

经颅直流电刺激与功能性电刺激的不同时序组合对脑卒中偏瘫患者脑功能连接的即时影响*

何晓阔¹ 刘慧华² 余果¹ 雷蕾¹ 燕铁斌² 陈善佳^{1,3,4}

摘要

目的:探究功能性近红外光谱技术(functional near-infrared spectroscopy, fNIRS)动态观察经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)与功能性电刺激(functional electrical stimulation, FES)的不同时序组合治疗对脑卒中偏瘫患者初级运动皮质(primary motor cortex, M1)脑功能连接的即时影响。

方法:采用自身对照,将15例符合入选标准的脑卒中偏瘫患者,依次给予单纯tDCS治疗、单纯FES治疗、tDCS和FES同步治疗、先tDCS后FES时序治疗,每种干预各1次,洗脱期为2天。干预前后进行fNIRS检测,静息态脑功能连接(resting state functional connectivity, RSFC)采用相关分析和基于图论的复杂网络分析。利用NIRS-SPM工具包计算不同干预下氧合血红蛋白的脑激活图。

结果:发现单纯FES治疗、tDCS+FES同步治疗、tDCS_FES时序治疗下激活脑区显著于单纯tDCS治疗($P=0.023$),而tDCS_FES时序治疗下脑区激活显著于单纯FES治疗和tDCS+FES同步治疗组($P<0.05$)。相关分析发现不同治疗方法下运动区相关皮质FC均较干预前增多,依次为tDCS_FES时序治疗、单纯FES治疗、FES+tDCS同步治疗、单纯tDCS治疗。图论分析显示单纯tDCS或FES治疗在局部/全局网络效率、小世界方面程度相似,tDCS+FES同步治疗可一定程度改善脑区连接效率优于单纯电刺激治疗,tDCS_FES时序治疗在改善脑区域连接效率方面最明显。

结论:tDCS或FES的单纯或联合治疗均能不同程度增强患者的脑功能连接和效率,提高患者的运动皮质兴奋性,但建议临床多采用tDCS_FES时序治疗,有助于促进运动区脑神经功能连接。

关键词 经颅直流电刺激;功能性电刺激;近红外脑功能成像;脑卒中;下肢运动功能

中图分类号:R493,R743.3 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-1242(2021)-10-1213-07

Short-term effects of different time sequences of transcranial direct current stimulation and functional electrical stimulation therapy on brain functional connectivity in hemiplegic patients/HE Xiaokuo, LIU Huihua, YU Guo, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2021, 36(10): 1213—1219

Abstract

Objective: By using functional near infrared spectroscopy (fNIRS), we investigate the short-term effects of different time sequences of transcranial direct current stimulation (tDCS) and functional electrical stimulation (FES) on functional connectivity of the primary motor cortex (M1) in post-stroke patients with hemiplegia.

Method: In a self-controlled study, 15 stroke survivors who met the inclusion criteria were successively treated with tDCS alone, FES alone, simultaneous treatment with tDCS and FES(tDCS+FES), and sequential treatment with tDCS followed by FES(tDCS_FES). Each intervention was performed once and with 2 days washout period. The fNIRS was measured before and after intervention. Resting state functional connectivity (RSFC) was analyzed by Pearson correlation analysis and complex network analysis was based on Graph Theoretical Network Analysis. NIRS-SPM provided activation maps of oxyhemoglobin (HbO₂) between different intervention methods.

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2021.10.004

*基金项目:厦门市科技计划项目(2020D025;3502Z20199100)

1 厦门市第五医院康复医学科,福建省厦门市,361100; 2 中山大学孙逸仙纪念医院康复医学科; 3 厦门大学附属第一医院; 4 通讯作者
第一作者简介:何晓阔,男,副教授; 收稿日期:2021-07-12

Result: It was significantly higher activation maps in FES alone, tDCS + FES simultaneous treatment and tDCS_FES sequential treatment than tDCS alone ($P=0.023$). And the activation maps in tDCS_FES sequential treatment was significantly higher than that in FES alone and tDCS+FES simultaneous treatment ($P<0.05$). Correlation analysis showed that the FCs in related motor cortex increased after different treatment methods than before, tDCS_FES sequential treatment, FES alone treatment, FES+tDCS simultaneous treatment and tDCS alone treatment, respectively. Graph theory analysis showed the local/global network efficiency and small world were similar between tDCS and FES alone. The simultaneous treatment of tDCS+FES can improve the brain connectivity efficiency to a certain extent, which was better than that of electrical stimulation alone. The sequential treatment of tDCS_FES was most obviously in improving the connectivity efficiency.

Conclusion: The single or combination treatment of tDCS and FES could enhance the brain functional connectivity and efficiency, and improve the motor cortical excitability. However, it was recommended to use tDCS_FES sequential treatment in the clinical application, which would promote the recovery of cerebral nerve function connectivity.

Author's address Dept. of Rehabilitation Medicine, Xiamen Fifth Hospital, Xiamen, 361100

Key word transcranial direct current stimulation; functional electrical stimulation; functional near infrared spectroscopy; stroke; lower limb function

功能性电刺激(functional electrical stimulation, FES)已被证实能有效提高脑卒中患者的步行能力^[1]。多通道FES治疗仪能根据正常人体行走时下肢肌群的收缩模式,通过低频脉冲电流诱发肌肉收缩,产生模拟正常的步态,纠正患者的异常步态^[2-4]。经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)是一种“极性依赖性”调节大脑皮质兴奋性的非侵入性脑刺激技术,已证实阳极连续刺激运动皮质区(primary motor cortex, M1)可引起对应皮质兴奋性效应,具有良好的临床应用价值^[5-6]。FES和tDCS是偏瘫患者步行训练的常用治疗技术,但联合应用的最佳时序尚不清楚。已有文献证实步行能力的恢复与运动皮质的功能连接状态相关^[7]。

本研究以脑卒中步行障碍患者为研究对象,通过功能性近红外光谱技术(functional near-infrared spectroscopy, fNIRS)连续监测大脑运动相关皮质氧合血红蛋白(oxyhemoglobin, HbO₂)、脱氧血红蛋白(reduced hemoglobin, HbR)的浓度变化,动态观察tDCS与FES不同时序组合治疗对脑卒中偏瘫患者的脑功能连接状态的即时影响,探讨不同治疗方法在偏瘫患者步行训练方面潜在的康复机制。

1 资料与方法

1.1 研究对象

纳入标准:①符合脑血管疾病诊断标准^[8],并经

头颅CT或MRI等影像学检查确诊;②首次左侧大脑半球卒中,右侧肢体偏瘫,右利手;③病情稳定,病程<1年;④可配合完成检查,简明智力状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE)>17分;⑤Brunnstrom下肢分期≥3期,扶持下可室内短距离步行;⑥自愿参加并签署知情同意书。

排除标准:①额顶部位颅骨缺损;②严重认知功能障碍,精神或情绪障碍等不能配合检查;③年龄>75岁;④无法配合佩戴近红外脑功能检测帽者。

纳入厦门市第五医院康复医学科2021年4月—5月住院期间的脑卒中偏瘫患者15例,其中男性患者占80%,年龄平均为(52.63±8.86)岁,发病时间(4.69±1.19)个月,Fugl-Meyer下肢运动功能评定(总分34分),患侧下肢评分为(18.75±1.83)分。本研究已通过医学伦理委员会审核批准(批号:2018-XMS-DWYY-024)。

1.2 研究方法

本研究采用自身前后对照方法,脑卒中偏瘫患者接受常规治疗,包括药物治疗、运动训练、理疗等基础上,依次给予单纯的tDCS治疗、单纯的FES治疗、tDCS+FES同步治疗、tDCS_FES时序治疗,每种干预各1次,干预之间的洗脱期为2天。在每次干预前后采用fNIRS进行脑功能检测。

干预方法:①单纯tDCS治疗:使用tDCS治疗仪(江西京新医疗科技有限公司,型号为MBM-1),采

用10-20系统定位,阳极置于M1区(右侧下肢运动皮质区),阴极置于对侧肩部。刺激时间为20min,刺激强度为1.5mA。②单纯FES治疗:采用四通道FES治疗仪(广州市凡科医疗设备有限公司,型号为P2-9632)。选取患侧下肢胫前肌、股四头肌中间和外侧头、腓肠肌、腓绳肌等4组肌肉使用自带的定位笔在肌腹收缩最明显处标记运动点,然后将4组电极片(图1)分别放置在上述肌肉。根据文献报告患者接受FES治疗的最佳时间为10min,超过15min有80%患者出现下肢疲劳,因此,本研究将FES治疗时间定为10min,波形为双相方波,频率为30Hz,脉宽为200 μ s,步行周期为5s,电流强度以患者最大耐受为限^[2]。③tDCS+FES同步治疗:患者接受tDCS治疗20min,其中同时接受tDCS和FES治疗时间为10min。④tDCS_FES时序治疗:患者先接受tDCS治疗20min,结束后接着给予FES治疗10min。

1.3 结局指标检测

所有患者在干预前后均接受fNIRS检测。在安静环境下,患者屈髋屈膝靠坐在有扶手的椅子上,全身放松。检查者给受试者佩戴光纤帽,佩戴前闭上眼睛,避免近红外光刺激眼睛;根据图2所确定的位置佩戴光纤帽并绑好固定带。整个测试过程包括静息态和任务态两部分:坐位下闭目休息6min,右侧踝背伸任务4min,按照22拍/min的节拍器提示音,第一音“滴”时勾起右脚背、足跟不离地,第二音“哒”时放松脚背、足底着地,反复重复30s,休息30s,重复4次;在测试过程中尽量避免肢体和头部晃动(图3)。

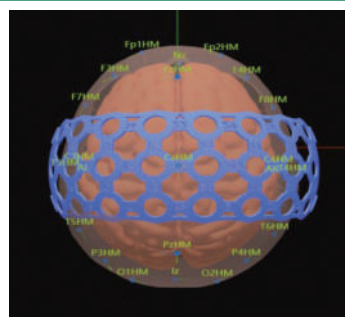
采用fNIRS设备(中国武汉资联虹康生产,型号为BS-3000,采样频率为20Hz),37通道的光纤帽由12个光源和12个探测器,间隔3cm,以3行 $\times$ 8列的长方形组成。由光源发出光线,透过头皮、头骨,光线由皮质内的氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白吸收,剩余光线再被探测器接收。通道经过区域的血红蛋白浓度变化作为反映局部神经元活动指标^[9]。

采样区域涉及前运动皮质(premotor cortex, PMC)、辅助运动皮质(supplementary motor area, SMA)、M1和感觉运动皮质(sensorimotor cortex, SMC)。按照10-20系统定位方法^[10],各脑区对应通道参照Lu CM^[11]的放置方法:SMC在左侧C1、C3、C5、CP1、CP3、CP5对应8-9-10-11-15-16,右侧C2、

图1 FES步行训练时下肢关键肌群电极片的位置



图2 光纤帽示意图



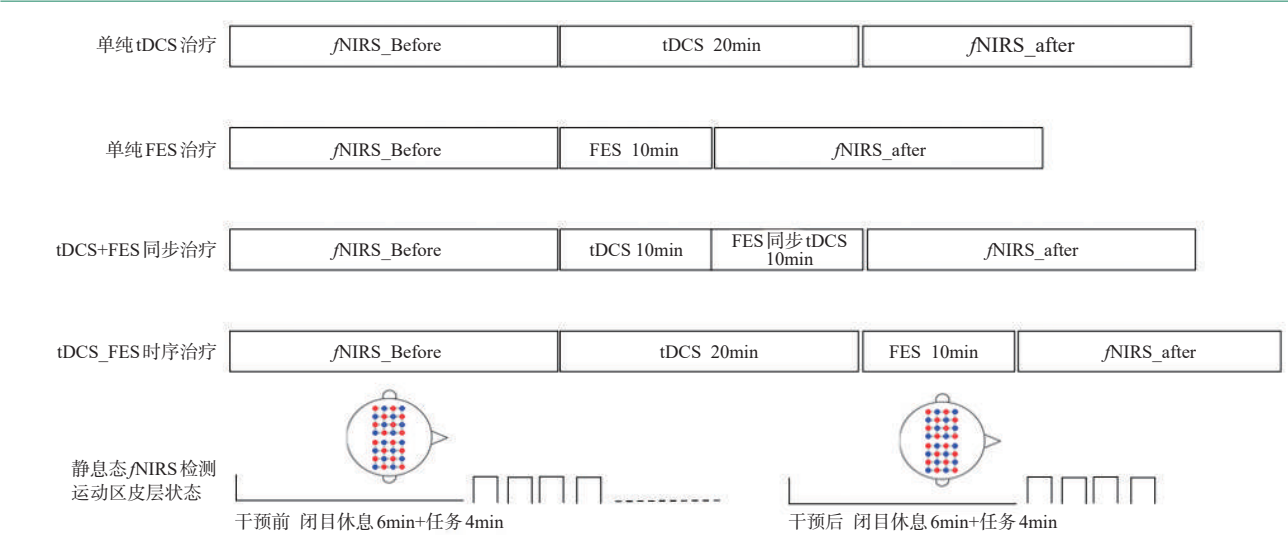
C4、C6、CP2、CP4、CP6 对应 20-21-25-26-28-29, PMC和SMA在左侧FC1、FC3对应13-14-17,右侧FC2、FC4对应23-24-27;探头帽贴合顶叶区,在CZ点对应通道18,FZ-CZ-PZ与通道22-18-19对齐,T3-CZ-T4与通道5-18-35对齐。

1.4 fNIRS数据处理及统计学分析

所有数据均用Matlab(R2013a)软件分析,采用NIRS-SPM工具包^[12]计算不同干预方法脑区氧合血红蛋白(Δ HbO₂)的激活图。具体操作步骤:①nirs格式转换为mat格式;②选择wavelet-mdl消除心跳、呼吸等噪音;③选择hrf低通滤波filter消除信号漂移及毛刺等;④选择GLM所需参数,得到的参数 β 值估计模型,采用 t 检验, $P<0.05$ 采用错误发现率(false discovery rate, FDR)多重比较,输出统计量信息(T 值)、激活区域、统计量的阈值等结果。见图4。

静息态功能网络连接(resting state functional connectivity, RSFC)采用所有测量脑区的Pearson相关分析方法,评估最初6min静息阶段信号在时域上的同步水平。采用相关分析得到连通矩阵,反映半球内和半球间的连接关系^[13]。矩阵的元素为匹配通道的相关系数,行和列表示通道数。采用图论分析

图3 治疗方案及fNIRS信号采集流程图



方法,计算节点指标,取稀疏度>20%的节点分析,衡量大脑网络组织的整体特性。采用 Graph Theoretical Network Analysis (GRETNA)工具箱分析实现^[14],包括全局效率(network efficiency)和局部效率(local efficiency),数值越高则效率高,以及小世界网络(small-world)等。

2 结果

2.1 tDCS联合FES时序干预对静息态功能连接的影响

图5分别显示脑卒中患者的功能连接(function connectivity, FC)矩阵图和相应的通道相关参数(阈值 ≥ 0.6)。结果提示:①干预前,双侧大脑半球间仅存在少量的FC(图5A);②单纯tDCS治疗后,双侧半球间运动皮质间的功能连接较干预前增强(图5B)。单纯FES治疗模拟步行训练,显示左右大脑皮质手

脚皮质代表区的功能连接增强较前明显增多,涉及运动前区、辅助运动区、感觉运动区域,而患侧下肢(右)的皮质代表区功能连接更强(图5C);而FES+tDCS同步治疗后双侧运动脑区连接区域较单纯FES治疗组减少,但FES对侧的感觉运动皮质间连接依然呈强相关($r>0.6$,图5D)。而tDCS_FES时序治疗组双侧运动前区、辅助运动区、感觉运动区域呈广泛性连接增强,但FES电刺激对侧的感觉运动皮质间连接无显著增强(图5E)。

2.2 不同干预手段下的脑功能连接效率分析

脑网络参数比较,稀疏度阈值范围(sparsity threshold)为0.1—0.8,显示患者在RS中未干预状态下局部效率、全局网络效率、小世界网络效率分别为23%、22%、57%,单纯tDCS或FES干预后,局部和全局网络效率增高分别为28%、33%、30%、34%,不同干预时序(tDCS+FES同步治疗、tDCS_FES时序治

图4 37个fNIRS通道脑区图

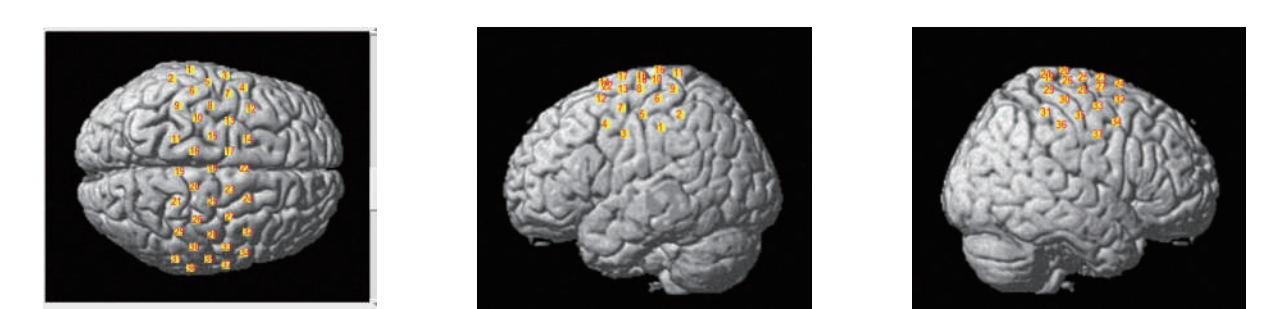
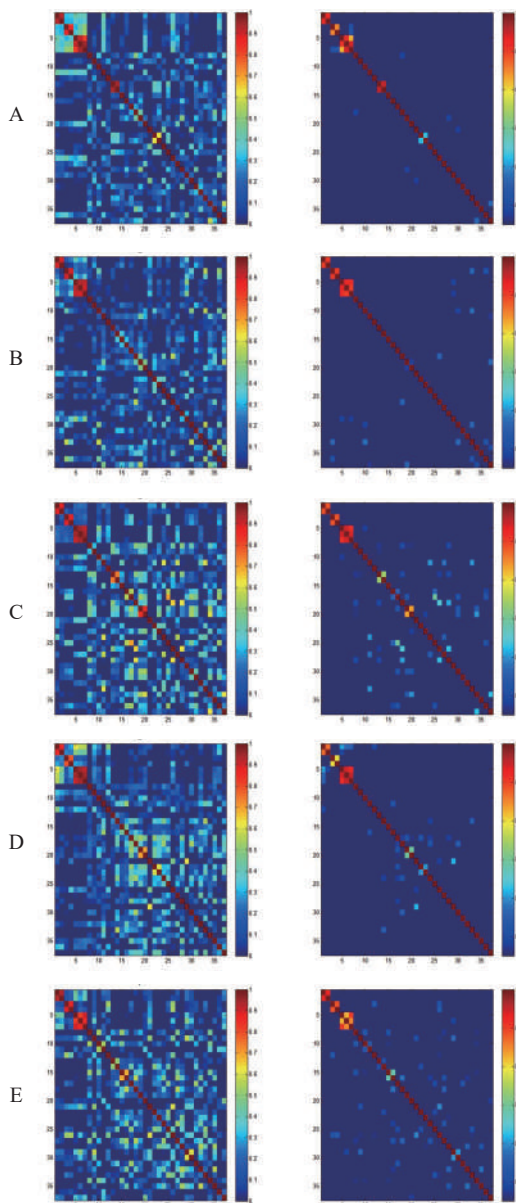


图5 脑卒中患者的静息态功能网络连接和对应的参数值 ($r \geq 0.6$)



注:(A)无干预组;(B)单纯 tDCS 治疗组;(C)单纯 FES 治疗组;(D) tDCS+FES同步治疗组;(E)tDCS_FES时序治疗组。

疗)干预后局部和全局网络效率增高为37%、38%、38%、41%。小世界属性的取值范围为0—1,患者干预前为57%,接受 tDCS_FES 达到最大值78%,患者接受20min tDCS后小世界属性为68%,10min FES为76%,FES-FES同步治疗为73%、FES_tDCS时序治疗为78%。见图6。

2.3 不同干预手段下的脑区 ΔHbO_2 激活图

不同干预后 M1 区 HbO_2 平均浓度变化,发现不同干预手段都能引起下肢对应的 SMC 区血氧显著变化。与单纯 tDCS 干预比较,另外3种干预方法引起平均 ΔHbO_2 变化的脑区更显著 ($P=0.023$),而 tDCS_FES 时序干预下步行训练所引起的平均 ΔHbO_2 变化脑区较 FES 干预和 tDCS_FES 同步干预组更加明显,后两者间无明显差异 ($P=0.375$) (图7)。

3 讨论

3.1 tDCS 或/与 FES 可提高运动皮质兴奋性

步行功能是脑卒中患者运动功能康复的重点内容,tDCS 和 FES 都属于电刺激,被临床广泛应用于脑卒中偏瘫患者的运动功能训练。本研究发现无论是单独或联合应用 tDCS 与 FES 治疗,皆会影响患侧

图6 不同干预手段间的静息态脑网络参数比较

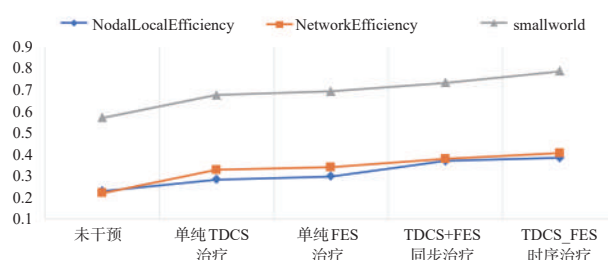
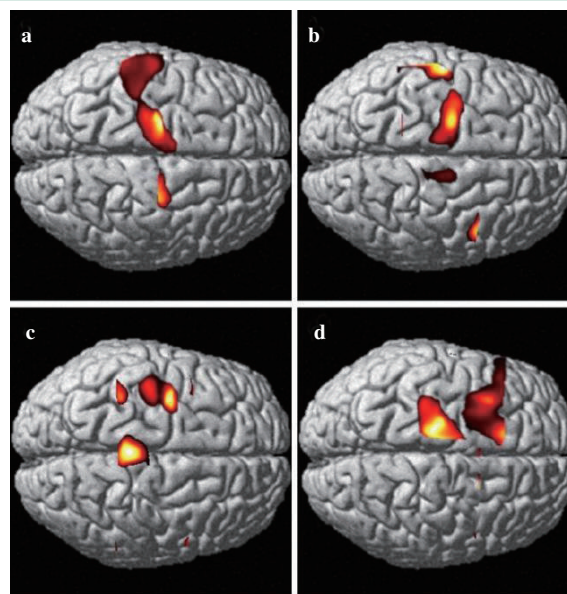


图7 所有受试者的平均 ΔHbO_2 变化对比(t-maps)



注:a为单纯 tDCS 治疗,b为单纯 FES 治疗,c为 tDCS+FES 同步治疗,d为 tDCS_FES 时序治疗

(左侧)运动区域(本组对象均为右侧半球损伤)的平均 ΔHbO_2 水平,即呈现出不同程度的运动皮质兴奋性,这与其他研究发现利用tDCS治疗运动皮质区可引起皮质兴奋性效应和增强运动学习效率^[15],以及使用FES协同下步行训练可增强下肢对应运动皮质兴奋性等结果相符^[16]。本研究进一步发现,tDCS_FES时序治疗引起平均 ΔHbO_2 的变化程度及激活面积高于其他干预方法($P=0.023$),而单纯FES治疗与tDCS+FES同步治疗的组间差异无显著性。本结果显示tDCS_FES时序治疗、tDCS+FES同步治疗较单纯tDCS治疗更能影响皮质的血氧水平,即提高运动皮质兴奋性,此与国内学者研究结果相同,其发现脑卒中偏瘫患者接受4周的tDCS同步化FES踏板训练,不仅下肢运动分数的改善程度优于单纯tDCS干预组,且大脑皮质运动阈值(cortical motor threshold, CMT)明显下降和运动诱发电位(motor evoked potential, MEP)的波幅明显升高^[17],提示同步化联合治疗更能有效提高脑卒中患者运动皮质的兴奋性,促进脑神经功能恢复及下肢功能改善。有关tDCS与FES不同时序组合的治疗国内暂未发现类似研究报告。

3.2 tDCS与FES的联用时序影响静息态脑功能连接状态

脑功能连接是指脑皮质区域间在神经生理活动上的相互关联。大脑是一个由不同脑区组成的网络,每个脑区有独立的任务和功能,功能连接(functional connection, FC)是指解剖学分离的脑区之间神经元活动模式的时间依赖性,通过脑功能连接FC实现共享信息^[18]。本研究所采用的相关分析是脑功能连接研究中最简单也是最常用的方法,是指使用相关系数来衡量区域间的功能连接性,相关系数越高表示脑区间功能连接程度越高,存在相关系数的通道越多表示存在功能连接的半球内或半球间的脑区越多^[19-20]。

本结果显示无干预状态下大脑半球间和半球内仅存在少量FC,患者接受单纯tDCS治疗后双侧半球间运动皮质间的FC较无干预时增多,单纯FES治疗显示双侧皮质肢体皮质代表区的FC较前明显增多,患侧下肢(右)的皮质代表区FC程度更强,FES+tDCS同步治疗后双侧运动脑区连接区域较单纯

FES治疗组减少,但患侧肢体对侧的感觉运动皮质间连接依然呈明显相关($r>0.6$)。而tDCS_FES时序治疗组双侧运动前区、辅助运动区、感觉运动区域FC呈广泛性增多(图5)。提示相比较未干预状态,tDCS与FES单纯或联合治疗皆可不同程度增强脑卒中偏瘫患者的大脑运动皮质间的功能连接,依据强相关脑区连接数量($r>0.6$),依次为tDCS_FES时序治疗、单纯FES治疗、FES+tDCS同步治疗、单纯tDCS治疗。说明tDCS_FES时序治疗最能促进运动相关皮质在同一时间内的信息连接。这一现象与Ghafoor U等^[13]发现针刺会影响静息状态下脑FC连通性增强相似。

3.3 tDCS与FES的联用时序影响静息态脑区连接效率

基于全脑/全测量脑区相关的图论分析方法,是以整体的角度表征脑功能网络的拓扑性质,根据血氧浓度准确定位局部激活区域,描述各脑区之间神经活动的相互关联及信息传递效率^[20],已被用于各种临床相关脑疾病的研究^[21]。

脑网络参数显示,单纯tDCS或FES治疗后在平均局部/全局网络效率、小世界方面相似,tDCS+FES同步治疗可一定程度改善脑区连接效率优于单纯tDCS或FES治疗。tDCS_FES时序治疗在改善脑区域连接效率方面最突出。Ghafoor U等^[13]发现针刺患者6周,无论是静息态还是任务态,脑功能网络参数都接近于正常组,说明该治疗方案有利于提高脑区间连接效率,提高神经可塑性,促进康复疗效。

然而,本研究由于样本量及观察时间的限制,主要关注了不同时序组合治疗对脑卒中偏瘫患者皮质兴奋性和功能连接的即时效应,而针对FES与tDCS时序治疗的长期疗效及其对运动皮质的影响,尚需更深入和大样本的研究。

综上所述,本研究发现tDCS与FES的单纯或联合治疗均能不同程度增强患者的脑功能连接和效率,提高患者的运动皮质兴奋性,主要表现为单独或联合tDCS与FES治疗皆可提高运动皮质兴奋性,tDCS_FES时序治疗无论是在增强静息态脑功能连接,还是提高平均局部效率、全局网络效率、小世界网络等连接效率方面的即时效应最明显,单纯FES治疗在改善脑功能连接方面优于tDCS+FES同步治

疗。因此,建议在临床中尽可能采用 tDCS_FES 时序治疗,有助于产生协同效应,强化中枢兴奋性,为运动训练所诱导的功能恢复提供必要的皮质脊髓束激活^[22],促进脑神经功能和下肢功能恢复。

参考文献

- [1] Howlett OA, Lannin NA, Ada L, et al. Functional electrical stimulation improves activity after stroke: a systematic review with meta-analysis[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2015, 96(5):934—943.
- [2] 李春镇, 睦明红, 于力争, 等. 基于行走模式功能性电刺激对脑卒中恢复期患者步态调控的研究[J]. 中国康复医学杂志, 2019, 34(5):562—565.
- [3] 谭志梅, 姜文文, 燕铁斌, 等. 基于正常行走模式的功能性电刺激对脑卒中恢复期患者行走功能的影响[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(29):2342—2346.
- [4] 陈丹凤, 燕铁斌, 黎冠东, 等. 多通道功能性电刺激对脑卒中患者下肢运动功能的影响[J]. 中国康复, 2013, 28(4):289—291.
- [5] Nitsche MA, Cohen LG, Wassermann EM, et al. Transcranial direct current stimulation: state of the art 2008[J]. Brain Stimul, 2008, 1(3):206—223.
- [6] Chase HW, Boudewyn MA, Carter CS, et al. Transcranial direct current stimulation: a roadmap for research, from mechanism of action to clinical implementation[J]. Mol Psychiatry, 2020, 25(2):397—407.
- [7] Miyai I, Tanabe HC, Sase I, et al. Cortical mapping of gait in humans: a near-infrared spectroscopic topography study[J]. Neuroimage, 2001, 14(5):1186—1192.
- [8] 曾进胜, 蒲传强. 我国各类主要脑血管病诊断要点演变与更新[J]. 中华神经科杂志, 2019, 52(9):681—683.
- [9] Ding Q, Lin T, Wu M, et al. Influence of iTBS on the acute neuroplastic change after BCI training[J]. Front Cell Neurosci, 2021(15):653487.
- [10] Klem GH, Lüders HO, Jasper HH, et al. The ten-twenty electrode system of the international federation. the international federation of clinical neurophysiology[J]. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl, 1999(52):3—6.
- [11] Lu CM, Zhang YJ, Biswal BB, et al. Use of fNIRS to assess resting state functional connectivity[J]. J Neurosci Methods, 2010, 186(2):242—249.
- [12] Ye JC, Tak S, Jang KE, et al. NIRS-SPM: statistical parametric mapping for near-infrared spectroscopy[J]. Neuroimage, 2009, 44(2):428—447.
- [13] Ghafoor U, Lee JH, Hong KS, et al. Effects of acupuncture therapy on MCI patients using functional near-infrared spectroscopy[J]. Front Aging Neurosci, 2019(11):237.
- [14] Wang J, Wang X, Xia M, et al. GREYNA: a graph theoretical network analysis toolbox for imaging connectomics [J]. Front Hum Neurosci, 2015(9):386.
- [15] Stagg CJ, Nitsche MA. Physiological basis of transcranial direct current stimulation[J]. Neuroscientist, 2011, 17(1):37—53.
- [16] Kido TA, Stein RB. Short-term effects of functional electrical stimulation on motor-evoked potentials in ankle flexor and extensor muscles[J]. Exp Brain Res, 2004, 159(4):491—500.
- [17] 耿姣姣, 夏燕萍, 钮晨佳, 等. 经颅直流电刺激联合功能性电刺激对脑卒中早期患者下肢运动功能的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2021, 43(4):311—315.
- [18] Friston KJ. Functional and effective connectivity: a review [J]. Brain Connect, 2011, 1(1):13—36.
- [19] Pinti P, Tachtsidis I, Hamilton A, et al. The present and future use of functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) for cognitive neuroscience[J]. Ann N Y Acad Sci, 2020, 1464(1):5—29.
- [20] 赵佳. 基于 fNIRS 的脑功能连接研究综述[J]. 北京生物医学工程, 2015, 34(6):633—638+656.
- [21] Phillips DJ, McGlaughlin A, Ruth D, et al. Graph theoretic analysis of structural connectivity across the spectrum of Alzheimer's disease: the importance of graph creation methods[J]. Neuroimage Clin, 2015(7):377—390.
- [22] Gomes-Osman J, Field-Fote EC. Improvements in hand function in adults with chronic tetraplegia following a multi-day 10-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation intervention combined with repetitive task practice[J]. J Neurol Phys Ther, 2015, 39(1):23—30.