3

意識障害における脳刺激療法の効果

Effects of Therapeutic Brain Stimulation on Disorders of Consciousness

小金丸聡子*

Satoko Koganemaru

Key words : 遷延性意識障害／非侵襲的脳刺激／深部脳刺激

要旨

遷延性意識障害における脳刺激療法の効果は、半世紀前の深部脳刺激の報告をはじめとし、近年では非侵襲的脳刺激の報告が増加している。非侵襲的脳刺激では、最小意識状態において、左背外側前頭前野への経頭蓋直流電流刺激の有効性が報告されており、エビデンスレベルも高い。一方、遷延性植物状態/無反応覚醒症候群においては、非侵襲的脳刺激の効果は今のところ限られている。深部脳刺激は遷延性植物状態/無反応覚醒症候群を含む意識障害において一定程度の割合で回復が認められている。脳刺激療法は、意識レベルを適切に評価したうえで、適応を見極めながら、意識障害リハビリテーション医療において進めていくべき治療法の1つと考えられる。

はじめに

意識障害患者における脳刺激の効果は刺激法によりさまざまである。意識・覚醒にかかわる神経ネットワークについて詳細はまだ明らかではないが、ネットワークの重要な領域に刺激を行うことで、意識障害患者において意識を回復させるという報告がされている(図1)¹⁾。特に、非侵襲的脳刺激に関しては、左背外側前頭前野への刺激が有効であるという報告が多い。また、一般に意識障害の予後は非外傷性より外傷性脳損傷のほうがよいとされているが²⁾、両者において改善を認める報告も出ている。

近年、左背外側前頭前野への経頭蓋直流電流刺激(transcranial direct current stimulation: tDCS)はエビデンスレベル Class II とされ、tDCS の有効性が認められている。本稿では、tDCS をはじめとしたさまざまな脳刺激法について意識障害患者における効果を概説する。

tDCS の効果

tDCS とは、頭皮上にある電極(陽極と陰極)間に2 mA 程度の微弱な直流電流を流すことで、皮質神経細胞の興奮性を変化させるものである。長期的な後効果は膜電位の変化やNMDA 受容体の効率化とされている。通常、陽極下では長期増強(long-term potentiation: LTP) 効果、陰極下では長期抑制(long-term depression: LTD) 効果が見られるとされるが、結果のバラつきは大きく、一様でないこともある。その機序については十分解明されておらず、動物実験などの基礎研究が今後必要とされている。

* 獨協医科大学医学部生理学(生体情報)講座
【連絡先】〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林880 獨協医科大学医学部生理学(生体情報)講座 小金丸聡子
E-mail: koganemarch@yahoo.co.jp
DOI: 10.2490/jjrmc.57.15

図1 意識にかかわる神経ネットワークと刺激部位 (文献1より改変)

表1 意識障害患者における tDCS の効果

	試験デザイン	n	発症後期間	介入	結果
Thibaut ら, 2014	二重盲検, クロスオーバー	55 (30 MCS, 25 UWS; 外傷性 25 名, 非外傷性 30 名)	1 週~26 年	左背外側前頭前野への tDCS (2 mA, 20 分間) およびシャム刺激 単回介入	MCS 13 名, UWS 2 名で CRS-R の改善, 有意差あり
Thibaut ら, 2017	二重盲検, クロスオーバー	16 (すべて MCS; 外傷性 11 名, 非外傷性 5 名)	5 カ月~30 年	左背外側前頭前野への tDCS (2 mA, 20 分間) およびシャム刺激 1 日 1 回, 5 日間連続	MCS 9 名で CRS-R の改善, 1 週間後も持続, 有意差あり
Estraneo ら, 2017	二重盲検, クロスオーバー	13 (6 MCS, 7 UWS; 外傷性 1 名, 非外傷性 12 名)	3 カ月~7 年	左背外側前頭前野への tDCS (2 mA, 20 分間) およびシャム刺激 1 日 1 回, 5 日間連続	MCS 3 名, UWS 2 名で CRS-R の改善 (シャム刺激後でも改善あり, 有意差なし)
Zhang ら, 2017	二重盲検, 二群割付	26 (15 MCS, 11 UWS; 外傷性 12 名, 非外傷性 14 名)	1~17.4 カ月	左背外側前頭前野への tDCS (2 mA, 20 分間) およびシャム刺激 1 日 2 回, 10 日間	CRS-R の有意な改善
Martens ら, 2018	二重盲検, クロスオーバー	27 (すべて MCS; 外傷性 12 名, 非外傷性 15 名)	10 カ月~14 年	左背外側前頭前野への tDCS (2 mA, 20 分間) およびシャム刺激 1 日 1 回, 20 日間 (4 週間) 主介護者, 家族により施行	有意差なし (刺激セッションが 80% 未満の患者を除けば有意差あり)
Huang ら, 2017	二重盲検, クロスオーバー	33 (すべて MCS; 外傷性 20 名, 非外傷性 13 名)	1~26 カ月	後部頭頂葉への tDCS (2 mA, 20 分間) およびシャム刺激 1 日 1 回, 5 日間 介入直後, 5 日後に評価	介入直後に CRS-R の有意な改善, 5 日後には有意差なし

意識障害患者における報告では, 2013 年以降に報告された無作為化比較試験 (randomized controlled trial: RCT) の 6 報告のうち, 4 報告で効果を認めている (表 1)。特に, 刺激に対する反応が

あり覚醒の徴候を認める最小意識状態 (minimally conscious state: MCS) での有効性が高い。一方, 開眼はあるも反射的運動のみで, 刺激に対する反応がない植物状態 (vegetative state: VS) ある

いは無反応覚醒症候群 (unresponsive wakefulness syndrome : UWS) では効果は明らかではない。特に、背外側前頭前野への陽極 tDCS が有効であり、意識・覚醒の神経ネットワークにおける背外側前頭前野の重要性を示唆する (図 1)。

1. 左背外側前頭前野 tDCS

tDCS 研究のうちエビデンスレベル Class II とされているのは、2014 年の Thibaut ら³⁾による研究である。彼らは、患者 55 名 (MCS 30 名, VS/UWS 25 名; 外傷性 25 名, 非外傷性 30 名, 発症後期間 1 週~26 年, 急性期から慢性期を含む) を対象とした二重盲検クロスオーバー試験を行い、背外側左前頭前野 (国際 10-20 法で F3 の位置) に 2 mA で陽極刺激 (電極サイズ 7×5 cm) およびシャム刺激を 20 分間行った (ref 電極: 右眼窩上部)。介入は 1 セッションのみであり、48 時間の間隔をあけて、tDCS およびシャム刺激介入がそれぞれ行われた。評価は Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R) にて行われた。結果、tDCS はシャム刺激に比較し、MCS 患者において有意に CRS-R を改善させた (約 2 点改善)。一方、VS/UWS 患者では、CRS-R の改善があったのは 2 名のみであった。刺激後改善した CRS-R の項目 (改善を示した患者数) は、再現性のある従命 (4 名)、追視 (5 名)、発声 (3 名)、物体操作 (3 名) などであった。単回介入にもかかわらず、効果を示しているのは興味深い。

その後、同じ著者らによって、複数回の長期介入の結果も報告された⁴⁾。16 名の慢性期 MCS 患者 (外傷性 11 名, 非外傷性 5 名, 発症後 5 カ月~30 年) に二重盲検クロスオーバー試験で同様の刺激パラメータを用い、1 日 1 回、5 日間連続で tDCS を行ったところ、シャム刺激時と比較し、介入終了後 CRS-R の改善を認め、1 週間後も持続した。tDCS の効果を示したのは 16 人中 9 人であった。

しかし、急性期を含んだ前述の報告³⁾と異なり、初回の単回介入時で、tDCS が効果を示したのは 4 名であった。慢性期においては、tDCS 単回介入では不十分である可能性が示された。

また、26 名の患者 (MCS 15 名, VS/UWS 11 名; 外傷性 12 名, 非外傷性 14 名, 発症後 1~17.4 カ月) を対象にした二重盲検無作為割付試験では、同様のパラメータで tDCS 介入もしくはシャム刺激を 1 日 2 回、10 日間、計 20 セッション行った。結果、tDCS 介入後、外傷性・非外傷性にかかわらず MCS 患者においてのみ CRS-R 2~15 点の改善を認めた。同時に脳波 (electroencephalogram : EEG) 計測にて、事象関連電位 P300 の振幅増加も認めた⁵⁾。

さらに、家族・介護者により慢性期 MCS 患者 27 名 (外傷性 12 名, 非外傷性 15 名, 発症後 10 カ月~14 年) に二重盲検クロスオーバー試験にて同様のパラメータで tDCS 介入を計 20 セッション (1 日 1 回、5 日/週×4 週間) 行ったところ⁶⁾、CRS-R に関してはシャム刺激介入と有意差はなかった。しかし、セッション回数が 80% 未満の患者を除くと、tDCS 介入において CRS-R は有意に改善していた (中央値 2 点)。外傷性・非外傷性にかかわらず一定の割合の患者で改善が認められた。

2. 左背外側前頭前野 tDCS 効果と神経機序

前述の左背外側前頭前野 tDCS を施行した MCS 患者³⁾において、脳代謝と灰白質構造について検討したところ、tDCS が有効であった 8 名は、無効であった 13 名と比較して、刺激部位である左背外側前頭前野、および楔前部や視床といった意識回復に重要とされる領域において部分的に機能・構造が保たれていることがわかった⁷⁾。また、tDCS が無効であった患者と比較して、有効であった患者では、EEG 上 θ 帯域における皮質の結合性

が高いことも明らかにされた⁸⁾。さらに、別の報告では、MCS 患者における左背外側前頭前野 tDCS は、EEG 計測による前頭-頭頂コヒーレンスの増加⁹⁾、脳波-経頭蓋磁気刺激 (transcranial magnetic stimulation : TMS) 同時計測による全般的な皮質興奮性の増加をもたらした¹⁰⁾。これらの所見は、事象関連電位 P300 の振幅増加⁵⁾とも関連すると考えられる。

3. その他領域 (後部後頭葉、前頭眼窩野) への tDCS

楔前部を含む後部頭頂葉、また前頭眼窩野への tDCS の報告があるが、いずれも背外側前頭前野 tDCS より効果は劣るとされている。

33 名の MCS 患者 (外傷性 20 名, 非外傷性 13 名, 発症後 1~26 カ月) に、二重盲検クロスオーバー試験にて 2 mA, 20 分, 5 日間の後部頭頂葉 (Pz) への tDCS 陽極刺激が行われた (ref 電極: 右眼窩上部)。介入直後はシャム刺激群に比較し、tDCS 群において CRS-R の有意な改善 (CRS-R 1 点 [中央値]) が認められるも、介入 5 日後には有意差は認めなかった。tDCS 後改善したのは 6 名 (全患者の 18%) で、追視、指示への反応、自動的な運動反応、物体の操作・位置の特定といった項目に改善を認めた¹⁰⁾。著者らは、頭頂葉 tDCS より前頭前野 tDCS のほうが有効である機序として、頭頂葉 tDCS は視床-皮質結合を変化させることはできるが、前頭前野 tDCS のほうが前頭葉-線条体結合を介することで、視床の抑制を減弱させ、視床-皮質結合をより増強させることができるのではないか、と考察している¹¹⁾。

前頭眼窩野 tDCS については、二重盲検クロスオーバー試験にて、22 名の患者 (MCS 10 名, VS/UWS 12 名; 外傷性 10 名, 非外傷性 12 名, 発症後 4~33 カ月) に 1 mA, 10 分間, tDCS (5×5 cm, 眉間部を挟み Fp1 と Fp2 を同時刺激, ref 電極:

5×7cm, Cz に貼付) およびシャム刺激が行われた¹²⁾。tDCS 介入後、全患者において CRS-R の変化は認められなかった。一方、TMS による生理学的評価においては、シャム刺激と比較し tDCS 後一次運動野 (M1) の皮質内抑制、皮質内促進は MCS 患者すべてで tDCS 直後に増加し、M1 と背側運動前野および前補足運動野 (preSMA) の結合性が有意に変化した。しかし、tDCS 介入 60 分後には有意差はなかった。また、虚血性低酸素脳症による VS/UWS 患者では、tDCS 直後のみ M1 の皮質内抑制、皮質内促進、M1 preSMA 結合に有意な変化がみられた。

ただし、前頭眼窩野 tDCS の結果については、背外側前頭前野 tDCS より、電流強度が弱く、刺激時間も短いため、領域間の効果比較は難しいと思われる。

4. まとめ—MCS 患者には左背外側前頭前野 tDCS が有効である

以上より、tDCS は前頭前野への陽極刺激が、MCS 患者において、特に長期介入、十分な回数の刺激にて有効である。効果の程度としては、主に、追視、従命、物体操作で改善を認める。介護者や家族でも施行可能であるという点も興味深い。しかし、刺激後の改善がプラトーンに達しているのか、介入を継続することでさらなる改善が期待できるかは不明であり、より長期の介入についても検討が必要である。

また、リハビリテーション治療 (運動療法など) やその他効果が期待される療法 (多感覚刺激療法、音楽療法) との併用による効果についても、今後の検討が必要である。

反復経頭蓋磁気刺激 (repetitive TMS : rTMS) の効果

TMS はパルス刺激により神経細胞を脱分極・発

火させるものである。rTMSは神経可塑性を誘導し、高頻度rTMS (5~20 Hz)はLTP様効果、低頻度rTMS (1 Hz程度)はLTD様効果をもたらす。

tDCSと同様に、左背外側前頭前野への高頻度rTMSは意識障害改善に有効との報告があるが、対照群を設定しない無比較試験の報告しかなく、エビデンスレベルは高くない。一方、M1へのrTMSはRCTがなされており、その結果有効性は確認できていない。以下、それらの報告についてみていきたい。

1. 背外側前頭前野へのrTMS

背外側前頭前野刺激においては、10 Hz-rTMSの報告が主である。

オープンラベル試験 (CRS-R 評価者のみ盲検化) にて、16名の患者 (MCS [すべて MCS-] 5名, VS/UWS 11名; 外傷2名, 非外傷14名, 発症後3~35カ月) に、10 Hz, 11分間, 1日1セッション, 連続20日間, 左背外側前頭前野 (F3) へのrTMSが行われた (1トレイン・100パルス, トレイン間間隔60秒)¹³⁾。rTMS後CRS-RはMCS患者すべてで1~5点の改善, VS/UWS患者では4名に1~3点の改善が認められた。また介入後, MCS-2名はMCS+へ, VS/UWS1名はMCS-, 2名はMCS+へと診断が変更された。

同様に、オープンラベル試験にて、10名の低酸素脳症による非外傷性VS/UWS患者において右背外側前頭前野 (F4) へ10 Hz, 8分間の単回介入が行われた (1トレイン・50パルス, トレイン間間隔20秒, 計1,000パルス)¹⁴⁾。有意な臨床的改善は認められなかったが、刺激直後に3名の患者で疼痛刺激部位の特定、もしくは疼痛刺激への反応が可能になり、CRS-Rの改善 (運動項目約1点の改善) を認めた。同時に、M1皮質内促進の増強や皮質内抑制の低下を認めた。

2. rTMSの長期介入の安全性

2名の患者 (症例A: VS/UWS, 発症後6カ月, 症例B: 不詳, 発症後9年) において、長期介入の安全性について報告されている¹⁵⁾。10 Hz, 110%安静時運動閾値 (resting motor threshold: rMT) の強度で症例Aは右側, 症例Bは左側背外側前頭前野へrTMSを30セッション行った (1トレイン・2パルス, トレイン間間隔5秒, 計300トレイン)。21セッション目のrTMS施行40分後に、症例Bでは刺激側と反対側の左頭頂葉中心部から左側頭葉に広がるてんかん波を計測した。てんかん波は90秒以上持続し、自然に消失した。それまでの脳波、および本rTMSセッション施行前後、脳波上てんかん波はなかった。症例BではrTMS開始後より指示従命や発語など意識回復徴候を認め、てんかん波出現後も意識回復が持続したため、1週間以上のrTMS休止期間を設けた後、臨床症状および脳波上てんかんがないことを確認したうえで、刺激強度を2%下げ、刺激パルス数を減らして (計200トレイン)、その後の全セッションを終了した。著者らはこれについて、rTMSが直接的に引き起こす典型的なてんかんではないとしている。

rTMSの長期介入の安全性については今後も検討が必要である。

3. M1へのrTMS

RCTにて、意識障害患者においてM1へのrTMSの有効性は認められていない。しかし、脳血流増加や脳波変化など生理学的変化は報告されている。以下、簡単にそれらの報告を概説する。

二重盲検クロスオーバー試験にて20 Hz, 10分間, 連続5セッションの左M1へのrTMSが11名のVS/UWS患者 (外傷性2名, 非外傷性9名, 発症後9~85カ月) で施行された¹⁶⁾。結果、CRS-Rの有意な変化は認められなかった。別の二重盲検

クロスオーバー試験では、患者 10 名（受傷後 1～28 カ月、MCS 5 名、VS/UWS 5 名；外傷性 4 名、非外傷性 6 名）において、左 M1 へ 20 Hz、10 分間、100% rMT の強度で単回介入を行ったところ¹⁷⁾、MCS 患者のみ左中大脳動脈の血流増加が認められた。VS/UWS 患者では血流変化はなかった。CRS-R はすべての患者で変化しなかった。また、二重盲検クロスオーバー試験にて、患者 6 名（MCS 3 名、UWS 3 名；外傷性 4 名、非外傷性 2 名、発症後 1～28 カ月）に左 M1 への 20 Hz-rTMS、5 セッションを行ったところ¹⁸⁾、VS/UWS 1 名で疼痛部位の特定が可能となり（CRS-R で 2 点改善）、EEG 計測にて C3、F3 における α 、 β 帯域の相対的パワーが増大した。また、それらの変化は 1 週間後も持続した。クロスオーバー試験による、患者 10 名（MCS 4 名、UWS 6 名；外傷性 5 名、非外傷性 5 名、発症後 4～23 カ月）への左 M1 (C3) へ 5 Hz-rTMS 単回介入では、睡眠-覚醒サイクルが計測され、EEG 上、F3 と刺激部位の C3 で徐波のパワーが MCS 患者で増強した¹⁹⁾。

4. まとめ—左背外側前頭前野への高頻度 rTMS は MCS、一部の UWS 患者で有効である可能性がある

RCT がなされていないため、現時点で有効性を結論づけることは困難であるが、特に MCS において背外側前頭前野への高頻度 rTMS は有効と考えられる。しかし、少数の UWS でも改善が認められており、適応を見極めることで、UWS 患者における rTMS の有効性が確認できる可能性もある。

一方、M1 への rTMS は少数の有効例はあるも、多くの患者で臨床的改善が見込めないことから、現時点では推奨されないであろう。

新たな非侵襲的刺激法の試み—経頭蓋局所超音波刺激 (tFUS)、非侵襲的迷走神経刺激

1. tFUS の報告

経頭蓋局所超音波刺激 (transcranial focused ultrasonic stimulation : tFUS) は深部の脳領域が刺激可能な新たな非侵襲的脳刺激法である。

症例報告であるが、低強度での tFUS 介入が報告されている²⁰⁾。外傷性 MCS 患者 1 名（受傷後 19 日）において、視床中心部に、基本周波数 650 kHz の超音波パルスを低強度で、1 サイクル 30 秒間刺激、30 秒間休止として計 10 サイクル施行した。この単回介入の結果、CRS-R が介入前 15 点、介入中 13～14 点、介入後 17 点と改善した。介入直後に新たな運動や発語が認められ、介入 3 日後には従命可能となり、信頼性の高い yes/no 反応が出現し、5 日後に歩行しようとした。しかしながら、1 症例の報告であり、対照条件も設定されない本報告では、自然回復と tFUS の効果を区別することはできない。

2. 非侵襲的迷走神経刺激の報告

耳介迷走神経刺激は迷走神経耳介枝を介して脳幹を刺激すると考えられている。

症例報告ではあるが、VS/UWS 患者 1 名（非外傷性低酸素脳症発症後 50 日）に、非侵襲的経皮的耳介迷走神経刺激 (4～6 mA、20 Hz、1 回 30 分、1 日 2 回) を 4 週間行ったところ、CRS-R が 6 点から 15 点に改善し、MCS へと診断が変更された²¹⁾。

深部脳刺激 (DBS) の効果

深部脳刺激 (deep brain stimulation : DBS) については、1969 年 Hasslar が行った視床前部核、淡蒼球への深部刺激の報告が始まりである。その

後、臨床的な意識障害 (CRS-R) の改善, 脳波変化 (高周波帯域の増加, 脱同期化) が報告されている。日本での VS/UWS 患者への DBS は, 日本大学脳神経外科グループにて精力的に施行されており, 2010 年には VS/UWS 患者 21 名を対象に, 19 名で片側視床内側, 2 名で脳幹網様体刺激を施行し, 8 名 (外傷性 2 名, 非外傷性 6 名) で改善が報告されている²²⁾。2013 年以降はオープンラベル試験にて DBS の効果について複数の報告がある。以下, 近年の報告をみていきたい。

7 年間の多施設前向きオープンラベル試験の報告では, 脳画像から診断された解剖学的適応基準を満たすことのできた患者のうち 3 名 (VS/UWS 2 名, MCS 1 名) で両側視床前髄板内核群とその近傍領域に DBS を長期的に行った (1.5~4 年)。DBS を施行された 3 名すべてで CRS-R で 1~3 点の改善を認めた。しかし, 1 名は感染のため, 電極を除去しなければならなかった²³⁾。

同様に, 14 名の患者 (受傷後 2 カ月~11.5 年, MCS 4 名, VS/UWS 10 名) において, 視床網様核に深部脳刺激を行ったところ, MCS 3 名, UWS 1 名で改善を認めた。MCS 3 名は MCS からの回復, VS/UWS 1 名は従命が可能となった²⁴⁾。

おわりに

以上, 非侵襲的・侵襲的脳刺激法の効果について概説したが, エビデンスレベルが高く, 臨床でも取り組みやすいのは, MCS 患者における左背外側前頭前野への tDCS とされる。したがって, MCS 患者では本刺激法を行うことが勧められるであろう。

UWS 患者では, 限られた割合において, 背外側前頭前野への rTMS や深部脳刺激が有効である可能性がある。しかし, 背外側前頭前野 rTMS は無比較試験での報告であるため, エビデンスレベルは低いことに留意する必要がある。

tFUS, 迷走神経刺激については, 多数症例において刺激条件を統一し, 可能な限り対照群を設定したうえで RCT を実施し, その効果を検討していく必要がある。

加えて, 脳刺激療法を臨床において有効に利用していくためには, 特定のリハビリテーション課題²⁵⁾, 感覚刺激療法^{26, 27)} や音楽療法²⁸⁾ との併用における効果についても今後検討されなければならない。

謝辞

本内容の一部は JSPS 科研費 17K0145307 の助成を受けたものである。

文 献

- 1) Thibaut A, Schiff N, Giacino J, Laureys S, Gosseries O : Therapeutic interventions in patients with prolonged disorders of consciousness. *Lancet Neurol* 2019 ; **18** : 600-614
- 2) Multi-Society Task Force on PVS : Medical aspects of the persistent vegetative state (2). *N Engl J Med* 1994 ; **330** : 1572-1579
- 3) Thibaut A, Bruno MA, Ledoux D, Demertzi A, Laureys S : tDCS in patients with disorders of consciousness : sham-controlled randomized double-blind study. *Neurology* 2014 ; **82** : 1112-1118
- 4) Thibaut A, Wannez S, Donneau AF, Chatelle C, Gosseries O, Bruno MA, Laureys S : Controlled clinical trial of repeated prefrontal tDCS in patients with chronic minimally conscious state. *Brain Inj* 2017 ; **31** : 466-474
- 5) Zhang Y, Song W, Du J, Huo S, Shan G, Li R : Transcranial Direct Current Stimulation in Patients with Prolonged Disorders of Consciousness : Combined Behavioral and Event-Related Potential Evidence. *Front Neurol* 2017 ; **8** : 620
- 6) Martens G, Lejeune N, O'Brien AT, Fregni F, Martial C, Wannez S, Laureys S, Thibaut A : Randomized controlled trial of home-based 4-week tDCS in chronic minimally conscious state. *Brain Stimul* 2018 ; **11** : 982-990
- 7) Thibaut A, Di Perri C, Chatelle C, Bruno MA, Bahri MA, Wannez S, Piarulli A, Bernard C, Martial C, Heine L, Hustinx R, Laureys S : Clinical response to tDCS depends on residual brain metabolism and grey matter integrity in patients with minimally conscious state. *Brain Stimul* 2015 ; **8** : 1116-1123
- 8) Thibaut A, Chennu S, Chatelle C, Martens G, Annen J, Cassol H, Laureys S : Theta network centrality

- correlates with tDCS response in disorders of consciousness. *Brain Stimul* 2018 ; **11** : 1407-1409
- 9) Bai Y, Xia X, Wang Y, Guo Y, Yang Y, He J, Li X : Fronto-parietal coherence response to tDCS modulation in patients with disorders of consciousness. *Int J Neurosci* 2018 ; **128** : 587-594
- 10) Bai Y, Xia X, Kang J, Yang Y, He J, Li X : TDCS modulates cortical excitability in patients with disorders of consciousness. *Neuroimage Clin* 2017 ; **15** : 702-709
- 11) Huang W, Wannez S, Fregni F, Hu X, Jing S, Martens G, He M, Di H, Laureys S, Thibaut A : Repeated stimulation of the posterior parietal cortex in patients in minimally conscious state : A sham-controlled randomized clinical trial. *Brain Stimul* 2017 ; **10** : 718-720
- 12) Naro A, Calabro RS, Russo M, Leo A, Pollicino P, Quartarone A, Bramanti P : Can transcranial direct current stimulation be useful in differentiating unresponsive wakefulness syndrome from minimally conscious state patients? *Restor Neurol Neurosci* 2015 ; **33** : 159-176
- 13) Xia X, Bai Y, Zhou Y, Yang Y, Xu R, Gao X, Li X, He J : Effects of 10 Hz Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Left Dorsolateral Prefrontal Cortex in Disorders of Consciousness. *Front Neurol* 2017 ; **8** : 182
- 14) Naro A, Russo M, Leo A, et al. A Single Session of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Over the Dorsolateral Prefrontal Cortex in Patients With Unresponsive Wakefulness Syndrome : Preliminary Results. *Neurorehabil Neural Repair* 2015 ; **29** : 603-613
- 15) Pape TL, Rosenow JM, Patil V, Steiner M, Harton B, Guernon A, Herrold A, Pacheco M, Crisan E, Ashley WW Jr, Odle C, Park Y, Chawla J, Sarkar K : RTMS safety for two subjects with disordered consciousness after traumatic brain injury. *Brain Stimul* 2014 ; **7** : 620-622
- 16) Cincotta M, Giovannelli F, Chiaramonti R, Bianco G, Godone M, Battista D, Cardinali C, Borgheresi A, Sighinolfi A, D'Avanzo AM, Breschi M, Dine Y, Lino M, Zaccara G, Viggiano MP, Rossi S : No effects of 20 Hz-rTMS of the primary motor cortex in vegetative state : A randomised, sham-controlled study. *Cortex* 2015 ; **71** : 368-376
- 17) Liu P, Gao J, Pan S, Meng F, Pan G, Li J, Luo B : Effects of High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Cerebral Hemodynamics in Patients with Disorders of Consciousness : A Sham-Controlled Study. *Eur Neurol* 2016 ; **76** : 1-7
- 18) He F, Wu M, Meng F, Hu Y, Gao J, Chen Z, Bao W, Liu K, Luo B, Pan G : Effects of 20 Hz Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Disorders of Consciousness : A Resting-State Electroencephalography Study. *Neural Plast* 2018 ; **2018** : 5036184
- 19) Pisani LR, Naro A, Leo A, Aricò I, Pisani F, Silvestri R, Bramanti P, Calabrò RS : Repetitive transcranial magnetic stimulation induced slow wave activity modification : A possible role in disorder of consciousness differential diagnosis? *Conscious Cogn* 2015 ; **38** : 1-8
- 20) Monti MM, Schnakers C, Korb AS, Bystriksky A, Vespa PM : Non-Invasive Ultrasonic Thalamic Stimulation in Disorders of Consciousness after Severe Brain Injury : A First-in-Man Report. *Brain Stimul* 2016 ; **9** : 940-941
- 21) Yu YT, Yang Y, Wang LB, Fang JL, Chen YY, He JH, Rong PJ : Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation in disorders of consciousness monitored by fMRI : The first case report. *Brain Stimul* 2017 ; **10** : 328-330
- 22) Yamamoto T, Katayama Y, Kobayashi K, Oshima H, Fukaya C, Tsubokawa T : Deep brain stimulation for the treatment of vegetative state. *Eur J Neurosci* 2010 ; **32** : 1145-1151
- 23) Magrassi L, Maggioni G, Pistarini C, Di Perri C, Bastianello S, Zippo AG, Iotti GA, Biella GE, Imberti R : Results of a prospective study (CATS) on the effects of thalamic stimulation in minimally conscious and vegetative state patients. *J Neurosurg* 2016 ; **125** : 972-981
- 24) Chudy D, Deletis V, Almahariq F, Marčinković P, Škrilin J, Paradžik V : Deep brain stimulation for the early treatment of the minimally conscious state and vegetative state : experience in 14 patients. *J Neurosurg* 2018 ; **128** : 1189-1198
- 25) Krewer C, Luther M, Koenig E, Müller F : Tilt Table Therapies for Patients with Severe Disorders of Consciousness : A Randomized, Controlled Trial. *PLoS One* 2015 ; **10** : e0143180
- 26) Cheng L, Cortese D, Monti MM, Wang F, Riganello F, Arcuri F, Di H, Schnakers C : Do Sensory Stimulation Programs Have an Impact on Consciousness Recovery? *Front Neurol* 2018 ; **9** : 826
- 27) Pape TL, Rosenow JM, Steiner M, Parrish T, Guernon A, Harton B, Patil V, Bhaumik DK, McNamee S, Walker M, Froehlich K, Burrell C, Odle C, Wang X, Herrold AA, Zhao W, Reda D, Mallinson T, Conneely M, Nemeth AJ : Placebo-Controlled Trial of Familiar Auditory Sensory Training for Acute Severe Traumatic Brain Injury : A Preliminary Report. *Neurorehabil Neural Repair* 2015 ; **29** : 537-547
- 28) Raglio A, Guizzetti GB, Bolognesi M, Antonaci D, Granieri E, Baiardi P, Maggioni G, Pistarini C : Active music therapy approach in disorders of consciousness : a controlled observational case series. *J Neurol* 2014 ; **261** : 2460-2462