs的地形表征,提供直接测量大脑活动的方法^[36]。TEPs振幅的改变代表着非侵入性脑刺激对皮质兴奋性调节的结果(rTMS或tDCS)。然而,相关的以意识障碍患者为被试的研究仍然较少,需要更多大样本,严谨的研究来支持这一技术。

Romero Lauro LJ等^[37]选取14例正常志愿者(22—38岁,右利手),对每例受试者都进行3次TMS-EEG的评估(tDCS刺激前,tDCS刺激的同时,tDCS刺激后15min),tDCS位点为右侧后顶叶皮层(posterior pariet cortex, PPC)区,TMS刺激位点为左侧PPC区(P1与CP1电极之间),TEPs在TMS刺激后2ms开始记录。其结果显示:在整体水平,相较于刺激前,tDCS刺激时和刺激后的GMFP在0—100ms的时间窗内均有明显的提高。在局部水平,在TEPs的0—50ms时间窗时,左顶、左额较右顶的局部电场强度(local mean field amplitude, LMFP)的变化大,在100—150ms,右颞较右顶及左颞的LMFP变化大,由此可见,TMS可以探索出目标区域的皮质兴奋性变化是如何被tDCS调制的。TMS结合EEG可以通过TEPs来追踪任何皮质区域的这些变化,这被认为是评估大脑激活状态的可靠措施。Bai等^[38]利用10Hz rTMS刺激1例右侧基底节脑出血的47岁女性患者,通过CRS-R诊断为MCS。刺激部位为左侧前额叶脊外侧(DLP-FC)区域,连续刺激20d。第一次刺激后,在CRS-R评分没有明显变化,但TEP,PCI和GMFP都出现了明显的变化。刺激20天后,CRS-R,PCI,GMFP均发生了明显的改变,说明在治疗介入的早期,TMS-EEG相较于行为学评估方法,对皮质兴奋性的轻微变化更加敏感,更能较早地评价出患者对于治疗的反应。另外,他也利用TMS-EEG评估了tDCS单次刺激意识障碍患者后皮质兴奋性的改变^[39],可以看到MCS、VS患者在刺激前后不同时间段的GMFP均可见明显变化,同时可以观察到不同脑区、不同时间窗刺激前后兴奋性的变化。再次证明,TMS-EEG对于患者治疗前后皮质兴奋性的改善有很高的敏感性。这在健康受试者人群的试验中也有所体现,不少研究利用TMS-EEG研究健康人在接受TMS或tDCS后大脑皮质的改变,也可以看到明显的相关区域TEPs的改变^[40],但仍需要更大样本量的试验来完善数据,调整评价手段及方法。

4 安全性与不良反应

TMS产生脉冲磁场作用于中枢神经系统,改变皮质神

经细胞的膜电位,使之产生感应电流,影响脑内代谢和神经电活动,从而引起一系列生理生化反应。高频rTMS可以提高大脑的兴奋性,而低频rTMS可以抑制大脑的兴奋性,并产生一定的长时程效应^[41]。而TMS-EEG技术大多应用单脉冲TMS结合脑电图作为评估手段,并不会由于它的刺激而大幅度改变皮质的兴奋性,故安全性较好,目前尚没有文献报道由于TMS-EEG而引起的不良反应。但由于它本身的特性,仍不推荐将其应用在具有深部脑刺激系统或脑室腹腔分流泵的患者身上,以免它所产生的磁场影响深部脑刺激系统及分流泵的正常运行。另外,颅内金属物(颅骨修补、弹簧夹)的患者也不推荐使用TMS-EEG,以免金属物产热,对患者大脑造成影响。

5 展望

TMS-EEG可以利用客观的量化数据(PCI、GMFP)来计算皮质的兴奋性从而评估患者意识水平的技术。但目前应用的并不广泛,主要原因在于目前针对TMS-EEG的研究仍较少,且样本数均不大,缺乏随机对照双盲试验的证据,故其有效性仍有待考证。其次,虽然TMS刺激后大脑兴奋性的变化不受外界因素所影响,但在刺激时可能引起头皮肌肉的运动、眼动或噪音,从而造成的电极移位,在一定程度上影响脑电信号的采集^[42]。此外,脑电数据的分析需要再处理,这需要新的、数理领域的基础理论及专业的团队支持。故在今后的研究中,需要进一步扩大样本量,多学科共同合作,进行大样本的随机对照双盲试验,增加试验的可信度,为今后临床使用提供循证医学证据。

总言,TMS-EEG的出现,给医生提供了一个新的思路,通过探索大脑对TMS振荡的反应变化,对TEPs进行详细的分析,得到客观的量化结果,从而更加有效地评估大脑皮质兴奋性,鉴别患者意识水平^[43],为患者的治疗效果提供客观依据。在未来,将TMS-EEG进一步结合影像、电生理、行为学的结果综合评估患者的意识水平,也许能更好地了解患者脑损伤的程度,从而减少意识障碍患者的误诊率,提前预知患者意识水平的变化,无论对其诊断还是治疗,都会有很大的帮助。因此,作为一个新兴技术,需要投入更多的精力,进行更多更加精准严谨的研究来完善它的评估方法,更好地运用到临床。

参考文献

- [1] Lopez-Rolon, Alex Vogler, Jana Howell, et al. Severe disorders of consciousness after acquired brain injury: A single-centre long-term follow-up study [J]. *NeuroRehabilitation*, 2017, 40(4): 509—517.
- [2] Caroline Schnakers, Audrey Vanhaudenhuyse, Joseph Giacino, et al. Diagnostic accuracy of the vegetative and minimally conscious state: clinical consensus versus standardized neurobehavioral assessment [J]. *BMC Neurology*, 2009, 9(1): 1—5.
- [3] Del Giudice, Renata Blume, Christine Wislowska, et al. Can self-relevant stimuli help assessing patients with disorders of consciousness? [J]. *Consciousness and Cognition*, 2016, 44: 51—60.
- [4] 张静等, 全志永, 康晓刚. 正电子发射计算机断层成像术显像对慢性意识障碍患者的脑部网络分析[J]. *临床神经病学杂志*, 2016, (3): 194—197.
- [5] Victoria Lord, Jolanta Opacka-Juffry. Electroencephalography (EEG) measures of neural connectivity in the assessment of brain responses to salient auditory stimuli in patients with disorders of consciousness[J]. *Frontiers in Psychology*, 2016, 7:397—403.
- [6] Kondziella, Daniel Friberg, Christian K Frokjaer, et al. Preserved consciousness in vegetative and minimal conscious states: systematic review and meta-analysis [J]. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2016, 87(5): 485—492.
- [7] Zhang Ye, Li Ran, Du Jubao, et al. Coherence in P300 as a predictor for the recovery from disorders of consciousness [J]. *Neuroscience Letters*, 2017, 653: 332—336.
- [8] Golkowski, Daniel Merz, Katharina Mlynarcik, et al. Simultaneous EEG- PET- fMRI measurements in disorders of consciousness: an exploratory study on diagnosis and prognosis [J]. *Journal of Neurology*, 2017, 264(9): 1986—1995.
- [9] Ruben G.L. Real, Sandra Vesper, Helena Erlbeck, et al. Information processing in patients in vegetative and minimally conscious states [J]. *Clinical Neurophysiology*, 2016, 127(2): 1395—1402.
- [10] Joseph T. Giacino, Joseph J. Fins, Steven Laureys, et al. Disorders of consciousness after acquired brain injury: the state of the science [J]. *Nat Rev Neurol*, 2014, 10(2): 99—114.
- [11] Verónica Mäki-Marttunen, Mariana Castro, Lisandro Olmos, et al. Modulation of the default-mode network and the attentional network by self-referential processes in patients with disorder of consciousness [J]. *Neuropsychologia*, 2016, 82: 149—160.
- [12] Nicholas D. Lant, Laura E. Gonzalez-Lara, Adrian M. Owen, et al. Relationship between the anterior forebrain mesocircuit and the default mode network in the structural bases of disorders of consciousness [J]. *NeuroImage: Clinical*, 2016, 10:27—35.
- [13] Josef Parvizi, Antonio Damasio. Consciousness and the brainstem [J]. *Cognition*, 2001, 79(1): 135—160.
- [14] Josef Parvizi, Antonio Damasio. Brain connectivity in disorders of consciousness [J]. *Brain Connectivity*, 2012, 2(1): 1—10.
- [15] Nor Azila Noh. Exploring cortical plasticity and oscillatory brain dynamics via transcranial magnetic stimulation and resting-state electroencephalogram[J]. *The Malaysian Journal of Medical Sciences : MJMS*, 2016, 23(4): 5—16.
- [16] Risto J. Ilmoniemi and dubravko kicic, methodology for

- combined TMS and EEG[J]. Brain Topography, 2010, 22 (4): 233—248.
- [17] 夏小雨,杨艺,白洋,等. 经颅磁刺激联合脑电图技术在意识障碍患者意识判别中的应用[J]. 中华神经医学杂志, 2016, 15 (4): 425—428.
- [18] Marta Bortoletto, Domenica Veniero, Gregor Thut, et al. The contribution of TMS-EEG coregistration in the exploration of the human cortical connectome[J]. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 2015, 49: 114—124.
- [19] Kimiskidis V.K.. Transcranial magnetic stimulation (TMS) coupled with electroencephalography (EEG): Biomarker of the future[J]. Revue Neurologique, 2016, 172(2): 123—126.
- [20] Bonato C, Miniussi C, Rossini PM, et al. Transcranial magnetic stimulation and cortical evoked potentials: A TMS/EEG co-registration study [J]. Clinical Neurophysiology, 2006, 117(8): 1699—1707.
- [21] Faranak Farzan, Mera S Barr, Willy Wong, et al. Suppression of γ -oscillations in the dorsolateral prefrontal cortex following long interval cortical inhibition: A TMS-EEG study[J]. Neuropsychopharmacology, 2009, 34(6): 1543—1551.
- [22] Faranak Farzan, Marine Vernet, Mouhsin MD Shafi, et al. Characterizing and modulating brain circuitry through transcranial magnetic stimulation combined with electroencephalography[J]. Frontiers in Neural Circuits, 2016. 10: 1—24.
- [23] George M. Opie, Nigel C. Rogasch, Mitchell R. Goldsworthy, et al. Investigating TMS-EEG Indices of Long-Interval Intracortical Inhibition at Different Interstimulus Intervals. Brain Stimulation [J]. 2017. 10(1): 65—74.
- [24] Simone Sarasso, Mario Rosanova, Adenauer G. Casali, et al. Quantifying cortical EEG responses to TMS in (un)consciousness[J]. Clinical EEG and Neuroscience, 2014, 45(1): 40—49.
- [25] Mihkel Stamm, Jaan Aru, Renate Rutiku, et al. Occipital long-interval paired pulse TMS leads to slow wave components in NREM sleep [J]. Consciousness and Cognition, 2015, 35: 78—87.
- [26] Federica Giambattistelli, Leo Tomasevic, Giovanni Pellegrino, et al. The spontaneous fluctuation of the excitability of a single node modulates the internodes connectivity: A TMS-EEG study [J]. Human Brain Mapping, 2014, 35(4): 1740—1749.
- [27] Aldo Ragazzoni, Cornelia Pirulli, Domenica Veniero, et al. Vegetative versus minimally conscious states: a study using TMS-EEG, sensory and event-related potentials[J]. PLoS One, 2013, 8(2): 57—69.
- [28] Olivia Gosseries, Simone Sarasso, Silvia Casarotto, et al. On the cerebral origin of EEG responses to TMS: insights from severe cortical lesions[J]. Brain Stimulation, 2015, 8 (1): 142—149.
- [29] Gosseries O, Thibaut A, Boly M, et al. Assessing consciousness in coma and related states using transcranial magnetic stimulation combined with electroencephalography [J]. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation, 2014, 33(2): 65—71.
- [30] Andreas Bender, Ralf J. Jox, Eva Grill, et al. Persistent vegetative state and minimally conscious state[J]. Dtsch Arztebl Int, 2015(112): 235—242.
- [31] Adenauer G. Casali, Olivia Gosseries, Mario Rosanova. A theoretically based index of consciousness independent of sensory processing and behavior [J]. Sci Transl Med, 2013 (5): 105—198.
- [32] Aron T. Hill, Nigel C. Rogasch, Paul B. Fitzgerald, et al. TMS-EEG: A window into the neurophysiological effects of transcranial electrical stimulation in non-motor brain regions[J]. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 2016, 64: 175—184.
- [33] Sumire Sato, Til Ole Bergmann, Michael R. Borich, opportunities for concurrent transcranial magnetic stimulation and electroencephalography to characterize cortical activity in stroke[J]. Frontiers in Human Neuroscience, 2015. 9: 1—8.
- [34] Jean-Pascal Lefaucheur. A comprehensive database of published tDCS clinical trials(2005—2016) [J]. Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology, 2016, 46(6): 319—398.
- [35] Moussa A. Chalah, Naji Riachi, Rechdi Ahdab, et al. Effects of left DLPFC versus right PPC tDCS on multiple sclerosis fatigue[J]. Journal of the Neurological Sciences, 2017, 372: 131—137.
- [36] Sung Wook Chung, Nigel C. Rogasch, Kate E. Hoy, et al. Measuring brain stimulation induced changes in cortical properties using TMS-EEG[J]. Brain Stimulation, 2015, 8(6): 1010—1020.
- [37] Leonor J. Romero Lauro, Mario Rosanova, Giulia Mattavelli, et al. TDCS increases cortical excitability: Direct evidence from TMS-EEG [J]. Cortex, 2014, 58: 99—111.
- [38] Yang Bai, Xiaoyu Xia, Jiannan Kang, et al. Evaluating the effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on disorders of consciousness by using TMS-EEG [J]. Frontiers in Neuroscience, 2016, 10: 1—7.
- [39] Yang Bai, Xiaoyu Xia, Jiannan Kang, et al. TDCS modulates cortical excitability in patients with disorders of consciousness [J]. Neuro Image: Clinical, 2017, 15: 702—709.
- [40] J. Van Doren, B. Langguth, M. Schecklmann, et al. TMS-related potentials and artifacts in combined TMS-EEG measurements: Comparison of three different TMS devices[J]. Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology, 2015, 45 (2): 159—166.
- [41] Jean-Pascal Lefaucheur, Nathalie André-Obadia, Andrea Antal, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) [J]. Clinical Neurophysiology, 2014, 125(11): 2150—2206.
- [42] Zachary H. Douglas, Brian Maniscalco, Mark Hallett, et al. Modulating conscious movement intention by noninvasive brain stimulation and the underlying neural mechanisms [J]. Journal of Neuroscience, 2015, 35(18): 7239—7255.
- [43] Soile Komssi, Seppo Kähkönen. The novelty value of the combined use of electroencephalography and transcranial magnetic stimulation for neuroscience research [J]. Brain Research Reviews, 2006, 52(1): 183—192.