



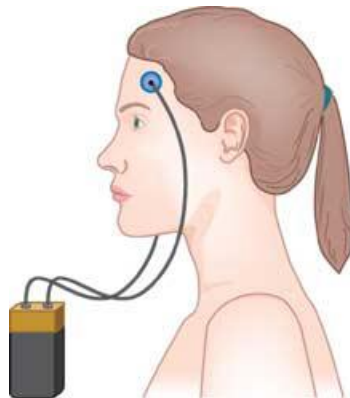
ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ
ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ
ΙΔΡΥΜΑ
ΔΥΤΙΚΗΣ ΕΛΛΑΔΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΦΥΣΙΚΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΔΙΑΚΡΑΝΙΑΚΗ ΗΛΕΚΤΡΟΔΙΕΓΕΡΣΗ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ ΜΕ ΜΗΧΑΝΗΜΑ ΣΥΝΕΧΟΥΣ ΡΕΥΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ERDHEIM CHESTER



ΣΠΟΥΔΑΣΤΕΣ:

Μακαρώνας Θανάσης Α.Μ. 1635

Φαράντος Δημήτρης Α.Μ. 1612

**Επιβλέπων Καθηγητής:
ΚΟΥΤΣΟΓΙΑΝΝΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ**

ΑΙΓΙΟ-2017

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Θέμα της παρούσας εργασίας είναι η εφαρμογή της ηλεκτροδιέγερσης στην αποκατάσταση. Ο ηλεκτρικός νευρομυϊκός ερεθισμός (HNME) αποτελεί ένα μη-επεμβατικό φυσικό μέσο, που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση επώδυνων καταστάσεων κατά την κλινική άσκηση εδώ και 35 χρόνια. Στην εποχή μας, τα προγράμματα αποκατάστασης αποτελούν χρήσιμο εργαλείο των θεραπειών για την θεραπεία νόσων και κακώσεων, που μπορεί να χρησιμοποιηθεί και για βαριάς μορφής ασθενείς, καθώς δεν χρειάζεται να συμμετέχουν ενεργά και οι ίδιοι κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Πολύ πρόσφατα η ηλεκτροδιέγερση σε περιοχές του εγκεφάλου σε ασθενείς με νευρολογικές παθήσεις ή κακώσεις έχει γνωρίσει μια ιδιαίτερη εξέλιξη με ενθαρρυντικά αλλά ασαφή ως προς την ποσοτικοποίησή τους αποτελέσματα. Στην παρούσα εργασία χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά μια φορητή συσκευή παροχής συνεχούς ρεύματος μικρής έντασης η οποία αναπτύχθηκε από συνεργάτες του Εργαστηρίου Υγειοφυσικής και Υπολογιστικής Νοημοσύνης του Τμήματος Φυσικοθεραπείας του ΤΕΙ Δυτικής Ελλάδος, με βάση τα διεθνή δεδομένα.

Πιο ειδικά και ως προς την δομή της παρουσιάζεται στα πρώτα κεφάλαια όλη η τεχνική της ηλεκτροδιέγερσης του εγκεφάλου με εφαρμογή χαμηλής έντασης ηλεκτρικού ρεύματος συνεχούς μορφής και στην συνέχεια η μελέτη περίπτωσης μιας ασθενούς, ενώ τέλος αναλύονται τα μέχρι σήμερα ευρήματα της εφαρμογής της συσκευής και της τεχνικής στη βάση της διεθνούς βιβλιογραφίας.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα θέλαμε να εκφράσουμε τις ευχαριστίες μας προς όλους εκείνους που μας βοήθησαν ή συνέβαλαν με οποιοδήποτε τρόπο στη πραγματοποίηση του παρόντος έργου.

Ευχαριστούμε αρχικά τους γονείς μας.

Ευχαριστούμε θερμά όλους τους καθηγητές στη σχολή μας.

Επίσης, οφείλουμε να ευχαριστήσουμε τον εισηγητή και καθηγητή μας κ. Κουτσογιάννη Κωσταντίνο, για την εμπιστοσύνη που μας έδειξε με την ανάθεση του θέματος αυτού και τη βοήθεια που μας παρείχε κατά τη διάρκεια της προσπάθειάς μας αυτής.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η συγκεκριμένη μελέτη έχει στόχο την παρουσίαση του μηχανήματος διακρανιακής ηλεκτροδιέγερσης συνεχούς ρεύματος-tdcs(transcranial direct current stimulation).Πιο συγκεκριμένα παρουσιάζεται τι είναι η ηλεκτροδιέγερση συνεχούς ρεύματος,τα είδη της διέγερσης αλλά και που πλεονεκτεί και μειονεκτεί σαν θεραπεία έναντι άλλων.Γίνεται η παρουσίαση εφαρμογών σε ασθενείς και υγιείς πληθυσμούς,σε συνδιασμό με την ανάλυση στοιχείων σύγχρονων ερευνών και την κριτική σκέψη του ερευνητή.Δίνοντας έτσι μια καλύτερη και πιο σφαιρική εικόνα σχετικά με το μηχάνημα διακρανιακής ηλεκτροδιέγερσης συνεχούς ρεύματος(tdcs) αλλά και τις δυνατότητές του.Επίσης παρουσιάζονται πληροφορίες σχετικά με την εφαρμογή,μέσω λεπτομερειών σχετικά με τον τρόπο εφαρμογής(μέγεθος ηλεκτροδίων,πυκνότητα ρεύματος,υλικά για εφαρμογή,χρόνος διέγερσης,παράμετροι και παράγοντες διέγερσης) αλλά και μέσω της παρουσίασης πρωτοκόλλων λειτουργίας του μηχανήματος διακρανιακής ηλεκτροδιέγερσης συνεχούς ρεύματος-tdcs.Όλα αυτά βασιζόμενα σε σύγχρονες έρευνες με ποικίλες περιπτώσεις ασθενών αλλά και μη ασθενών πληθυσμών(πχ.ύπαρξη κάποιου εθισμού χωρίς κάποιο νευρολογικό ή μυοσκελετικό πρόβλημα απαραίτητα).Στην εφαρμογή του μηχανήματος tdcs περιλαμβάνονται και πληροφορίες σχετικά με τους κανόνες ασφαλείας σε υγιείς αλλά και ασθενείς πληθυσμούς. Τέλος παρουσιάζεται ως μελέτη περίπτωσης με τα αποτελέσματα της εφαρμογής της ηλεκτροδιέγερσης συνεχούς ρεύματος σε γυναίκα -ασθενή με αφασία ηλικίας 60 ετών μετά από εγκεφαλικό. Η αξιολογή βελτίωση της ασθενούς οδηγεί προς την παραπέρα μελέτη του συστήματος ηλεκτροδιέγερσης συνεχούς ρεύματος που έχει αναπτυχθεί για τον σκοπό αυτό κυρίως σε υγιή πληθυσμό και σε στοχευμένη ομάδα νευρολογικών ασθενών.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	1
1.1 Τί είναι η ηλεκτροδιέγερση συνεχούς ρεύματος.....	2
1.2 Τύποι διέγερσης.....	4
1.3 Πλεονεκτήματα-Μειονεκτήματα.....	4
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ.....	5
2.1 Εφαρμογή σε ασθενείς πληθυσμούς.....	5
2.1.1 Ευρήματα	9
2.2 Εφαρμογή σε υγιείς πληθυσμούς.....	11
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 ΑΝΑΛΥΣΗ ΜΗΧΑΝΗΜΑΤΟΣ.....	13
3.1 Πυκνότητα ρεύματος.....	13
3.2 Παράμετροι και παράγοντες διέγερσης.....	16
3.3 Πρωτόκολλα θεραπείας.....	17
3.3.1.Αποτελέσματα διέγερσης.....	18
3.4 Χρόνος διέγερσης.....	39
3.5 Ασφάλεια.....	41
3.5.1 Ασφάλεια εφαρμογής σε υγιής πληθυσμούς.....	43
3.5.2 Ασφάλεια εφαρμογής σε ασθενείς πληθυσμούς.....	43
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ.....	45
4.1 Μέθοδος.....	47
4.2 Υλικό.....	48
4.3 Αποτελέσματα.....	50
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 ΣΥΖΗΤΗΣΗ – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	51
5.1 Συζήτηση.....	51
5.2 Συμπεράσματα.....	51
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	53

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι τεχνικές που παρουσιάζονται στη παρούσα εργασία ανήκουν σε μια κατηγορία παρεμβάσεων για την βαθιά εγκεφαλική διέγερση με έκταση από την πιο επεμβατική μέθοδο για την τόνωση και την τροποποίηση της συμπεριφοράς μέσα σε αυτά τα κυκλώματα μέχρι την πιο "αναίμακτη". Στο παρελθόν κάποιοι θα ισχυρίζονταν ότι η ηλεκτρική διέγερση του εγκεφάλου θα είναι πάντα αιματηρή, και ότι πολλοί, ίσως όλοι, αναφέρονται σε τεχνικές που απαιτούν γενική αναισθησία και η εμφύτευση μόνιμου βηματοδότη όπως η διέγερση πνευμονογαστρικού περιφερικού νεύρου (VNS). Ωστόσο, για την παιδαγωγική και nosological σκοπούς του διαχωρισμού αυτού του κεφαλαίου από την προηγούμενη, η λέξη "αναίμακτη" νοείται ένα εγκεφαλικής διέγερσης τρόπο που δεν συνεπάγεται κρανιοτομή και εμφύτευση για ένα ηλεκτρόδιο στον εγκέφαλο, έτσι, οι σημερινές "αναίμακτες" τεχνικές είτε με υφιστάμενα δεδομένα ή με πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα και κλινικές εφαρμογές, με φθίνουσα σειρά προκαλούμενες, VNS, διακρανιακή μαγνητική διέγερση (TMS), διακρανιακή διέγερση με συνεχές ρεύμα διέγερσης (tDCS). Υπάρχουν τώρα ολόκληρα περιοδικά αφιερωμένα στον τομέα της εγκεφαλικής διέγερσης (Sackeim και George, 2008), και ολόκληρο το βιβλίο αφιερώνεται σε κάθε επιμέρους τεχνικές (George και Belmaker, 2006) καθώς και σε βάθος επισκοπήσεις (Higgins και George, 2008). Ο ενδιαφερόμενος αναγνώστης μπορεί να ανατρέξει σε στοιχεία που αναφέρονται σε αυτά. Στο κεφάλαιο αυτό θα επικεντρωθούμε σε μια γρήγορη και ακριβή εισαγωγή στις αναδύμενες εφαρμογές κλινικές και ερευνητικές χρήσεις σχετικές με τα δεδομένα της διεθνούς βιβλιογραφίας που αναλυτικά παρουσιάζονται στο επόμενο κεφάλαιο.

Αρχικά πρέπει να προδιοριστεί η Διακρανιακή Ηλεκτροδιέγερση Συνεχούς Ρεύματος (tDCS) (**Transcranial direct current stimulation**)

Είναι η πιο απλή μορφή μη επεμβατικής ηλεκτροδιέγερσης του εγκεφάλου με επιφανειακά ηλεκτρόδια και την μηδενική χορήγηση φαρμάκων ή αναισθησίας. Με παρόμοιες τεχνικές ήταν εξοικειωμένοι σχεδόν αμέσως μετά την εφεύρεση της ηλεκτρικής ενέργειας ακόμη και στα τέλη του 1880. Περνώντας ένα συνεχές ρεύμα μέσω των μυών, ή του εγκεφάλου, ήταν της μόδας στην Ευρώπη να καταγράφονται τα ενδιαφέροντα και άγνωστα τότε αποτελέσματα. Για παράδειγμα Georges Duchenne de Boulogne, ταξίδεψε στο Παρίσι με μια μικρή μπαταρία και πέρασε τον ηλεκτρισμό διαμέσου οργάνων των ασθενών όπως στους μύες, εξετάζοντας τις επιπτώσεις για πολλές διαταραχές και τη χρησιμοποιεί για να κατανοήσουμε καλύτερα τις συνδέσεις στους μυς ενός περιφερικού νεύρου, ιδιαίτερα στις περιπτώσεις της μυϊκής Δυστροφίας (George, 1994). Σύντομα ξεκίνησε και η εφαρμογή

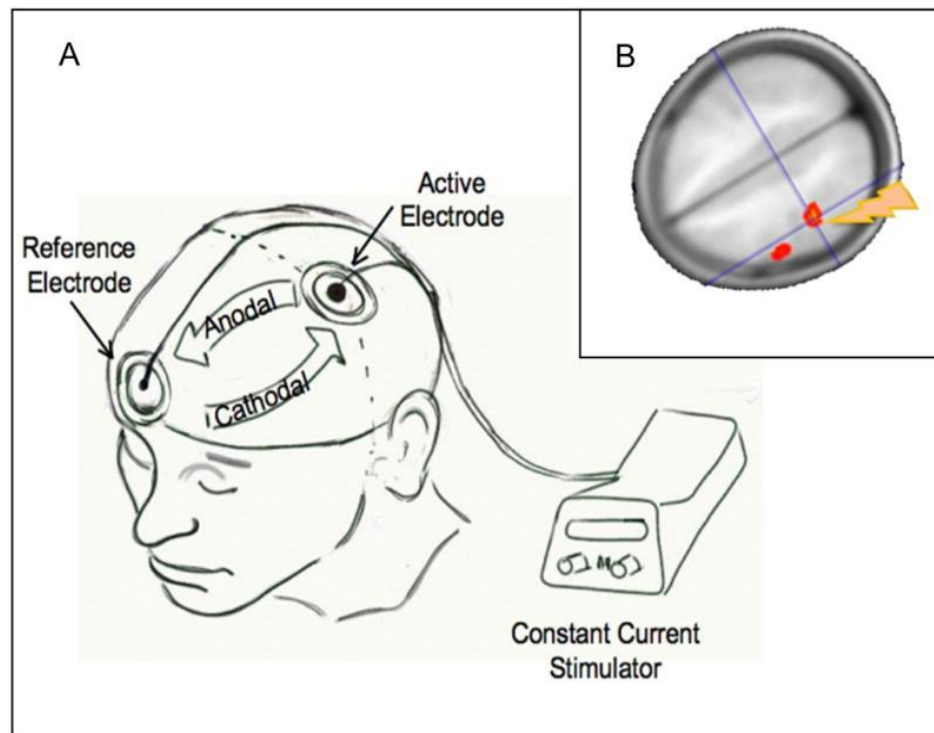
συνεχούς ρεύματος μέσω του εγκεφάλου. Λόγω της έλλειψης των πόρων, αυτό έγινε σε μεγάλο βαθμό στην αρχή του προηγούμενου αιώνα και στην συνέχεια οι προσπάθειες μειώθηκαν ως θεραπείες στην Ευρώπη και τις ΗΠΑ. Για λόγους που δεν είναι σαφείς, παρέμεινε μια περιοχή με ενεργό έρευνα tDCS μόνο στη Ρωσία κατά τη δεκαετία του 1940 μέχρι σήμερα. Ήταν η εποχή που μερικές φορές συνηθίζονταν να παρουσιάζεται ως "electrosleep θεραπεία" με τους ασθενείς να κοιμούνται κατά τη διάρκεια της για περίπου 30-min (Γκομέζ και Μιχαήλ, 1978). Το μεγαλύτερο μέρος των πειραματικών συστημάτων tDCS στη Ρωσία δεν έφτασε σε κλινικές δοκιμές, παρόλο που ήταν ευρέως ανεκτή να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του αλκοολισμού, καθώς και άλλων περιπτώσεων όπως ο πόνος, η κατάθλιψη, ή ένας συνδυασμός των προηγούμενων (Feighner et al, 1973). Ο δρ. Walter Paulus και η ομάδα του στο Göttingen, Γερμανία οδήγησαν σε πρόσφατο εξωραϊσμό της τεχνολογίας αυτής. Εκεί είναι τώρα ενεργή η έρευνα πάνω στην εφαρμογή του tDCS, με πάνω από 100 άρθρα τα τελευταία 10 χρόνια σε αξιόπιστα διεθνή περιοδικά (Paulus, 2003). Τελευταία, η tDCS έχει επηρεάσει την μόδα για BrainFit αφού μπορεί να ενισχύσει την εγκεφαλική δραστηριότητα και τη βελτίωση της μνήμης σε υγιή άτομα (Boggio et al, 2007, 2006). Αν τα αποτελέσματα αυτά μπορούν να χρησιμοποιηθούν για θεραπευτικούς σκοπούς, απομένει να καθοριστούν (George et al, 2009· Nitsche et al, 2008).

Τελικά και απλούστατα, η tDCS εφαρμόζεται περνώντας ένα ασθενές (συνήθως 1mA) συνεχούς ρεύματος μέσω του εγκεφάλου μεταξύ δύο ηλεκτροδίων. Το τρέχον ρεύμα εισέρχεται στον εγκέφαλο από την άνοδο, ταξιδεύει μέσω του ιστού, και βγαίνει από την κάθοδο. Ορισμένοι ερευνητές αναφέρονται σε αυτό είτε ως cathodal tDCS ή anodal tDCS ανάλογα με το ηλεκτρόδιο που τοποθετείται πάνω από την περιοχή που πρόκειται να τροποποιηθεί (Εικόνα 1.1). Η χρήση του tDCS είναι σχετικά εύκολη. Πολλοί ερευνητές απλά χρησιμοποιούν υγρό σφουγγάρι μαζί με τα ηλεκτρόδια, όπως ακριβώς και στις εφαρμογές τη γνωστής ηλεκτροθεραπείας στις συνεδρίες αποκατάστασης από τους Φυσιοθεραπευτές. Αυτά τα ηλεκτρόδια μπορεί να τοποθετηθούν οπουδήποτε στο κεφάλι και συγκρατούνται στη θέση τους με έναν ελαστικό στήριγμα κεφαλιού (Εικόνα 2.2).

1.1 Τί είναι η ηλεκτροδιέγερση συνεχούς ρεύματος

Στην Εικόνα 1.1 παρουσιάζεται το μηχάνημα ηλεκτροδιέγερσης συνεχούς ρεύματος το οποίο είναι μια μη επεμβατική, ανώδυνη θεραπεία διέγερσης εγκεφάλου που χρησιμοποιεί συνεχές ηλεκτρικό ρεύμα για να διεγείρει συγκεκριμένα τμήματα του εγκεφάλου. Ένα σταθερό,

χαμηλής έντασης ρεύμα μεταφέρεται μέσω δύο ηλεκτροδίων που τοποθετούνται πάνω στην κεφαλή, το οποίο διαμορφώνει τη νευρωνική δραστηριότητα.



Εικόνα 1.1 μηχανήμα ηλεκτροδιέγερσης συνεχούς ρεύματος (tDCS)

1.2 Τύποι διέγερσης

Υπάρχουν δύο τύποι διέγερσης με τη διακρανιακή ηλεκτροδιέγερση συνεχούς ρεύματος (tdcs), Ανοδικού (anodal) και καθοδικού (cathodal) είδους διέγερση. Η Ανοδικού (anodal) τύπου δρα διεγερτικά ως προς την νευρωνική δραστηριότητα ενώ η καθοδικού (cathodal) τύπου διέγερση αναστέλλει ή μειώνει την νευρωνική δραστηριότητα (Nitsche & Paulus 2000).

1.3 Πλεονεκτήματα-Μειονεκτήματα

Αν και η διακρανιακή ηλεκτροδιέγερση συνεχούς ρεύματος (tdcs) εξακολουθεί να είναι μια πειραματική μέθοδος διέγερσης του εγκεφάλου, δυνητικά έχει διάφορα πλεονεκτήματα πέρα από άλλες τεχνικές διέγερσης του εγκεφάλου. Είναι φθηνή, μη επεμβατική, ανώδυνη και ασφαλής (ειδικά με την τήρηση των πρωτοκόλλων που έχουν δημοσιευτεί αν και ακόμα το θέμα τειθεται διερεύνησης). Είναι επίσης εύκολο στη διαχείριση, και ο εξοπλισμός είναι εύκολα μεταφερόμενος.

Η πιο κοινή παρενέργεια του tdcs είναι μια μικρή φαγούρα ή τσούξιμο στο τριχωτό της κεφαλής. Η διακρανιακή ηλεκτροδιέγερση συνεχούς ρεύματος (tdcs) δεν είναι εγκεκριμένη απο τον οργανισμό τροφίμων και φαρμάκων (FDA) (εικόνα 3.2).

Έχουν γίνει εφαρμογές σε υγιή άτομα αλλά και σε ασθενείς και καταλήγουν σε θετικά αποτελέσματα για την εφαρμογή του μηχανήματος διακρανιακής ηλεκτροδιέγερσης συνεχούς ρεύματος (tdcs) στην φυσικοθεραπεία όμως το συγκεκριμένο θέμα δέχεται περαιτέρω διερεύνηση.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ

Έχουν γίνει πολλές εφαρμογές σε δείγματα ζώων και λίγες σε ανθρώπους όσον αφορά την ηλεκτροδιέγερση του φλοιού του εγκεφάλου (cortical stimulation) σε συνδιασμό με λειτουργική αποκατάσταση στις επιρρεασμένες μυικές ομάδες στην φάση της αποκατάστασης. Πιο κοντά στο αντικείμενο της φυσικοθεραπείας είναι η εφαρμογή σε ανθρώπους. Γι' αυτό και η έρευνα αφορά την εφαρμογή διακρανιακής ηλεκτροδιέγερσης συνεχούς ρεύματος (tdcs) σε ασθενείς αλλά και σε υγιείς πληθυσμούς με ανθρώπινο δείγμα. Η διακρανιακή ηλεκτροδιέγερση συνεχούς ρεύματος (tdcs) είναι ακόμη ένα κομμάτι που δέχεται διερεύνηση για αυτό και γίνεται ανάλυση του θέματος με στόχο τον σχηματισμό μιας πιο πλήρους εικόνας σχετικά με την εφαρμογή και τις δυνατότητες της διακρανιακής ηλεκτροδιέγερσης συνεχούς ρεύματος (tdcs). Καθώς και την ανάπτυξη κριτικής σκέψης γύρω από το θέμα.

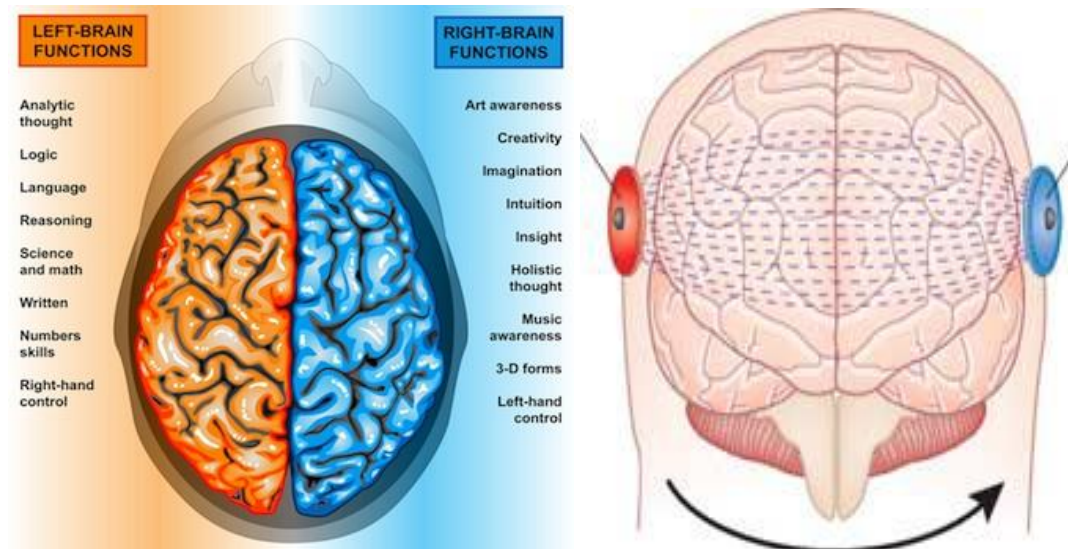
2.1 Εφαρμογή σε ασθενείς πληθυσμούς

Εφαρμογή διακρανιακής ηλεκτροδιέγερσης συνεχούς ρεύματος (tdcs) στην θεραπεία της αφασίας ασθενών που έχουν περάσει εγκεφαλικό επεισόδιο (Baker et al 2010).

Το δείγμα αποτελούνταν από 10 ασθενείς με χρόνια αφασία που είχε προκύψει μετά από εγκεφαλικό. Οι ηλικίες κυμαίνονταν από 45-81.

Τα κριτήρια για συμμετοχή στην συγκεκριμένη έρευνα ήταν:

1) Πρώτη φορά σε εγκεφαλικό στο αριστερό ημισφαίριο



Εικόνα 2.1 Λειτουργίες που ρυθμίζουν αριστερό και δεξί ημισφαίριο του εγκεφάλου και η συνήθης τοποθέτηση τωνηλεκτροδίων .[τροπ. Mark S.G & Gary Aston-Johnes 2009]

- 2) να έχουν περάσει 6 μήνες από το εγκεφαλικό επεισόδιο
- 3) ηλικία μικρότερη των 85
- 4) Δεξιόχειρες πριν το εγκεφαλικό επεισόδιο
- 5) Μητρική γλώσσα η αγγλική
- 6) Να έχουν συμμετάσχει σε προηγούμενη λειτουργική εξέταση MRI η οποία βοήθησε την συγκεκριμένη έρευνα των Baker et al.2010 να προσδιορίσουν το σημείο εφαρμογής της διέγερσης

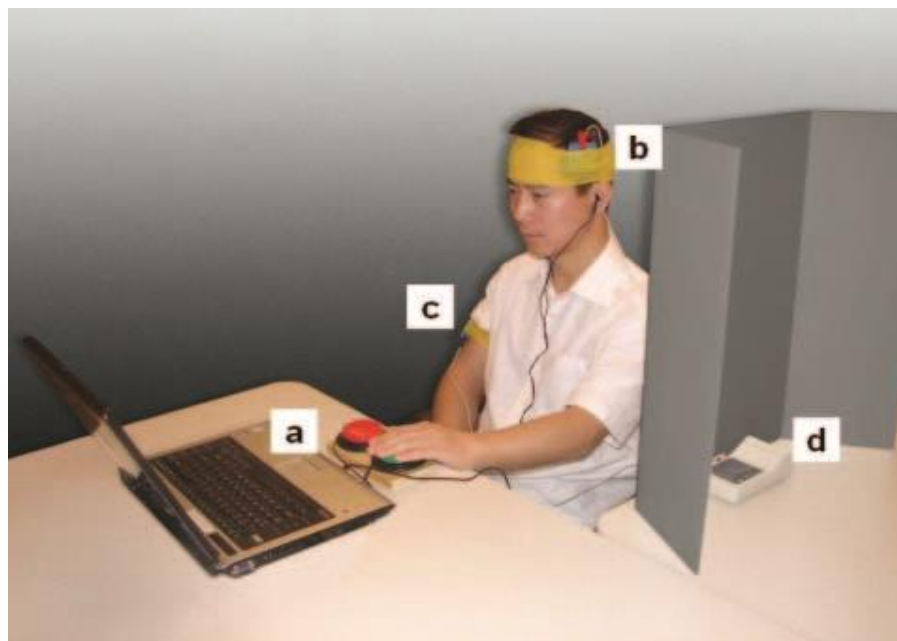
Τα κριτήρια αποκλεισμού κάποιου ασθενή ήταν:

- 1)Κρίσεις 36 μήνες πριν την έρευνα
- 2)Ευαίσθητο κρανίο
- 3)Προηγούμενη εγχείρηση στο στέλεχος του εγκεφάλου
- 4)Φαρμακευτική αγωγή που αυξάνει τις πιθανότητες για κάποια κρίση

Στην συγκεκριμένη έρευνα των Baker et al.2010 έγινε εφαρμογή διακρανιακής ηλεκτροδιέγερσης συνεχούς ρεύματος(A-tdcs) και στους 10 ασθενείς με ένταση 1mA και χρόνου 20 λεπτών για 5 μέρες την εβδομάδα.Έπειτα ένα διάλειμμα 7 ημερών έτσι ώστε να μην υπάρχουν μεταφερόμενες επιδράσεις στην επόμενη "ψεύτικη" διακρανιακή ηλεκτροδιέγερση συνεχούς ρεύματος(S-tdcs) η οποία έλαβε μέρος τις επόμενες 5 μέρες για 20 λεπτά.Και στις δύο περιπτώσεις έγινε συνδιασμός της ηλεκτροδιέγερσης με computerized anomia treatment,με τετοιο τρόπο ώστε ο ασθενής να μην καταλαβαίνει αν δέχεται A-tdcs ή S-tdcs.

Παράδειγμα της παραπάνω θεραπείας A-tDCS και S-tDCS(Εικόνα 2.2):

- a)ένα τεστ στον ηλεκτρονικό υπολογιστή όπου ο ασθενής είχε να ταιριάζει λέξεις με εικόνες b)ανωδικού τύπου ηλεκτρόδιο
c)καθωδικού τύπου ηλεκτρόδιο στον δεξιό ώμο {η τοποθέτηση των καλωδίων έγινε με βάση προηγούμενη λειτουργική MRI εξέταση(Fridriksson et al.2009)}
d)το μηχάνημα ηλεκτροδιέγερσης τοποθετήθηκε κάπου που δεν μπορεί να το δει ο ασθενής.



Εικόνα 2.2 Computerized anomia treatment

2.1.1 Ευρήματα

Η εφαρμογή A-tDCs είχε σημαντικά αποτελέσματα συγκριτικά με το S-tDCs στην έρευνα των Baker et al.2010 με αυτά να διαρκούν το λιγότερο μία εβδομάδα.Επίσης η έρευνα κατέληξε ότι ήταν βάσιμη η διέγερση στο αριστερό ημισφαίριο,συγκεκριμένα στον αριστερό μετωπιαίο φλοιό.

Τα σημαντικότερα ευρήματα όμως δεν είχαν να κάνουν με βελτιώσεις στην θεραπεία της αφασίας αφού δεν μπορούν να βγουν πολλά συμπεράσματα λόγω του μικρού δείγματος.Πράγμα που συμβαίνει όχι μόνο στη συγκεκριμένη έρευνα(Baker et al.2010) αφού η μελέτη του tDCS ως θεραπεία βρίσκεται ερευνητικά σε πολύ πρώιμα στάδια.Υπήρχαν όμως ενδιαφέροντα ευρήματα-παρατηρήσεις.

Υπήρχαν θετικά αποτελέσματα μεταξύ της έντασης,για ενεργοποίηση του αριστερού ημισφαιρίου και συγκεκριμένα του αριστερού μετωπιαίου φλοιού, και αποτελεσματικότητας.Χωρίς όμως να υποτιμάται ο ρόλος του δεξιού ημισφαιρίου στα προγράμματα αποκατάστασης της αφασίας.Παρατηρήθηκε επίσης ότι η αποτελεσματικότητα της θεραπείας δεν εξαρτάται από παράγοντες όπως η ηλικία,εκπαίδευση του ασθενή,μέγεθος της βλάβης,δριμύτητα των συμπτωμάτων της αφασίας,AOS severity(Πίν 2.3).

*Πίνακας 2.3 Συσχέτιση βιογραφικών στοιχείων ασθενών με αποτέλεσμα θεραπείας
Δεν υπάρχει μεγάλη σημαντικότητα P από 0.05*

	Age, y	Education, y	Poststroke Onset, mo	Lesion Size, cm ³	Aphasia Severity*	AOS Severity†
Treated items	-0.613	-0.152	-0.182	-0.030	0.126	0.306
Untreated items	-0.402	-0.175	-0.043	-0.049	0.252	0.233
Total items‡	-0.535	-0.186	-0.105	-0.048	0.229	0.290

Χαρακτηριστικό παράδειγμα της μη συσχέτισης βιογραφικών στοιχείων-αποτέλεσμα θεραπείας στην έρευνα των Baker et al.2010,ασθενής (P8) με τον μεγαλύτερο χρόνο μετά από το εγκεφαλικό(242 μήνες),μεγαλύτερη βλάβη(342.2 cm³),και δεύτερος από αυτούς με τη βαρύτερη μορφή αφασίας σύμφωνα με WAB-R(Aphasia Quotient=27,5) εμφάνισε πρόοδο στα τεστ της έρευνας.Ο P6 όμως με πολύ έντονα προβλήματα σε λόγο και χρήση της γλώσσας δεν είχε ούτε μία σωστή απάντηση στα τεστ της έρευνας.Επίσης προέκυψε ότι παρά το ότι δύο ασθενείς(P4 και P7) ανταπεξήλθαν σχεδόν τέλεια στα βασικά τεστ τελικά είχαν μικρές προοπτικές βελτίωσης.Άλλοι ασθενείς(P3,P9 και P10) εμφάνισαν βελτίωση μετά απο A-tdcs αλλά και S-tdcs και οι υπολοίποι 4 που δεν αναφέρθηκαν (P1,P2,P5 και P8) εμφάνισαν εμφανή βελτίωση με το A-tdcs σε σχέση με το S-tdcs.Οι τρεις απο τους τελευταίους τέσσερις(P1,P2 και P8) είχαν απραξία λόγου(AOS) και οι δύο απο τους τέσσερις τελευταίους(P1 και P 8) είχαν εκτός από απραξία λόγου και αφασίες χωρίς ευφράδια λόγου.Η συγκεκριμένη αναφορά γίνεται επειδή απραξία λόγου(AOS) και αφασία χωρίς ευφράδια λόγου(nonfluent aphasia) σχετίζονται με βλάβη στον αριστερό πρόσθιο φλοιό του εγκεφάλου(Πίν 2.4)

Πίνακας 2.4 Βιογραφικά στοιχεία ασθενών και λεπτομέρειες σχετικά με τις βλάβες τους (BA=Brodmann's area)

Patient	Sex	Age, y	Education, y	Poststroke Onset, mo	Lesion Location	Lesion Size, cm ³
1	M	60	16	64	Damage involves BA 44, BA 45, anterior portion of BA 38, and middle and anterior insulae	87.42
2	M	53	12	57	Damage involves BA 22, BA 39, BA 40, BA 42, and posterior portion of BA 38	23.57
3	F	45	14	60	Complete destruction of BA 44, BA 45, and middle and inferior portions of BA 6, as well as damage to BA 22, BA 40, and BA 42	56.76
4	F	75	12	10	Damage involves portions of BA 22, BA 41, BA 42, and inferior portion of BA 40	8.45
5	M	58	12	14	Damage involves BA 45, BA 48, the anterior insula, and putamen; only minor involvement of BA 44	48.39
6	F	64	16	102	Damage involves BA 6, BA 44, BA 48, BA 38, and insula; deep white matter involvement including the pyramidal tract	56.23
7	F	71	18	44	Damage mostly involving BA 37 and inferior portion of the left precuneus	40.49
8	M	72	12	242	Damage to entire middle cerebral artery distribution and portions of the anterior medial frontal lobe; basal ganglia involvement	342.2
9	F	81	16	14	Damage mostly involves middle and posterior portions of the temporal lobe (BA 20, BA 21, BA 22, BA 37, and BA 39) with extension into the occipital lobe	48.92
10	M	76	12	39	Damage involves posterior portion of BA 21 as well as BA 22, BA 37, and BA 39	29.13
Mean		65.50	14.00	64.60		74.15
SD		11.44	2.31	68.42		96.60

Στην έρευνα των Baker et al.2010 οι ερευνητές προσπάθησαν να δώσουν μια εξήγηση στην βελτίωση κάποιων ασθενών,λόγο του tdcS ,σε σχέση με κάποιους άλλους και κατέληξαν σε δύο πιθανές περιπτώσεις.Πρώτον,τα καλύτερα αποτελέσματα από A-tdcs στον αριστερό πρόσθιο φλοιό τα είχαν οι ασθενείς με Απραξία Λόγου(AOS),αφασία χωρίς ευφράδια λόγου(nonfluent aphasia) ή και τα δύο.Δεύτερον,εμφανίζεται συσχέτιση μεταξύ της βελτίωσης με A-tdcs και του σημείου της βλάβης.Δηλαδή από την στιγμή που το σύνολο των ασθενών δέχτηκαν την εφαρμογή του A-tdcs στον αριστερό πρόσθιο φλοιό,εμφάνισαν βελτίωση οι ασθενείς με βλάβη στον μετωπιαίο λοβό και πιο συγκεκριμένα οι P1,P5 και P8,ενώ με την μικρότερη βελτίωση ήταν αυτοί με βλάβη στο οπίσθιο μέρος του εγκεφάλου.

Τα παραπάνω σε συνδιασμό με το μικρό δείγμα των ασθενών(10) δείχνουν ότι η συγκεκριμένη έρευνα περισσότερο παρατηρήσεις για βελτιώσεις μπορεί να δώσει σε μετέπειτα έρευνες,αφού η συγκεκριμένη των Baker et al.2010 όπως και άλλες που μελετήθηκαν είχαν μικρά δείγματα και τα συμπεράσματα είναι τα ίδια.Δηλαδή ότι είναι πολύ πιθανή η βελτίωση με A-tdcs,όμως παίρνει περαιτέρω διερεύνηση με την μία έρευνα να αναβαθμίζει την άλλη.Έτσι αφού τα ευρήματα,σχετικά με έρευνες εφαρμογής tdcS σε ασθενείς, έχουν να κάνουν με μικρά δείγματα ασθενών και παρόμοια συμπεράσματα,θεωρήθηκε πολύ σημαντικό το να παρουσιαστεί η εφαρμογή και σε υγιή άτομα έτσι ώστε να φανούν οι δυνατότητες του μηχανήματος.

2.2 Εφαρμογή σε υγιείς πληθυσμούς

Βρέθηκε ότι η ανοδική ηλεκτροδιέγερση,με tdcS ,του κινητικού φλοιού διεγείρει ενώ η καθοδική αναστέλει(Nitsche & Paulus,2000).Για το συγκεκριμένο αποτέλεσμα είναι πολύ σημαντική η θέση των ηλεκτροδίων.Είναι άγνωστοι όμως ακόμη οι κυτταρικοί και μοριακοί μηχανισμοί που είναι υπεύθυνοι για τις αλλαγές στην διεγερσιμότητα του εγκεφάλου μέσω διακρανιακής ηλεκτροδιέγερσης συνεχούς ρεύματος(tdcS).Ένα από τα συμπεράσματα της έρευνας των Nitsche & Paulus,2000 ήταν ότι η διακρανιακή ηλεκτροδιέγερση εγκεφάλου χαμηλής έντασης είναι ένα πολλά υποσχόμενο εργαλείο για έρευνες σχετικά με την νευροπλαστικότητα του εγκεφάλου.Επιτρέπει μια ανώδυνη,επιλεκτική,συγκεντρωτική,μη επεμβατική και αναστρέψιμη μορφή διαμόρφωσης της διεγερσιμότητας του φλοιού.Έχει βρεθεί με πειράματα σε ζώα ότι οι επιδράσεις στον εγκέφαλο σχετικά με την διεγερσιμότητα και την ενεργοποίηση μέσω tdcS μπορεί να διατηρηθεί,μένει να αποδειχθεί και σε ανθρώπινα δείγματα(Bindman et al.1964;Weiss et al.1998).

Τα αποτελέσματα μιας διέγερσης tdcS 11 λεπτών 1mA του κινητικού φλοιού μπορεί να αλλάξει την διεγερσιμότητα του εγκεφάλου για πάνω από 60 λεπτά(Nitsche & Paulus,2001).

Η ανοδικού τύπου ηλεκτροδιέγερση υπερπολώνει τον εγκεφαλικό ιστό ενώ η καθοδικού αναστέλει(Nitsche et al. 2003a).Σύμφωνα με την έρευνα των Fregni et al.2005 η ανοδικού τύπου ηλεκτροδιέγερση προκαλεί ενίσχυση της ενεργής μνήμης(working memory),ένω με καθοδικού τύπου διεγερση δεν βλέπουν καμία διαφορά.Με βάση όμως ευρήματα προηγούμενων ερευνών(Nitsche & Paulus,2001) η καθοδικού τύπου ηλεκτροδιέγερση θα έπρεπε να αναστέλει.Πράγμα που αποδώσανε υποθετικά σε δύο παράγοντες:

1)μικρό δείγμα(15 άτομα)

2)τα test της έρευνας μπορεί να μην ήταν επαρκής για ανίχνευση ελλάτωσης της ενεργής μνήμης(behavior worsening)

Τέλος και η συγκεκριμένη έρευνα των Fregni et al.2005 κατέληξε στο συμπέρασμα ότι όλα τα αποτελέσματα της έρευνας θα πρέπει να ενισχύσουν περαιτέρω έρευνες σχετικά με το tDCS και τις εργαστηριακές εφαρμογές του.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 ΑΝΑΛΥΣΗ ΜΗΧΑΝΗΜΑΤΟΣ

Η διακρανιακή ηλεκτροδιέγερση συνεχούς ρεύματος του εγκεφάλου(tdcs) είναι ένα είδος μη επεμβατικής τεχνικής, κατά την οποία χρησιμοποιείται ρεύμα χαμηλής έντασης (25-80uA/cm²) μέσω ηλεκτροδίων συνδεδεμένων στο κρανίο με σκοπό την αλλαγή δυνατοτήτων των νευρώνων.

Οι αλλαγές εξαρτώνται απ την πολικότητα της διέγερσης καθώς επηρεάζεται η νευρωνική δραστηριότητα. Η θετική-ανοδική (+) διέγερση προκαλεί μια αποπόλωση του δυναμικού ηρεμίας της μεμβράνης, η οποία αυξάνει την νευρωνική διεγερσιμότητα και επιτρέπει μεγαλύτερη κυτταρική ενεργοποίηση. Όταν προκαλείται αρνητική-καθοδική (-) εγκεφαλική διέγερση, το ρεύμα προκαλεί μια υπερπόλωση του δυναμικού ηρεμίας της μεμβράνης. Αυτό μειώνει την διεγερσιμότητα των νευρώνων λόγω της μειωμένης «πυροδότησης» των κυττάρων. Η διακρανιακή ηλεκτροδιέγερση συνεχούς ρεύματος (tDCS) έχει επίσης νευροπλαστικά αποτελέσματα.

Μελέτες αποκάλυψαν ότι οι μακροχρόνιες επιδράσεις είναι η πρωτεϊνοσύνθεση(Gartside,1968) συνοδευμένη με τροποποιήσεις της ενδοκυτταρικής κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης(cAMP) και των επιπέδων του ασβεστίου(Hattori et al. 1990;Islam et al. 1995)

Έτσι οι επιδράσεις αυτές μοιράζονται κάποια χαρακτηριστικά με τα φαινόμενα της μακροχρόνιας ενδυνάμωσης (LTP) και της μακροχρόνιας καταστολής (LTD).

Η διακρανιακή εφαρμογή μικρής έντασης επάγει μια ενδοεγκεφαλική ροή ρεύματος η οποία είναι αρκετά μεγάλη για να τροποποιεί αποτελεσματικά την νευρωνική δραστηριότητα και την συμπεριφορά.

Αρχικά πραγματοποιήθηκαν έρευνες σε ανθρώπους με στόχο την θεραπεία ή την τροποποίηση ψυχιατρικών ασθενειών, ιδιαίτερα την κατάθλιψη. Η ανοδική διέγερση προτάθηκε για να μειώσει τα συμπτώματα της κατάθλιψης (Costain et al.1964), καθώς και καθοδική διέγερση για την μείωση συμπτωμάτων μανίας(Carnev,1969).

Η θετική διέγερση μπορεί να προκαλέσει μακροπρόθεσμη ενδυνάμωση (LTP) η οποία είναι μια επίμονη ενίσχυση των συνάψεων με βάση τα τωρινά πρότυπα δραστηριότητας, αντίθετα η αρνητική διέγερση μπορεί να προκαλέσει καταστολή (LTD) και μακροχρόνια μείωση της συναπτικής δύναμης.^{[1][5]}

3.1 Πυκνότητα ρεύματος

Η πυκνότητα του ρεύματος της συσκευής διακρανιακής ηλεκτροδιέγερσης συνεχούς ρεύματος (tdcs) διαιρείται με τον όγκο επιφάνειας των ηλεκτροδίων.

- [$\mu\text{A}=0,001\text{mA}$]

- Για να μετρήσετε τον όγκο πυκνότητας που χρειάζεται μια επιφάνεια για παράδειγμα:

Ηλεκτρόδια 6×6 cm καλύπτουν επιφάνεια 36cm^2 και με 1mA η πηγή ρεύματος θα έχει πυκνότητα $1/36=0,027\text{mA}/\text{cm}^2=27\mu\text{A}/\text{cm}^2$

- Υπάρχουν $2,54\text{cm}$ σε μία ίντσα, ως εκ τούτου ένα “τετράγωνο” ηλεκτρόδιο είναι:

$$2,54 \times 2,54 \text{ cm} = 6,45\text{cm}^2$$

- Το μέγεθος του ηλεκτροδίου σε μελέτες είναι περίπου:

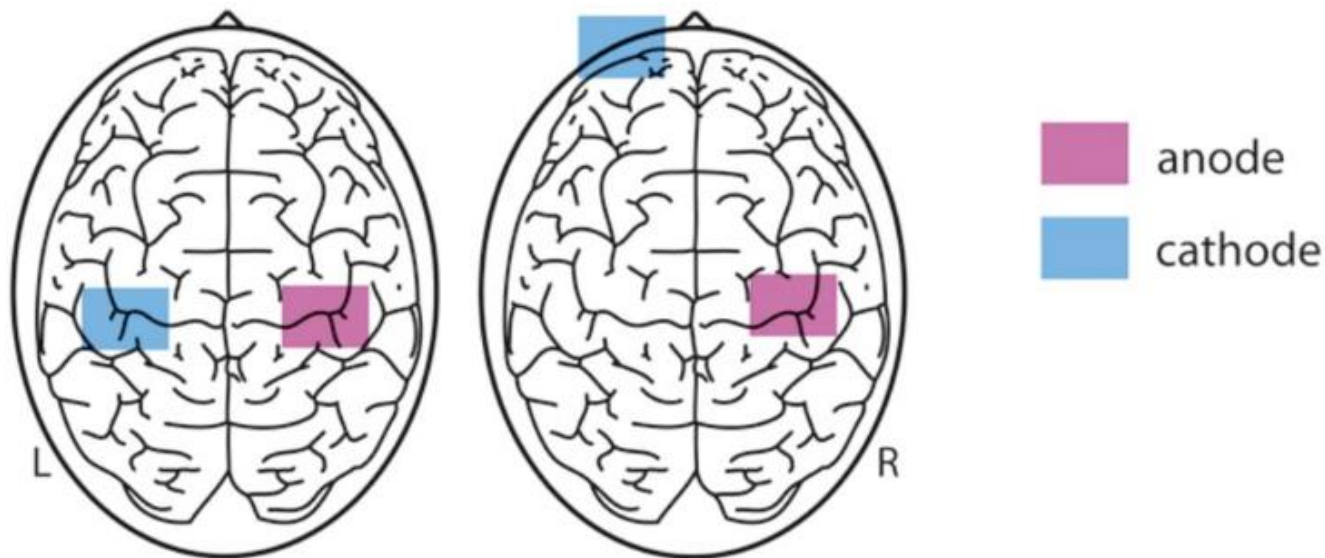
$15-100\text{cm}^2$ (για τυπική ηλεκτροδιέγερση tdc) στις περισσότερες από αυτές $25-35\text{cm}^2$

Το ηλεκτρόδιο διέγερσης ονομάζεται ενεργό ηλεκτρόδιο, ενώ για την ολοκλήρωση του κυκλώματος το ανενεργό ηλεκτρόδιο ονομάζεται ηλεκτρόδιο αναφοράς. Στις περισσότερες μελέτες, το ηλεκτρόδιο αναφοράς τοποθετείται ετερόπλευρα (πάνω από το αριστερό ή δεξί μάτι) για την αποφυγή αρνητικών επιπτώσεων από αυτό. Παρόλα αυτά, μπορεί να υπάρξουν ανασταλτικά αποτελέσματα από το ηλεκτρόδιο αναφοράς στον προμετωπιαίο λοβό.

Ορισμένες μελέτες και ιδίως μία μελέτη από τον Nitsche et al. 2007 έδειξαν ότι είναι καλύτερο να έχουμε μικρό ηλεκτρόδιο διέγερσης και μεγάλο ηλεκτρόδιο αναφοράς. Η επίδραση των ηλεκτροδίων εξετάζεται στο σύνολο, καθώς το ηλεκτρόδιο αναφοράς πάντα επηρεάζει το ηλεκτρόδιο της διέγερσης, ελαχιστοποιεί τα ανεπιθύμητα αποτελέσματα. Η πυκνότητα του ρεύματος μικρότερη από $27\mu\text{A}/\text{cm}^2$ σε ορισμένες μελέτες θεωρείται λειτουργικά μη αποτελεσματική.

Τα αναγκαία υλικά διέγερσης με το μηχάνημα διακρανιακής ηλεκτροδιέγερσης συνεχούς ρεύματος (tdcs) περιλαμβάνουν σταθερό ρεύμα διέγερσης και την επιφάνεια των ηλεκτροδίων εμποτισμένη σε φυσιολογικό ορό. Η σταθερού ρεύματος διέγερση παρέχει μια σταθερή ροή ρεύματος (π.χ 0-4mA), ενώ ταυτόχρονα ελέγχει την αντίσταση του συστήματος.

Τα εμποτισμένα ηλεκτρόδια τοποθετούνται και ασφαλίζονται πάνω στο δέρμα της κεφαλής στις επιθυμητές περιοχές όπως αριστερά ή δεξιά της προμετωπιαίας έλικας (που αντιστοιχούν στα C3 ή C4 σημεία του διεθνούς συστήματος 10-20 EEG) και τα ρεύματα μετεγκατάστασης τοποθετούνται κατα μήκος του τριχωτού της κεφαλής και διαμέσου του υποκείμενου ιστού του εγκεφάλου(Εικόνα 3.1).



<Εικόνα 3.1 τοποθέτηση ηλεκτροδίων>

Η κατεύθυνση της ροής του ρεύματος καθορίζει την επίδραση στον υποκείμενο ιστό. Με ένα ενεργό ηλεκτρόδιο στα C3 ή C4 σημεία, ενός ηλεκτροδίου αναφοράς σε μια περιοχή ελέγχου (π.χ. Supra-orbital region) και το ρεύμα να διέρχεται από το ενεργό ηλεκτρόδιο στο ηλεκτρόδιο αναφοράς. Η διέγερση του εγκεφαλικού ιστού κάτω από το καλώδιο ανόδου αυξάνεται και όταν η ροή του ρεύματος αντιστρέφεται, η διέγερση του εγκεφαλικού ιστού μειώνεται ενώ το ηλεκτρόδιο που ήταν ανόδου γίνεται καθόδου (Schlaug et al. 2008).

3.2 Παράμετροι και παράγοντες διέγερσης

Η αποτελεσματικότητα της διακρανιακής εγκεφαλικής διέγερσης να προκαλέσει άμεσες τροποποιήσεις στην πολικότητα της μεμβράνης εξαρτάται απ' την πολικότητα του ρεύματος, η οποία καθορίζει την δύναμη του ηλεκτρικού πεδίου, (Purpura et al. 1965; Nitsche et al. 2008) είναι το πηλίκο της δύναμης του ρεύματος και του μεγέθους του ηλεκτροδίου. Η αύξηση της πυκνότητας του ρεύματος οδηγεί σε περισσότερες επιδράσεις της διέγερσης στον εγκέφαλο.

Τα πρωτόκολλα της διακρανιακής εγκεφαλικής διέγερσης θα πρέπει να προσδιορίζουν την θέση των ηλεκτροδίων όσο ακριβέστερα είναι δυνατόν, γιατί διαφορετικές κατευθύνσεις ροής ηλεκτρικού ρεύματος οδηγούν σε διαφορετικά αποτελέσματα. Επιπλέον, η τρέχουσα κατεύθυνση και η θέση του ηλεκτροδίου θα μπορούσε να επηρεάσει την ποσότητα των διακλαδώσεων και έτσι να μεταβάλει το ποσό ρεύματος που μεταφέρεται στον εγκέφαλο. Επειδή τα επαγόμενα ρεύματα που μεταφέρονται εξαρτώνται και πιθανώς να στρεβλώνονται από τα χαρακτηριστικά του ιστού, ρεαλιστικά μοντέλα κεφαλής είναι επιθυμητά και μπορούν να κατασκευαστούν ειδικά για εγκεφάλους με μεγάλες οργανικές βλάβες.

Το συνεχές ρεύμα γενικά μεταδίδεται μέσω ενός ζεύγους ηλεκτροδίων με σφουγγάρια εμποτισμένα σε νερό βρύσης ή διάλυμα NaCl (μέγεθος 25-32 cm²). Η χρήση των μη μεταλικών ηλεκτροδίων (όπως καλώδια από καουτσουκ) θα οδηγήσει στην αποφυγή της ηλεκτροχημικής πόλωσης. Μια μελέτη των Dundas et al. 2007 έδειξε ότι ένα μεσσάιο διάλυμα συγκέντρωσης NaCl (μεταξύ 15-140mM) είναι κατάλληλο για την μείωση της δυσφορίας. Εναλλακτικά, ειδική κρέμα μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την τοποθέτηση των ηλεκτροδίων στο κεφάλι. Η προετοιμασία του δέρματος είναι χρήσιμη για την μείωση της αντίστασης και βελτίωση της ομοιογένειας του ηλεκτρικού πεδίου κάτω από τα ηλεκτρόδια. Η διακρανιακή εγκεφαλική διέγερση θα πρέπει να εφαρμόζεται με ένα διεγέρτη σταθερού ρεύματος. Η πυκνότητα του ρεύματος που μεταδίδεται κυμαίνεται μεταξύ 0,029 και 0,08 mA/cm² στην πλειονότητα των μελετών.

3.3 Πρωτόκολλα θεραπείας

Οι παρακάτω μελέτες πραγματοποιήθηκαν τόσο σε υγιή όσο και σε ασθενείς με νευροψυχιατρικές νόσους τα τελευταία χρόνια. Οι μελέτες ομαδοποιούνται σε βασική νευροφυσιολογία-κινητικό φλοιό, αισθητικό φλοιό, οπτικό φλοιό, γνωστική/συμπεριφορική θεραπεία σχετικά με την μνήμη και την μάθηση. Στην συνέχεια σε θεραπείες σχετικά με τη γνωστική λειτουργία του ασθενή σε ότι αναφορά το κοινωνικό κομμάτι, το πως επεξεργάζεται και αντιμετωπίζει καταστάσεις όταν αλληλεπιδρά με άλλους ανθρώπους. Επίσης σε μελέτες θεραπείας σχετικά με την αντίληψη, την ημικρανία, την κατάθλιψη, το εγκεφαλικό, την νόσο του Parkinson, τον πόνο, τον εθισμό σχετικά με το αλκοόλ το φαγητό και το κάπνισμα και τέλος σε ποικίλες μελέτες που αφορούν, το Alzheimer, μείωση εμβοών, την βελτίωση ευφράδειας στον λόγο σε ασθενείς με εκφύλιση μετωποκροταφικού φλοιού. Επιπρόσθετα την αμυοτροφική πλευρική σκλήρυνση (ALS) και την εστιακή δυστονία (Πίν. 3.2).

Για κάθε μελέτη, τα πρωτόκολλα διέγερσης περιλαμβάνουν: τοποθέτηση ηλεκτροδίων, πολικότητα διέγερσης, διάρκεια διέγερσης, πυκνότητα ρεύματος, καθώς και τα αποτελέσματα αυτών ανεπιθύμητα και μη. Αξίζει να σημειωθεί ότι ο όρος «ηλεκτρόδιο αναφοράς» δεν σημαίνει ότι αυτό το ηλεκτρόδιο είναι λειτουργικά αναποτελεσματικό, όταν τοποθετείται πάνω από τον εγκέφαλο, αλλά αναφέρεται στο ότι δεν τοποθετείται πάνω από την περιοχή του φλοιού με σκοπό να χαμηλώσει τον τόνο σε ένα συγκεκριμένο πείραμα. A= anodal tDCS, C= cathodal tDCS, S= sham tDCS, Η τοποθέτηση του ηλεκτροδίου γίνεται με βάση το διεθνές σύστημα, M1= primary motor cortex (πρωτοταγής κινητικός φλοιός), S1= primary somatosensory cortex (πρωτοταγής αισθητικός φλοιός), DLPFC= dorsolateral prefrontal cortex (οπισθοπλάγιος προμετωπιαίος φλοιός), περιοχή C4= βρίσκεται στην κορυφή του πρωτεύοντος αισθητικού φλοιού, στο βρεγματικό τμήμα του φλοιού, περιοχή Oz= περιοχή του οπτικού φλοιού, έχει να κάνει με την οπτική του χώρου, P3= τμήμα περιοχής του Wernicke, έχει να κάνει με τον λόγο και την αριθμητική σκέψη, V5 = περιοχή του οπτικού φλοιού

Η εστίαση της διακρανιακής εγκεφαλικής διέγερσης μπορεί να επιτευχθεί με 3 διαφορετικούς τρόπους:

- με την χρήση ηλεκτροδίων μικρότερου μεγέθους, αλλά διατηρώντας την πυκνότητα του ρεύματος σταθερή, για το ηλεκτρόδιο που θα επηρεάσει τον υποκείμενο φλοιό
- με την χρήση μεγαλύτερου ηλεκτροδίου, και έτσι μειώνεται η πυκνότητα του ρεύματος του ηλεκτροδίου, το οποίο δεν θα επηρεάσει τον υποκείμενο φλοιό
- χρησιμοποιώντας ένα έξτρα-ηλεκτρόδιο αναφοράς

Κάθε μια απ τις παραπάνω προσεγγίσεις υποδηλώνει μεθοδολογικές διαφορές που μπορεί να οδηγήσουν σε ποιοτικά διαφορετικά αποτελέσματα της διέγερσης.

3.3.1 Αποτελέσματα διέγερσης

Πιο συγκεκριμένα στις μελέτες που αφορούν τον κινητικό φλοιό με ανοδική ηλεκτροδιέγερση(a-tDCS) επετεύχθει αύξηση του χρόνου αντοχής σε υπομέγιστη ισομετρική σύσπαση των καμπτήρων του αγκώνα(Cogiamanian et al.2007)(Πίν.3.2).Επιπρόσθετα με καθοδική ηλεκτροδιέγερση(c-tDCS) σε συνδιασμό με finger tapping υπήρξε αναστολή της ενεργοποίησης της σύστοιχης συμπληρωματικής κινητικής περιοχής(sMA) (Baudewig et al.2001).Επιπρόσθετα βρέθηκε ότι η ανοδικού τύπου διεγείρει ενώ η καθοδικού αναστέλει την εκάστοτε λειτουργία.Σε ότι έχει να κάνει με τις παρενέργειες στην πλειοψηφία των ερευνών δεν υπάρχει καμία παρενέργεια σε ορισμένες υπήρχε φαγούρα καθώς και κάποια λάμψη όταν άνοιγε ή έκλεινε η ένταση του μηχανήματος tDCS,ενώ σε μία αναφέρθηκαν πονοκέφαλοι και οι παρενέργειες δυσκόλεψαν την διεξαγωγή της μελέτης(Gandiga et al.2006)(Πίν.3.2).

Στις μελέτες που αφορούν τον αισθητικό φλοιό αξίζει να αναφερθεί η ελάττωση ,με εφαρμογή καθοδικής ηλεκτροδιέγερσης(c-tDCS) , του πόνου που προκαλούνταν μέσω laser στα υποκείμενα που συμμετείχαν(Antal et al.2008)(Πίν. 3.2).Στις συγκεκριμένες έρευνες όπως και σε αυτές που αφορούν τον κινητικό φλοιό η πλειοψηφία δεν είχε παρενέργειες.Σε κάποιες υπήρξε φαγούρα σαν παρενέργεια ενώ στις συγκεκριμένες μελέτες σχετικά με τον αισθητικό που αναφέρονται δεν υπήρχε ούτε εμφάνιση λάμψης με ενεργοποίηση του μηχανήματος αλλά ούτε και πονοκέφαλοι.

Σχετικά με τον οπτικό φλοιό σε έρευνα των Antal et al.2001 βρέθηκε ενισχυμένο κατώφλι οπτικής αντίληψης με καθοδική ηλεκτροδιέγερση (c-tDCS)(Πίν.3.2).Επιπρόσθετα σε περιπτώσεις που εμφανιζόταν το φαινόμενο της φωταψίας βρέθηκε ελάττωση στο κατώφλι φωταψίας με ανοδική ηλεκτροδιέγερση(a-tDCS) και αύξηση με καθοδική(c-tDCS)(Antal et al.2003).Το ίδιο αποτέλεσμα βρέθηκε και με το φαινόμενο των κινούμενων φωταψιών(Antal et al.2003)⁶.Δεν αναφέρθηκε καμία παρενέργεια στις συγκεκριμένες μελέτες.

Σε έρευνες που έχουν να κάνουν με γνωστική/συμπεριφορική θεραπεία σχετικά με την μνήμη και την μάθηση(Πίν. 3.2),οι Antal et al.2004 κατέληξαν σε βελτίωση των ικανοτήτων μάθησης μέσω οπτικών ερεθισμάτων με ανοδική ηλεκτροδιέγερση(a-tDCS).Σε ασθενείς με νόσο του Parkinson υπήρξε βελτίωση στη βραχύχρονη-μνήμη εργασίας μετά από ανοδική ηλεκτροδιέγερση(a-tDCS)(Boggio et al.2006).Το ίδιο αποτέλεσμα είχε και η έρευνα των Fregni et al.2006 σε καταθλιπτικούς ασθενείς αλλά και των Fregni et al.2005 σε υγιείς πληθυσμούς.Αξίζει να αναφερθεί ότι στην έρευνα του Boggio et al.2006 με τους ασθενείς με

νόσο Parkinson εφαρμόστηκε ένταση άνω του 1mA(2mA) χωρίς να αναφερθούν παρενέργειες. Σε έρευνα των Floel et al.2008 υπήρξε βελτίωση στις ικανότητες μάθησης γλώσσας με ανοδική ηλεκτροδιέγερση(a-tdcs). Επιπρόσθετα ευρύματα ήταν η βελτίωση της ευφράδειας του λόγου σε υγιή υποκείμενα(Iver et al.2005)(Πίν. 3.2) και η βελτίωση αναγνώρισης εικόνων(Sparing et al.2008) με ανοδική ηλεκτροδιέγερση(a-tdcs)(Πίν.3.2). Στις συγκεκριμένες μελέτες γνωστικής/συμπεριφορικής θεραπείας σχετικά με την μνημη και την μάθηση οι παρενέργειες ήταν ελάχιστες όπως και στις προηγούμενες κατηγορίες που αναφέρθηκαν. Αξίζει να αναφερθεί αυτή των Ferrucci et al.2008 όπου αναφέρθηκαν πονοκέφαλοι από ένα αντικείμενο(καθοδική ηλεκτροδιέγερση c-tdcs) και η έρευνα των Iver et al.2005 όπου εμφανίστηκε ερυθρότητα στην επιδερμίδα των υποκείμενων(Πίν. 3.2).

Στις εφαρμογές της διακρανιακής ηλεκτροδιέγερσης συνεχούς ρεύματος(tdcs) σχετικά με τη γνωστική λειτουργία του ασθενή σε ότι αναφορά το κοινωνικό κομμάτι, το πως επεξεργάζεται και αντιμετωπίζει καταστάσεις όταν αλληλεπιδρά με άλλους ανθρώπους με καθοδική ηλεκτροδιέγερση(c-tdcs) βρέθηκε μικρότερη τάση στο να τιμωρήσει το υποκείμενο την άδικη συμπεριφορά που παρατηρεί(Knoch et al.2007). Ούτε σε αυτή την κατηγορία ερευνών παρατηρήθηκαν παρενέργειες(Πίν. 3.2)

Σε μελέτες σχετικά με την ημικρανία και το tdcs η εφαρμογή καθοδικής ηλεκτροδιέγερσης δεν είχε αποτέλεσμα στο κατώφλι των φωταψιών σε άτομα με ημικρανίες(Chadalde et al.2007). Το συγκεκριμένα εύρημα συμφωνεί με την έρευνα των Antal et al.2003 και Antal et al.2003⁶ αφού βρέθηκε ότι η καθοδική ηλεκτροδιέγερση είναι αυτή που ενεργοποιεί περισσότερο το φαινόμενο.

Στην εφαρμογή ανοδικής διακρανιακής ηλεκτροδιέγερσης συνεχούς ρεύματος(a-tdcs) στην κατάθλιψη οι έρευνες κατέληξαν στην βελτίωση των συμπτωμάτων(Fregni et al.2006 ;Boggio et al.2008 ;Rigonatti et al.2008). Αυτή μάλιστα από Rigonatti et al.2008 κατέληξε ότι η ανοδική ηλεκτροδιέγερση(a-tdcs) έχει παρόμοια αντικαταθλιπτικά αποτελέσματα με φαρμακευτική αγωγή fluoxetine έξι εβδομάδων. Μόνο στην έρευνα από τους Boggio et al.2008 αναφέρθηκαν παρενέργειες όμοια κατανεμημένες στα τρία γκρουπ της έρευνας και αυτές ήταν πονοκέφαλοι, φαγούρα και ερυθρότητα δέρματος(Πίν. 3.2).

Πολύ σημαντικά είναι και τα ευρήματα σχετικά με την εφαρμογή tdcs σε ασθενείς με εγκεφαλικό αφού βρέθηκε ότι εφαρμογή καθοδικής ηλεκτροδιέγερσης(c-tdcs) στο μη προσβεβλημένο ημισφαίριο και ανοδικής(a-tdcs) στο προσβεβλημένο είχε ως αποτέλεσμα τον βελτιωμένο κινητικό έλεγχο(Fregni et al.2005)(Πίν. 3.2). Βρέθηκε επίσης από Hesse et al.2007 βελτίωση στη λειτουργία του προσβεβλημένου χεριού σε ασθενείς με πάρεση μετά από εγκεφαλικό, όταν η εφαρμογή της ανοδικής διέγερσης(a-tdcs) συνδυαζόταν με ασκήσεις

στο προσβεβλημένο χέρι. Επίσης η εφαρμογή καθοδικής διέγερσης(c-tDCS) βελτιώνει την ικανότητα ονοματοδοσίας σε ασθενείς με χρόνια αφασία χωρίς ευφράδεια λόγου (Monti et al. 2008). Σε αυτές τις εφαρμογές δεν έλειψαν οι παρενέργειες οι οποίες είχαν να κάνουν με κνησμό, ερυθρότητα, πονοκεφάλους καθώς και αίσθηση γαργαλιτού.

Σε ότι έχει να κάνει σχετικά με τον πόνο, η εντοπισμένη εφαρμογή (M1) ανοδικής ηλεκτροδιέγερσης σε ασθενείς με πόνο στην σπονδυλική στήλη λόγω τραυματισμού προκαλεί βελτίωση των συμπτωμάτων (Fregni et al. 2006). Σε έρευνα του ίδιου χρόνου από Fregni et al. 2006 σχετικά με τους πόνους λόγω ινομυαλγίας η ανοδική διέγερση (a-tDCS) εμφάνισε σημαντικά καλύτερα αποτελέσματα στα συμπτώματα του πόνου σε σχέση με τη “ψεύτικη” ηλεκτροδιέγερση tDCS (s-tDCS).

Στην νόσο του Alzheimer υπάρχει βελτίωση στις ικανότητες αναγνώρισης λέξεων με ανοδική ηλεκτροδιέγερση (a-tDCS) και αναστολή αυτών των ικανοτήτων, χειροτερεύουν, με εφαρμογή καθοδικής ηλεκτροδιέγερσης (c-tDCS) (Ferrucci et al. 2008) (Πίν. 3.2).

Στο σύνολο των ερευνών οι παρενέργειες συνήθως είναι μηδαμινές και όταν αυτές εμφανίζονται αφορούν αίσθημα κνησμού, ερυθρότητα δέρματος και σε κάποιες περιπτώσεις πονοκέφαλοι. Έχει αναφερθεί επίσης λάμψη φωτός όταν ανοίγει και όταν κλείνει το μηχάνημα διακρανιακής ηλεκτροδιέγερσης συνεχούς ρεύματος (tDCS). Οι συγκεκριμένοι πίνακες δείχνουν ότι δεν υπάρχει σημαντική συσχέτιση της έντασης του ρεύματος και του χρόνου εφαρμογής με τις παρενέργειες που εμφανίζονται. Πράγμα που φανερώνει ότι όσο η ένταση και οι τιμές του χρόνου εφαρμογής βασίζονται στις αναφερόμενες τιμές των πινάκων των πρωτοκόλλων οι παρενέργειες θα είναι ελάχιστες, εξασφαλίζοντας έτσι την ασφάλεια του ασθενή. Εκτιμάται από τους ερευνητές ότι θα ήταν πολύ ενδιαφέρουσα και η πραγματοποίηση ερευνών με μεγαλύτερες εντάσεις και διαφορετικούς χρόνους εφαρμογής πάντα όμως στα όρια των κανόνων ασφαλείας. Βλέπουμε εξ' άλλου ότι στην έρευνα των Boggio et al. 2006 σε ασθενείς με Parkinson εφαρμόστηκε αυξημένη ένταση 2mA (ένταση ασφαλείας πρωτοκόλλων μικρότερη-ίση 1mA) με σημαντικά αποτελέσματα.

Πίνακας 3.2 Ενδεικτικά πρωτόκολλα θεραπείας σε πλήθος περιστατικών και αποτελέσματα μαζί με αναφορές στη διεθνή βιβλιογραφία.

Studies	Polarity	Stimulation Electrode position	Reference Electrode position	Duration	Current Density mA/cm ²	Effects	Side effects
Basic neurophysiology Motor cortex							
Antal et al²	A/C/S	M1	Contralateral orbit	10 mins	0.029	Motor and cognitive tasks during the stimulation modify the effect of stimulation	None reported
Ardolino et al¹⁴	C/S	M1, hand area	Contralateral orbit	10 mins	0.042	Excitability diminution by cathodal tDCS	None
Baudewig et al¹⁶	A/C	M1, hand area	Contralateral orbit	5 mins	0.029	Decrease of activation of ipsilateral sma after cathodal tDCS in a finger-tapping task (fMRI)	None reported
Boros et al²⁴	A/C	Premotor cortex	Contralateral orbit	13 mins(A), 9 mins (C)	0.029	M1: Decrease of intracortical inhibition, increase of intracortical facilitation after anodal tDCS	Itching under the electrodes
Cogiamanian et al²⁷	A/C/S	M1	Right deltoid muscle	10 min	0.043	Anodal tDCS increase endurance time for a submaximal isometric contraction of contralateral elbow flexors	None

Furubaya shi et al⁴⁷		M1, hand area	Contralateral orbit	100 ms, 10 min	up to 0.33	Excitability enhancement by anodal and excitability reduction by cathodal tDCS	None
Gandiga et al⁴⁸	A/C/S	M1, hand area	Contralateral orbit	20 mins	0.04	Effects on attention, fatigue and discomfort to evaluate the sham procedure. There was no difference between sham and real stimulation	One subject headache, slight tingling sensation under the electrode
Jeffery et al⁵⁷	A/C	M1, leg area	Contralateral orbit	10 mins	0.06	Excitability enhancement for more than 60 min after anodal tDCS	Sensation under the electrodes
Kuo et al⁶¹	A/C	M1, hand area	Contralateral orbit	13 min (A), 9 min (C)	0.029	Rivastigmine abolishes anodal and stabilizes cathodal after-effects on excitability	None reported
Kuo et al⁶²	A/C	M1, hand area	Contralateral orbit	13 min (A), 9 min (C)	0.029	L-dopa turns anodal tDCS-induced excitability enhancement into inhibition and stabilises cathodal after-effects on excitability	None reported
Kuo et al⁶³	A/C	M1, hand area	Contralateral orbit	4 s A/C, 13 min (A), 9 min (C)	0.029	Females show more inhibition during and after cathodal tDCS as compared to males	None reported
Kwon et al⁶⁴	A/no n	M1, hand area	Contralateral orbit	21 s	0.141	BOLD-activation in left hand area of M1, left SMA and right parietal cortex	Slight tingling sensation under the electrode
Lang et al⁶⁵	A/C/S	M1, hand	Contralateral orbit	10 min	0.029	PET shows widespread decreases and increases of rCBF in multiple	None reported, subjects unable to distinguish real from sham tDCS

		area				cortical and subcortical areas	
Lang et al⁶⁶	A/C	M1, hand area	Contralateral orbit	10 mins	0.029	Polarity-dependend effects of tDCS on left M1 and transcallosal inhibition, no effects on right M1	None reported
Lang et al⁶⁷	A/C/S	M1, hand area	Contralateral orbit	10 min	0.029	Preconditioning tDCS modifies 5 Hz- rTMS after-effects (homeostatic plasticity)	None reported
Liebetanz et al⁷⁰	A/C	M1, hand area	Contralateral orbit	5 min	0.029	Riluzole (one dosage) does not influence tDCS	None reported
Liebetanz et al⁷¹	A/C	M1, hand area	Contralateral orbit	5 min	0.029	Carbamazepine suppresses the excitability enhancement after anodal tDCS, dextromethorphan also the after-effects of cathodal tDCS	Itching under the electrodes
Nitsche et al⁷⁸	A/C	M1, hand area	Contralateral orbit	7 min A/C, 15 min (A)	0.029	Anodal tDCS enhances, cathodal tDCS reduces the excitability-enhancing effect of PAS25, if applied before PAS, reversed effect if both protocols are applied simultaneously	None reported
Nitsche et al⁷⁹	A/C	M1, hand area, contralateral orbit	Contralateral orbit, Cz	4 s, 7 min A/C; 10 min A/C	0.029 (stimulation electrode), 0.01 (reference electrode)	Reducing electrode size makes motor cortical effects of tDCS more focal; reduction of current density under reference electrode makes this electrode functionally inert	None reported

Nitsche et al⁸⁰	A/C	M1, hand area	Contralateral orbit	13 min (A), 9 min (C)	0.029	D2 receptor blocking by sulpiride abolished the induction of after-effects nearly completely. Enhancement of D2 receptors by pergolide consolidated tDCS-generated excitability diminution	Itching under the electrodes
Nitsche et al⁸¹	A/C	M1, hand area	Contralateral orbit	4 s, 7 min, 9 min (C), 13 min (A)	0.029	Resting and active motor thresholds remained stable during and after tDCS. The slope of the input–output curve was increased by anodal tDCS and decreased by cathodal tDCS. Anodal tDCS of the primary motor cortex reduced intracortical inhibition and enhanced facilitation after tDCS but not during tDCS. Cathodal tDCS reduced facilitation during, and additionally increased inhibition after its administration. During tDCS, I-wave facilitation was not influenced but, for the after-effects, anodal tDCS increased I-wave facilitation	Itching under the electrodes, light flashes, when current was turned on or off
Nitsche et al⁸²	A/C	M1, hand area	Contralateral orbit	13 min (A), 9 min (C)	0.029	d-cycloserine selectively potentiated the duration of motor cortical excitability enhancements induced by anodal	Itching under the electrodes

						tDCS.	
Nitsche et al⁸³	A/C	M1, hand area	Contralateral orbit	13 min (A), 9 min (C)	0.029	MRI performed 30 and 60 min after tDCS did not show pathological signal alterations in pre- and post-contrast-enhanced T1-weighted and diffusion-weighted MR sequences	None
Nitsche et al⁸⁴	A/C	M1, hand area	Contralateral orbit	4 s A/C; 5 min A/C; 11 min (A), 9 min (C)	0.029	Lorazepam did not influence intra-tDCS effects, resulted in a delayed, but then enhanced and prolonged anodal tDCS-induced excitability elevation for the after-effects	Itching under the electrodes, light flashes, when current was turned on or off
Nitsche et al⁸⁵	A/C	M1, hand area	Contralateral orbit	4 s A/C; 5 min A/C; 11 min (A), 9 min (C)	0.029	Amphetamine significantly enhanced and prolonged increases in anodal, tDCS-induced, long-lasting excitability enhancement	Itching under the electrodes
Nitsche et al⁸⁶	A/C	M1, hand area	Contralateral orbit	4 s A/C; 11 min (A), 9 min (C)	0.029	Carbamazepine selectively eliminated the excitability enhancement induced by anodal stimulation during and after tDCS. Flunarizine resulted in similar changes. Antagonising NMDA receptors did not alter current-generated	Itching under the electrodes, light flashes, when current was turned on or off

						excitability changes during a short stimulation, which elicits no after-effects, but prevented the induction of long-lasting after-effects independent of their direction.	
Nitsche and Paulus⁸⁷	A/C	M1, hand area	Contralateral orbit	4s, 1-5 min	0.006-0.029	Excitability enhancement by anodal, diminution by cathodal tDCS, duration dependent on tDCS duration	None reported
Nitsche and Paulus⁸⁹	A	M1, hand area	Contralateral orbit	5-13 min	0.029	Excitability enhancement dependent on stimulation duration, 13 min anodal tDCS elicits 90 min after-effects, sNSE not enhanced	None reported
Nitsche et al⁸⁸	C	M1, hand area	Contralateral orbit	5-9 min	0.029	Excitability diminution dependent on stimulation duration, 9 min cathodal tDCS elicits 60 min after-effects, sNSE not enhanced	Itching under the electrodes
Power et al⁹⁴	A/C/S	M1, hand area	Contralateral orbit	10 min	0.029	Intermuscular coherence: β -band enhanced after anodal, reduced after cathodal tDCS	None reported
Priori et al⁹⁶	A/C	M1, hand area	Chin	7 sec	0.003-0.02	Excitability diminution by anodal tDCS after cathodal tDCS	None
Priori et al⁹⁷	C	M1, hand area	Contralateral orbit	10 min	0.029	Excitability diminution by cathodal tDCS	None reported
Quartarone et al¹⁰¹	A/C/S	M1, hand	Contralateral orbit	5 min	0.029	Cathodal tDCS decrease MEP amplitudes with and without motor	None reported

		area				imagery, anodal tDCS enhances MEP amplitudes only without motor imagery	
Siebner et al¹⁰⁸	A/C/S	M1, hand area	Contralateral orbit	10 min	0.029	Preconditioning tDCS modifies 1 Hz- rTMS after-effects (homeostatic plasticity)	None reported
<i>Somatosensory cortex</i>							
Antal et al³	A/C/S	S1	Contralateral orbit	15 min	0.029	Cathodal stimulation diminished laser- evoked pain perception and the amplitude of N2 component of LEPs	None reported
Dieckhofer et al²⁹	A/C	S1	Contralateral orbit	9 min	0.042	Reduction of N20 of median nerve SEPs after cathodal tDCS up to 60 min after tDCS	Tingling under the electrodes
Matsunaga et al⁷²	A/C	M1, hand area	Contralateral orbit	10 min	0.029	Amplitudes of P25/N33, N33/P40 (parietal components) and P22/N30 (frontal component) following median nerve stimulation were significantly increased for 60 min after anodal tDCS, no effect of cathodal	Itching under the electrodes
Ragert et al¹⁰²	A/S	S1	Contralateral orbit	20 min	0.04	Improved spatial acuity	None reported
Rogalewski et al¹⁰³	A/C	C4	Contralateral orbit	7min	0.029	Cathodal stimulation compared with sham induced a prolonged decrease of tactile	Itching under the electrodes

						discrimination, while anodal and sham stimulation did not	
Terney et al¹¹⁰	A/C/S	M1	Contralateral orbit	10 min	0.029	Pergolide increased the efficacy of cathodal tDCS to reduce the amplitude of laser-evoked potentials	None reported
Visual cortex							
Accornero et al¹	A/C	Oz	Neck	3/10 min	0.025	N100-decrease by anodal and-increase by cathodal tDCS	None
Antal et al⁴	A/C	Oz	Cz	7 min	0.029	Elevated visual perception threshold by cathodal tDCS	None reported
Antal et al⁵	A/C	Oz	Cz	10 min	0.029	Phosphene threshold reduced by anodal and increased by cathodal tDCS	None reported
Antal et al⁶	A/C	Oz	Cz	10 min	0.029	Moving phosphene threshold reduced by anodal and increased by cathodal tDCS	None reported
Antal et al⁷	A/C	Oz	Cz	5-15 min	0.029	Elevated N70 amplitude by anodal and reduced N70 amplitude by cathodal tDCS	None reported
Antal et al⁸	A/C	Oz	Oz vs Cz	10 min	0.029	Elevated gamma and beta oscillatoryactivities by anodal and reduced by cathodal tDCS	None reported
Antal et al¹⁰	A/C/S	Oz, left V5	Cz	10 min	0.029	Both cathodal and anodal stimulation over MT1/V5 resulted in a significant reduction of the perceived MAE duration, but had no effect on	None reported

						performance in a luminance-change-detection task	
Lang et al⁷⁰	A/C/S	Oz	Cz	10 min	0.029	The priming effect of tDCS on rTMS over the visual cortex is modest compared to the motor cortex	None reported
Cognitive/behavioural Learning/memory							
Antal et al¹²	A/C	Left V5, M1	Cz, Contralateral orbit	7 min	0.029	Improved visuo-motor performance by cathodal tDCS, modified motion perception threshold by anodal and cathodal tDCS	None reported
Antal et al¹¹	A/C	Left V5, M1	Cz, Contralateral orbit	10 min	0.029	Improved visuo-motor learning by anodal tDCS	None reported
Studies	Polarity	Stimulation electrode position	Reference electrode position	Duration	Current density (mA/cm ²)	Effects	Side-effects
Boggio et al¹⁸	A/S	M1, hand area	Contralateral orbit	20 min	0.029	Anodal tDCS on non-dominant M1 improved motor function.	None reported

Boggio et al¹⁹	A/S	M1, left DLPFC	Contralateral orbit	20 min	0.029 or 0.057	Improvement in working memory of Parkinson's disease patients after anodal tDCS of the DLPFC with 2 mA but not with 1 mA.	None reported
Boggio et al²⁰	A/S	DLPFC, Occipital cortex	Supraorbital area	20 min	0.057	Left DLPFC anodal stimulation of depressive patients induced an improvement in an affective go-no-go task.	Mild adverse events equally distributed across the 3 groups (headache, itching, redness of skin).
Fecteau et al³⁰	A/C/S	Left or right DLPFC	Left, right DLPFC or contralateral orbit	20 min	0.057	Bilateral DLPFC tDCS with an anodal electrode over the right or the left DLPFC (with cathodal electrode over the homologous area of the contralateral hemisphere) resulted in a risk-averse response style compared to those with sham or unilateral DLPFC stimulation.	Slight itching sensation.
Fecteau et al³¹	A/C/S	Left or right DLPFC	Right or left DLPFC	15 min	0.057	Right anodal/left cathodal tDCS resulted in safer responses	Slight itching sensation.
Ferrucci et al³³	A/C/S	Cerebellum (2 cm under the inion, 1 cm posterior)	Right deltoid muscle	15 min	0.095	Anodal and cathodal tDCS impairs the practice-dependent proficiency in working memory	1 subject headache (cathodal tDCS)

		r to the mastoid process)					
Floel et al³⁴	A/C/S	Cp5	Contralateral orbit	20 min	0.029	Enhanced language learning by anodal tDCS	None reported
Fregni et al³⁵	A/C/S	M1, DLPFC	Contralateral orbit	10 min	0.029	Left DLPFC anodal tDCS leads to an enhancement of working memory performance.	None reported
Fregni et al³⁶	A/S	Left DLPFC	Contralateral orbit	20 min (5 days)	0.029	Working memory improvement after anodal tDCS on depressive patients	None reported
Iyer et al⁵⁶	A/C/S	F3	Contralateral orbit	20 min	Up to 0.08	Enhanced verbal fluency by anodal tDCS	Skin redness
Kincses et al⁵⁸	A/C/no	Fp3	Cz	10 min	0.029	Anodal tDCS enhanced probabilistic classification learning	None reported
Kuo et al⁶⁰	A/C	M1, hand area	Contralateral orbit	10 min	0.029	No Impact of tDCS on SRTT and in a simple reaction time task, if tDCS applied before task performance	None reported
Lang et al⁶⁹	A/C	M1, hand area	Contralateral orbit	App. 10 min	0.029	Anodal tDCS affects recall performance after motor sequence learning	None reported
Marshall et al⁷³	A/no n	F3 and F4	Both mastoids	15 sec off/15 sec on over 30 min	0.52	Anodal tDCS during slow wave sleep improves declarative verbal memory	None

Marshall et al⁷⁴	A/C/n on	F3 and F4	Both mastoids	15 sec off/15 sec on over 15 min	0.52	Impaired performance in Sternberg-task by anodal and cathodal tDCS	None reported
Nitsche et al⁷⁶	A/C	M1, hand area, premotor, prefrontal, frontopolar cortex	Contralateral orbit	About 10 min	0.029	Anodal stimulation of the primary motor cortex during SRTT and RTT performance resulted in increased performance, whereas stimulation of the remaining cortices had no effect.	Itching under the electrodes
Ohn et al⁹³	A/S	F3	Contralateral orbit	30 min	0.04	Anodal tDCS enhanced performance in a 3 letter back working memory task	None
Rosenkranz et al¹⁰⁶	A/C	M1, hand area	Contralateral orbit	5 min	0.029	With tDCS of anodal and cathodal polarity motor training-induced directional change of thumb movements was reduced during a 10 min post-training interval	None reported
Sparing et al¹⁰⁹	A/C/S	Cp5	Cz	7 min	0.06	Improved picture naming by anodal tDCS	None
<i>Social cognition</i>							
Knoch et al⁵⁹	C	Right DLPFC (F4)	Contralateral orbit	About 14 min (4 min	0.043 (stimulation	Less propensity to punish unfair behavior	None reported

				before and during task performance	electrode) 0.015 (reference)		
Priori et al⁹⁸	A/C/S	Bilateral DLPFC	Right deltoid muscle	10 min	0.046	Anodal tDCS over DLPFC influences experimental deception	None
<i>Perception</i>							
Varga et al¹¹¹	A/C/S	P6-P8	Cz	10 min	0.029	Cathodal stimulation reduced the duration of gender specific after-effect	None reported
<i>Clinical Migraine</i>							
Antal et al¹³	A/C	M1	Contralateral orbit	10 min	0.029	Short term homeostatic plasticity is altered in patients with migraine	None reported
Chadaide et al²⁶	A/C/S	Oz	Cz	10 min	0.029	Cathodal stimulation had no effect on phosphene thresholds in migraineurs	None reported
<i>Depression</i>							
Fregni et al⁴⁵	A/S	Left DLPFC	Contralateral orbit	20 min (5 days)	0.029	Anodal tDCS leads to a significant decrease in depression scores.	None reported
Boggio et al²³	A/S	Left DLPFC, occipita	Contralateral, supraorbital area	20 min (10 days)	0.057	Anodal tDCS leads to a significant decrease in depression scores that lasts for at least 30 d after the end	Mild adverse events equally distributed across the 3 groups (headache, itching, redness of

		l cortex				of treatment.	skin).
Rigonatti et al¹⁰⁴	A/S	Left DLPFC	Contralateral supraorbital area	20 min (10 days)	0.057	Antidepressant effects of tDCS were similar to those of a 6-week course of fluoxetine (20 mg/day)	None reported
<i>Stroke</i>							
Boggio et al²²	A/C/S	M1(hand area) of the affected (anodal) or unaffected (cathodal) Hemisphere	Contralateral supraorbital area	20 min (4 weekly sessions or 5 consecutive daily sessions)	0.029	Anodal or cathodal tDCS leads to a motor improvement. Consecutive daily sessions but not weekly sessions were associated with a cumulative motor improvement that lasted for 2 weeks.	None reported
Fregni et al³⁷	A/C/S	M1	Contralateral orbit	20 min	0.029	Both cathodal stimulation of the unaffected hemisphere and anodal stimulation of the affected hemisphere improved motor performance.	None reported
Hesse et al⁵¹	A	C3/C4	Contralateral orbit	7 min	0.04	Improvement of arm function in patients with paresis after stroke, when tDCS was combined with arm training,	Slight itching under electrode, headache

						improvement of aphasia	
Hummel et al⁵³	A/S	M1, hand area	Contralateral orbit	20 min	0.04	Anodal tDCS improved the performance of a test mimicking activities of daily living with the paretic hand of chronic stroke patients	Slight tingling sensation under the electrode
Hummel et al⁵⁴	A/S	M1, hand area	Contralateral orbit	20 min	0.04	Anodal tDCS improved the performance of simple motor functions such as pinch force and reaction times in chronic stroke patients. The improvement was more pronounced in the more impaired patients.	Slight tingling sensation under the electrode
Monti et al⁷⁵	A/C/S	Left fronto-temporal area	Right deltoid muscle	10 min	0.057	Improvement of naming in patients with chronic non-fluent aphasia by cathodal tDCS	None reported
Parkinson's disease							
Fregni et al³⁸	A/C/S	M1, hand area DLPFC	Contralateral orbit	20 min	0.029	Anodal tDCS of M1 but not cathodal or DLPFC tDCS improved motor function. Anodal stimulation of M1 increased MEP amplitude and area and cathodal stimulation of M1 decreased them	None reported
Pain							

Fregni et al³⁹	A/S	M1	Contralateral orbit	20 min (5 days)	0.057	Pain improvement after anodal stimulation over M1 of patients with central pain due to traumatic spinal cord injury.	None reported
Fregni et al⁴⁰	A/S	M1, DLPFC	Contralateral orbit	20 min (5 days)	0.057	Anodal tDCS of M1 induced greater pain improvement compared with sham stimulation and stimulation of the DLPFC of patients with fibromyalgia. This effect was still significant after 3 weeks of follow up.	The frequency of adverse effects (sleepiness, itching, and headache) was not different across the three conditions of treatment.
Roizenblatt et al¹⁰⁵	A/S	Left M or DLPFC	Contralateral orbit	20 min (5 days)	0.057	M1 tDCS increased sleep efficiency and decreased arousals. DLPFC tDCS was associated with a decreased sleep efficiency, an increase in rapid eye movement and sleep latency. The decrease in REM latency and sleep efficiency were associated with an improvement in fibromyalgia symptoms.	None reported
<i>Craving</i>							
Boggio et al²¹	A/C/S	Left or right	Left or right DLPFC	20 min	0.057	Both anodal left/cathodal right and anodal	The frequency of adverse effects (discomfort, headache, mood

		DLPFC				right/cathodal left decreased alcohol craving compared to sham stimulation. Following treatment, craving could not be further increased by alcohol cues.	changes, and itching) was not different across the three conditions of treatment
Fregni et al⁴¹	A/C/S	Left or right DLPFC	Left or right DLPFC	20 min	0.057	Craving for viewed foods was reduced by anode right/cathode left tDCS. Compared with sham stimulation, subjects fixated food-related pictures less frequently after anode right/cathode left tDCS and consumed less food after both active stimulation conditions.	Few mild adverse events, but with the same frequency in the active and sham tDCS groups.
Fregni et al⁴⁵	A/S	Left or right DLPFC	Homologue area. Cathodal electrode of 100 cm ²	20 min	0.057	Both left and right DLPFC tDCS, but not sham, reduced smoking craving after cue-exposition.	The frequency of adverse effects (drowsiness, itching, headache, scalp burning, concentration problems, mood changes, tingling) was not different across the three conditions of treatment.
<i>Diverse</i>							
Ferrucci et al⁴³	A/C/S	P3-P5,P4-P6	Deltoid muscle	15 min	0.06	Improved word recognition in Alzheimer's disease by anodal and worsened performance by cathodal tDCS	Tingling under electrodes
Fregni et al⁴⁴	A/C/S	Left temporo	Contralateral Supraorbital	3 min	0.029	Anodal tDCS of LTA resulted in a reduction	None reported

		parietal area	area			of tinnitus.	
Huey et al⁵²	A/S	F3	Contralateral orbit	40 min	0.08	No effect on verbal fluency in frontotemporal degeneration	None reported
Quartarone et al⁹⁹	A/C	M1, hand area	Contralateral orbit	10 min	0.029	Lack of tDCS after effects in ALS patients	None reported
Quartarone et al¹⁰⁰	A/C/S	M1, hand area	Contralateral orbit	10 min	0.029	Lack of inhibition by cathodal tDCS in patients with focal dystonia, no clear homeostatic effect with consecutive rTMS	None

3.4 Χρόνος διέγερσης

Στον προκινητικό φλοιό, η αποτελεσματικότητα της διέγερσης εξαρτάται από την τρέχουσα πυκνότητα και την διάρκεια διέγερσης. Αυξάνοντας την πυκνότητα του ρεύματος ή την διάρκεια διέγερσης, διατηρώντας τις υπόλοιπες παραμέτρους σταθερές, οδηγεί σε ισχυρότερες επιπτώσεις μεγαλύτερης διάρκειας.(Nitsche et al. 2000; Nitsche et al.2001; Nitsche et al.2003). Για την αύξηση της πυκνότητας ωστόσο αυτό μπορεί να μην έχει κάποια γραμμική σχέση για κάθε περίπτωση, γιατί με την μεγαλύτερη πυκνότητα ρεύματος θα αυξηθεί η διεισδυτικότητα του ηλεκτρικού πεδίου και έτσι δεν θα επηρεάζονται οι νευρώνες από ρεύματα χαμηλότερης έντασης. Η επίδραση σε αυτούς τους νευρώνες μπορεί να διαφέρει σε σύγκριση με τους επιφανειακούς(Creutzfeldt et al.1962;Nitsche et al. 2008). Επιπλέον, η διέγερση με ρεύματα μεγάλης πυκνότητας μπορεί να είναι επώδυνη. Διότι η αύξηση της πυκνότητας του ρεύματος θα αυξήσει την δερματική αίσθηση του πόνου και μπορεί να επηρεάσει διαφορετικό πλήθος νευρώνων(γιατί όσο μεγαλύτερη είναι η πυκνότητα του ρεύματος, τόσο μεγαλύτερη είναι η διεισδυτικότητα του ενεργού ηλεκτρικού πεδίου).Προτείνεται, η αύξηση της διάρκειας της διέγερσης και όχι της πυκνότητας, εαν επιθυμείται η παράταση της επίδρασης της διακρανιακής διέγερσης για εκτεταμένο χρονικό όριο.

Όπως φαίνεται σε ότι έχει να κάνει με τον κινητικό φλοιό, η ανοδική ή καθοδική διακρανιακή διέγερση που εφαρμόζεται για δευτερόλεπτα οδηγεί σε μια αυξημένη ή μειωμένη διεγερσιμότητα κατά την διάρκεια εφαρμογής της, η οποία δεν ξεπερνάει χρονικά την διέγερση(Nitsche et al.2000 ; Priori et al. 1998) Με την τοποθέτηση δυο ηλεκτροδίων πάνω στο τριχωτό της κεφαλής, η διακρανιακή ηλεκτροδιέγερση με το ηλεκτρόδιο της ανόδου τοποθετημένο πάνω από τον προκινητικό φλοιό και της καθόδου πάνω από τον ετερόπλευρο οφθαλμικό κόγχο, προκαλείται μια προσθιο-οπίσθια κατευθυνόμενη ροή ρεύματος. Αντίθετα, με την ανεστραμμένη τοποθέτηση του ηλεκτροδίου της καθόδου πάνω στον προκινητικό φλοιό οδηγούμαστε σε μια προσθιο-οπίσθια ροή ρεύματος που μειώνει την διεγερσιμότητα.

Σύντομες εφαρμογές ανοδικής ή καθοδικής διακρανιακής διέγερσης οδηγούν σε περιόδους διεγερσιμότητας κατά την διάρκεια της διέγερσης, αλλά όχι μετά τις επιδράσεις. Όταν η διακρανιακή διέγερση εφαρμόζεται για μερικά λεπτά, παράγονται διαρκή αποτελέσματα στον ανθρώπινο κινητικό φλοιό. Αυτά είναι σταθερά για περίπου μια ώρα, αν η διέγερση εφαρμόζεται για 9-13 λεπτά. (Nitsche et al. 2000; Nitsche et al. 2001;Nitsche et al.2003;Ardolino et al. 2005). Η ανοδική ηλεκτροδιέγερση αυξάνει, ενώ η καθοδική tDCS

μειώνει την διεγερσιμότητα, όπως μετράται το εύρος από το δυναμικό πρόκλησης κίνησης(MEP). Επιπλέον, η καθοδική διακρανιακή διέγερση αυξάνει την δύναμη στις δέλτα και θήτα μπάντες του εγκεφαλογραφήματος(Ardolino et al. 2005). Έξω από τον κινητικό φλοιό, ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες δείχνουν ανάλογες επιδράσεις της ανοδικής ηλεκτροδιέγερσης σε προκαλούμενα σωματοαισθητικά δυναμικά(Matsunaga et al. 2004), και για τις δύο διεγέρσεις(ανοδικού και καθοδικού τύπου) σχετικά με την διέγερση στον οπτικό φλοιό(Antal et al. 2004). Ωστόσο, στον οπτικό φλοιό, οι αλλαγές της διεγερσιμότητας ήταν κάπως μικρότερες από αυτές στον κινητικό φλοιό.

Η διάρκεια των αλλαγών της διεγέρσης εξαρτάται από την διάρκεια της διέγερσης που εφαρμόζεται. Με δεδομένη την πυκνότητα του σταθερού ρεύματος, η σύντομη έκθεση σε διακρανιακή διέγερση για δευτερόλεπτα δεν προκάλεσε επακόλουθα, ενώ περίπου 10 λεπτά εφαρμογής tDCs, μπορεί να προκαλέσει αποτελέσματα. Η ακριβής διάρκεια των επιδράσεων που προκαλούνται από μια ορισμένη εφαρμογή της διακρανιακής διέγερσης εξαρτάται από την στοχευμένη περιοχή του εγκεφαλικού φλοιού, έτσι οι επιδράσεις του κινητικού φλοιού δεν μπορούν να επεκταθούν ποσοτικά στον οπτικό φλοιό ή σε άλλες περιοχές του εγκεφάλου.

Αν εκτελούνται επαναλαμβανόμενες συνεδρίες tDCs και οι συσσωρευτικές επιδράσεις δεν είναι ο στόχος μιας συγκεκριμένης μελέτης, το διάστημα διαμεσολάβησης πρέπει να είναι αρκετά μεγάλο για να αποφευχθούν συνεχόμενες επιδράσεις από τις προηγούμενες συνεδρίες. Για τα πρώτα 4 δευτερόλεπτα, το tDCs δεν προκαλεί επιπτώσεις, ένα διάλλειμμα 10 δευτερολέπτων είναι επαρκές μεταξύ των περιόδων διέγερσης(Nitsche et al. 2000). Για συνεδρίες tDCs που παράγουν μικρής διάρκειας (περίπου 10 λεπτά) επιδράσεις, ένα διάλλειμμα μιας ώρας είναι αρκετό μεταξύ των θεραπειών(Nitsche et al.2005). Για συνεδρίες tDCs που παράγουν μεγάλης διάρκειας (παραπάνω από μια ώρα) επιδράσεις, προτείνεται το διάστημα διαμεσολάβησης να είναι από 48 ώρες μέχρι και 1 εβδομάδα(Nitsche et al. 2001; Nitsche et al.2003;Fregni et al. 2005).

Σε περίπτωση που επαναλαμβανόμενες συνεδρίες tDCs εφαρμόζονται για παράταση και σταθεροποίηση των επιδράσεων, τα αντικείμενα της μελέτης γενικά διεγείρονται μια φορά την ημέρα. Πράγματι, έχει αποδειχθεί ότι οι επιδράσεις στην συμπεριφορά από την διακρανιακή εγκεφαλική διέγερση μπορούν να σταθεροποιηθούν και να αυξηθούν με αυτή την διαδικασία(Boggio et al. 1987; Fregni et al. 2006). Ωστόσο, δεν είναι γνωστό αν αυτό το πρωτόκολλο είναι το κατάλληλο για την μεγιστοποίηση των ηλεκτροφυσιολογικών επιδράσεων του tDCs.

Για την εφαρμογή της διακρανιακής εγκεφαλικής διέγερσης συνεχούς ρεύματος(tDCs), προτείνεται ένα αρκετά μεγάλο χρονικό διάστημα διαμεσολάβησης μεταξύ των θεραπειών

για την αποφυγή ακούσιων αποτελεσμάτων από προηγούμενες συνεδρίες. Η διάρκεια αυτού του διαστήματος εξαρτάται από την διαδικασία της διέγερσης. Εάν ο στόχος είναι να προκληθούν πιο σταθερές αλλαγές στην φλοιώδη λειτουργία, επαναλαμβανόμενες καθημερινές συνεδρίες tDCS μπορεί να είναι επαρκείς. Ωστόσο χρειάζονται περαιτέρω μελέτες για το διάστημα μεταξύ των θεραπειών για τα αναγκαία σταθεροποιητικά αποτελέσματα.

3.5 Ασφάλεια

Σύμφωνα με τους Agnew et al. 1987, η παραγωγή ηλεκτροχημικά παραγόμενων τοξινών και προϊόντων διάλυσης του ηλεκτροδίου στην διεπιφάνεια ηλεκτροδίου-ιστού είναι οι μόνοι κίνδυνοι της εφαρμογής του tDCS για την επαφή με το δέρμα, καθώς δεν υπάρχει διεπαφή ηλεκτροδίου-εγκεφάλου. Αν η διακρανιακή ηλεκτροδιέγερση tDCS εφαρμόζεται με σφουγγάρια ηλεκτροδίων εμποτισμένα σε νερό, οι χημικές αντιδράσεις στην διεπιφάνεια ηλεκτροδίου-δέρματος ελαχιστοποιούνται. Ωστόσο, πρόσφατα αναφέρθηκε ότι επαναλαμβανόμενα καθημερινές θεραπείες με tDCS με μια πυκνότητα ρεύματος περίπου $0,06\text{mA}/\text{cm}^2$ προκάλεσε κλινικά σημαντικό ερεθισμό στο δέρμα κάτω απ' τα ηλεκτρόδια σε μερικούς ασθενείς (Nitsche et al. 2008). Έτσι, τα υποκείμενα θα πρέπει να ελεγχθούν προσεκτικά κατά την συνέντευξη για την υπέρξη νόσων του δέρματος (και στο παρελθόν) και να επιθεωρηθεί η κατάσταση του δέρματος κάτω από τα ηλεκτρόδια πριν και μετά την εφαρμογή του tDCS.

Συνήθως παρατηρείται ήπια ερυθρότητα κάτω από τα ηλεκτρόδια, όμως δεν υπάρχει ίχνος καταστροφής του δέρματος καθώς προκαλείται από νευρωνική αγγειοδιαστολή (Durand et al., 2002). Θεωρητικά, η εναπόθεση φορτίου και η ηλεκτρόλυση, η παραγωγή τοξινών ιοντικών ειδών, ή η τροποποίηση των πρωτεϊνών και αμινοξέων στον εγκεφαλικό ιστό θα μπορούσαν επίσης να προκαλέσουν βλάβη στον ιστό, αλλά αυτές οι επιδράσεις πιστεύεται ότι είναι απίθανο να προκληθούν από το υψηλό επίπεδο αιμάτωσης του εγκεφαλικού ιστού και την ρυθμιστική ικανότητα του ιστού. Επιπλέον, δεν υπάρχει καμία απόδειξη πως το tDCS έχει τέτοιο αποτέλεσμα.

Ωστόσο, εάν η διέγερση πραγματοποιείται πάνω από μια βλάβη του κρανίου, σε τρήματα, ή κάποια ανοιχτή πηγή ή κάποια από τις σχισμές σε βρέφη, ή αν η επαφή του ηλεκτροδίου είναι ανεπαρκής, η ροή του ρεύματος μπορεί να επικεντρωθεί τοπικά, το αποτελεσματικό μέγεθος ηλεκτροδίου μειώνεται, και, αν η πυκνότητα του ρεύματος ήταν αρκετά μεγάλη, θα μπορούσε να προκαλέσει βλάβη στους ιστούς (Rush et al., 1968).

Μερικές επιπρόσθετες προφυλάξεις πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν για την ασφαλή διέγερση. Η διέγερση με ένα διαφοροποιημένο ηλεκτρόδιο μπορεί να οδηγήσει το εγκεφαλικό

στέλεχος ή ένα καρδιακό νεύρο σε επικίνδυνες καταστάσεις. Οι Lippold και Redfearn (1964) συνάντησαν μια περίπτωση αναπνευστικής και κινητικής παράλυσης με κράμπες στα χέρια, συνοδευμένη με ναυτία, καθώς παρείχαν ρεύμα σε υγιή υποκείμενα με ηλεκτρόδια και στις δυο πλευρές του πρόσθιου τμήματος του φλοιού με το ηλεκτρόδιο αναφοράς να βρίσκεται στο πόδι. Δεν υπήρξε καμία απώλεια συνείδησης, και η αναπνοή επέστρεψε όταν το ρεύμα διακόπηκε. Ο ασθενής δεν εισήχθηκε στο νοσοκομείο, αλλά είχε μειωμένο κινητικό έλεγχο που διήρκησε για δυο ημέρες, και τελικά επέστρεψε στο φυσιολογικό. Δεν υπήρξαν άλλες σοβαρές ανεπιθύμητες παρενέργειες στη μελέτη και προφανώς ο ασθενής έλαβε δέκα φορές την προβλεπόμενη ένταση, ίσως και 3mA. Αυτή η περίπτωση δεν ισχύει για τα πρωτόκολλα που χρησιμοποιούνται σήμερα (Εικόνα 3.2).

Θα πρέπει να υπάρχει εγγύηση για την παραγωγή σταθερής ισχύς του ρεύματος της συσκευής διέγερσης, επειδή η τρέχουσα ισχύς θα καθορίσει την ένταση του ηλεκτρικού πεδίου στον ιστό. Μια συσκευή σταθερής τάσης θα μπορούσε να οδηγήσει σε ανεπιθύμητη αύξηση της ισχύς του ρεύματος, σε περίπτωση που η αντίσταση μειωνόταν.

Οι διάρκειες διέγερσης, οι οποίες πιθανά θα οδηγήσουν σε αλλαγές στην διεγερσιμότητα διάρκειας παραπάνω από μια ώρα, θα πρέπει να εφαρμόζονται με προσοχή, γιατί οι αλλαγές που διαρκούν τόσο μπορεί να οδηγήσουν σε μόνιμες ή σταθεροποιημένες ακούσιες ή ανεπιθύμητες ενέργειες.

Το ίδιο ισχύει για επανειλημμένη εφαρμογή του tdcS στην ίδια περιοχή του εγκεφάλου χωρίς ένα κατάλληλο διάστημα μεταξύ των θεραπειών. Η επώδυνη διέγερση, η οποία μπορεί να συμβεί με σημαντικά υψηλότερες πυκνότητες ρεύματος από εκείνες που στην τρέχουσα χρήση, θα πρέπει να αποφεύγεται.

Επειδή η εμπειρία χρήσης του tdcS είναι περιορισμένη και το προφίλ κινδύνου δεν είναι πλήρως γνωστό μέχρι σήμερα, για την προσωπική εφαρμογή του tdcS θα πρέπει να προηγηθεί κατάλληλη εκπαίδευση πριν την χρήση της τεχνικής. Η χρήση tdcS σε ασθενείς θα πρέπει να εποπτεύεται από εξουσιοδοτημένο ιατρό.

Εκτεταμένες αποδείξεις εφαρμογών και θεωρητικές γνώσεις των ζώων και των ανθρώπων δείχνουν ότι τα πρωτόκολλα που χρησιμοποιούνται είναι ασφαλή. Ωστόσο, η γνώση σχετικά με τα ασφαλή όρια της διάρκειας και της έντασης είναι ακόμα περιορισμένη. Έτσι αν η φόρτιση ή η πυκνότητα του ρεύματος υπερβεί κατά πολύ τα τελευταία πρωτόκολλα που

έχουν εφαρμοστεί, που μπορεί να είναι επιθυμητό για κλινικούς σκοπούς, προτείνονται τα απαραίτητα μέτρα ασφαλείας από τους Nitsche et al. (2008).

3.5.1 Ασφάλεια εφαρμογής σε υγιείς πληθυσμούς

Για εφαρμογές tDCs σε υγιείς ανθρώπους, τα γενικά κριτήρια αποκλεισμού περιλαμβάνουν τα εξής. Τα υποκείμενα δεν πρέπει να νοσούν από διάφορες ασταθείς ιατρικές καταστάσεις ή από οποιαδήποτε πάθηση που μπορεί να αυξήσει το ρίσκο της διέγερσης, π.χ. νευρολογικές διαταραχές όπως επιληψία ή οξύ έκζεμα κάτω από την περιοχή τοποθέτησης των ηλεκτροδίων. Επιπλέον, δεν πρέπει να φέρουν κάποιο μεταλλικό εμφύτευμα κοντά στα ηλεκτρόδια. Θα πρέπει να υπάρχει η απαραίτητη ενημέρωση για πιθανές παρενέργειες, όπως κεφαλαλγία, ζάλη, ναυτία, αίσθηση φαγούρας καθώς και ερεθισμό του δέρματος κάτω από τα ηλεκτρόδια (Poreisz et al. 2007). Συγκεκριμένα, ηλεκτρόδια πάνω από τις μαστοειδείς αποφύσεις, τα οποία χρησιμοποιούνται για γαλβανική διέγερση του αιθουσαίου συστήματος, μπορεί να προκαλέσει ναυτία (Fitzpatrick et al. 2004). Επειδή το tDCs δεν προκαλεί επιληπτικές κρίσεις, ούτε μειώνει τον ουδό των κρίσεων σε ζώα, (Liebetanz et al. 2006) οι κρίσεις δεν φαίνεται να αποτελούν κίνδυνο για τα υγιή άτομα. Ωστόσο, αυτό μπορεί να μην ισχύει για τους ασθενείς με επιληψία.

3.5.2 Ασφάλεια εφαρμογής σε ασθενείς πληθυσμούς

Η ασφάλεια των πρωτοκόλλων διέγερσης σε ασθενείς είναι επίσης σημαντική. Σε γενικές γραμμές, οι προφυλάξεις που ισχύουν είναι παρόμοιες με αυτές που αναφέρθηκαν προηγούμενως. Ωστόσο, όταν τα πρωτόκολλα περιέχουν παράμετρους διέγερσης σημαντικά πιο έντονους απ' ότι εκείνων που βρίσκονται σε τρέχουσα χρήση, θα πρέπει να ληφθούν τα απαραίτητα μέτρα ασφαλείας (για παράδειγμα, γνωστικά τεστ, EEG, MRI, δείκτες της νευρωνικής βλάβης, ερωτηματολόγια για τις παρενέργειες και κλινικά συμπτώματ

Αυτό είναι απαραίτητο γιατί η τροποποιημένη φυσιολογία των νευροψυχιατρικών παθήσεων θα μπορούσε να καταστήσει τον εγκέφαλο πιο ευάλωτο σε δυσμενείς επιπτώσεις (Εικόνα 3.2)

Device	Disease	Current FDA status
Deep brain stimulation	Parkinsons disease	General approval
	Dystonia	Humanitarian device Exemption approval
	Obsessive–compulsive disorder	Humanitarian device Exemption approval
	Epilepsy	Clinical trials underway
	Treatment-resistant depression	Clinical trials underway
Vagus nerve stimulation	Epilepsy	General approval
	Treatment-resistant depression	General approval
Transcranial magnetic stimulation	Treatment-resistant depression, unipolar	General approval
	Migraine prophylaxis	Clinical trials underway
Transcranial direct current stimulation		No FDA approved indication

Εικόνα 3.2 Σημερινή κατάσταση από πλευράς έγκρισης από τον Αμερικανικό Οργανισμό Φαρμάκων (FDA) των τεχνολογιών ηλεκτροδιέγερσης εγκεφάλου σε σχέση με τις παθήσεις. [τροπ. Mark S.G & Gary Aston-Johnes 2009]

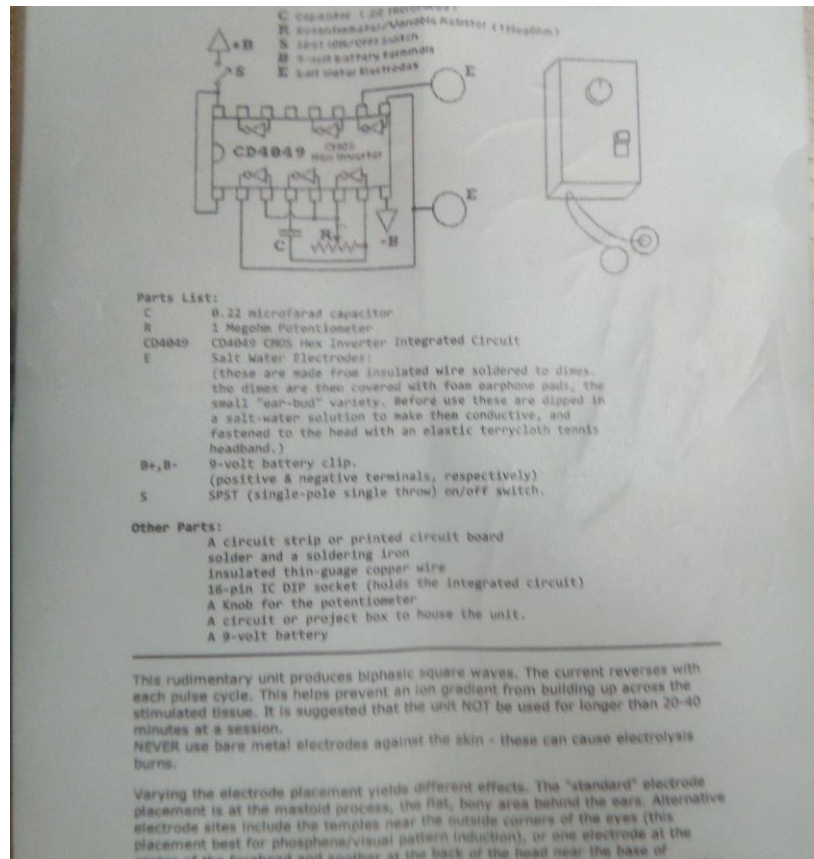
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ

Η παρούσα μελέτη διενεργήθηκε στο Τμήμα Φυσιοθεραπείας του ΤΕΙ Δυτικής Ελλάδος και πιο ειδικά στο Εργαστήριο Υγιοφυσικής και Υπολογιστικής Νοημοσύνης. Χρησιμοποιήθηκε εξ' ολοκλήρου εξοπλισμός του εργαστηρίου και όλες οι μετρήσεις διενεργήθηκαν στους χώρους του.

Πιο ειδικά κατασκευάστηκε από προσωπικό του εργαστηρίου συσκευή tDcs.



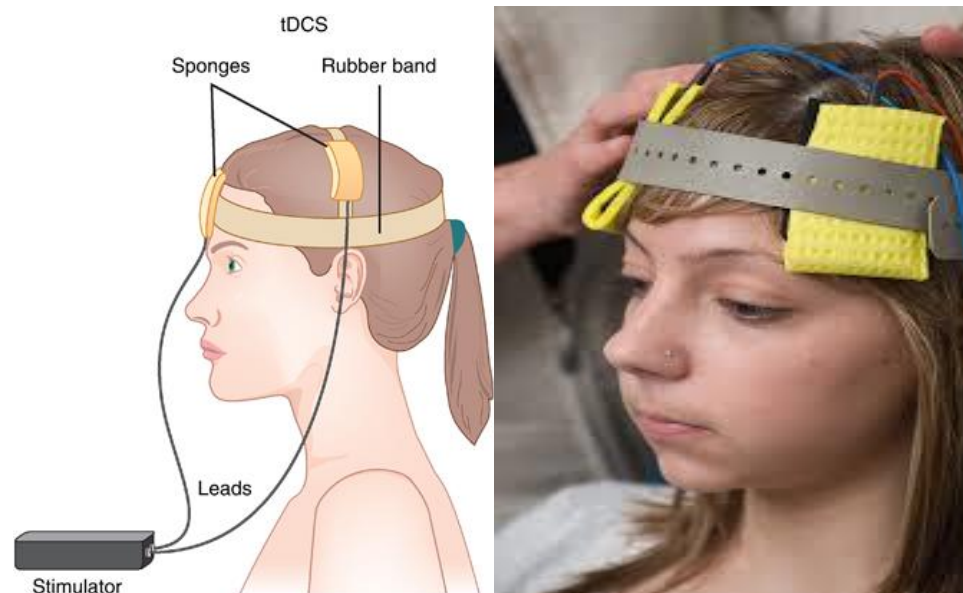
Εικόνα 4.1 Συσκευή tDcs Εργαστηρίου Υγιοφυσικής του ΤΕΙ Δυτικής Ελλάδος



Εικόνα 4.2 Τεχνικά χαρακτηριστικά συσκευής

4.1 Μέθοδος

Εφαρμογή διακρανιακής ηλεκτροδιέγερσης συνεχούς ρεύματος (tDCS) στην θεραπεία της αφασίας ασθενούς που έχει περάσει εγκεφαλικό επεισόδιο (μελετη περίπτωσης).



Εικόνα 4.3 Τοποθέτηση συσκευής και διάταξη πειραματικής διαδικασίας

4.2 Υλικό

Τα κριτήρια για συμμετοχή στην συγκεκριμένη έρευνα ήταν:

- 1) Πρώτη φορά σε εγκεφαλικό στο αριστερό ημισφαίριο
- 2) να έχει περάσει 6 μήνες από το εγκεφαλικό επεισόδιο
- 3) ηλικία μικρότερη των 85 (στην περίπτωσή μας 60 ετών)
- 4) Δεξιόχειρας πριν το εγκεφαλικό επεισόδιο
- 5) Μητρική γλώσσα η Ελληνική
- 6) Να έχει συμμετάσχει σε προηγούμενη εξέταση MRI η οποία βοήθησε την συγκεκριμένη να προσδιοριστούν τα σημεία εφαρμογής της διέγερσης

Στην συγκεκριμένη έρευνα όπως και στην μελέτη των Baker et al, 2010 έγινε εφαρμογή διακρανιακής ηλεκτροδιέγερσης συνεχούς ρεύματος (A-tdcs) με ένταση 1mA και χρόνου 20 λεπτών για 5 μέρες την εβδομάδα. Έπειτα ένα διάλειμμα 7 ημερών έτσι ώστε να μην υπάρχουν μεταφερόμενες επιδράσεις στην επόμενη "ψεύτικη" διακρανιακή ηλεκτροδιέγερση συνεχούς ρεύματος (S-tdcs) η οποία έλαβε μέρος τις επόμενες 5 μέρες για 20 λεπτά.

a) ένα τεστ στον ηλεκτρονικό υπολογιστή όπου ο ασθενής είχε να ταιριάζει λέξεις με εικόνες
b)ανοδικού τύπου ηλεκτρόδιο

c) καθοδικού τύπου ηλεκτρόδιο στον δεξί ώμο (η τοποθέτηση των καλωδίων έγινε με βάση προηγούμενη εξέταση MRI).

d) το μηχάνημα ηλεκτροδιέγερσης τοποθετήθηκε κάπου που δεν μπορεί να το δει ο ασθενής.

4.3 Αποτελέσματα

Η εφαρμογή A-tDCS είχε σημαντικά αποτελέσματα συγκριτικά με το S-tDCS στην έρευνα των Baker et al.2010 με αυτά να διαρκούν το λιγότερο μία εβδομάδα. Έπισης η έρευνα κατέληξε ότι ήταν βάσιμη η διέγερση στο αριστερό ημισφαίριο,συγκεκριμένα στον αριστερό μετωπιαίο φλοιό.

Τα σημαντικότερα ευρήματα όμως δεν είχαν να κάνουν με βελτιώσεις στην θεραπεία της αφασίας αφού δεν μπορούν να βγουν πολλά συμπεράσματα λόγω του μικρού δείγματος.Πράγμα που συμβαίνει όχι μόνο στη συγκεκριμένη έρευνα(Baker et al.2010) αφού η μελέτη του tDCS ως θεραπεία βρίσκεται ερευνητικά σε πολύ πρώιμα στάδια.Υπήρχαν όμως ενδιαφέροντα ευρήματα-παρατηρήσεις.

Υπήρχαν θετικά αποτελέσματα μεταξύ της έντασης,για ενεργοποίηση του αριστερού ημισφαιρίου και συγκεκριμένα του αριστερού μετωπιαίου φλοιού, και αποτελεσματικότητας. Χωρίς όμως να υποτιμάται ο ρόλος του δεξιού ημισφαιρίου στα προγράμματα αποκατάστασης της αφασίας.Παρατηρήθηκε επίσης ότι η αποτελεσματικότητα της θεραπείας δεν εξαρτάται από παράγοντες όπως η ηλικία,εκπαίδευση του ασθενή, μέγεθος της βλάβης, δριμύτητα των συμπτωμάτων της αφασίας, και άλλα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 ΣΥΖΗΤΗΣΗ – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

5.1 Συζήτηση

Η επανάσταση κατανόησης των βασικών μηχανισμών της λειτουργίας, σε ένα νευρωνικό κύκλωμα μιας μικρής περιοχής του εγκεφάλου, συμβαίνει τα τελευταία χρόνια ταυτόχρονα με την έκρηξη των νέων τεχνολογιών για την αλληλεπίδραση με τον εγκέφαλο μέσω άμεσων και έμμεσων παρεμβάσεων. Οι προσεγγίσεις διαφέρουν ριζικά από τις παραδοσιακές, της περιοχής που περιλαμβάνει η neuropsychopharmacology, με βαθιές διαφορές στη δοσολογία, την ανοχή και τη συμμόρφωση. Το πεδίο αυτό είναι μόνο η αρχή για να καταναηθούν μόνο μερικές από τις πιο βασικές αρχές στη νέα αυτή περιοχή. Το μέλλον διαγράφεται λαμπρό για τον τομέα αυτό καθώς υπάρχει ταυτόχρονη επιστημονική εξέλιξη.

Στην παρούσα μελέτη η ασθενής εμφάνισε πρόοδο στα τεστ της έρευνας, του επιπέδου και της μορφής της αφασίας. Επίσης προέκυψε ότι εμφάνιζε εμφανή βελτίωση με το A-tDCS σε σχέση με συνεδρίες με το S-tDCS.

Όπως και στην έρευνα των Baker et al. 2010 όπου οι ερευνητές προσπάθησαν να δώσουν μια εξήγηση στην βελτίωση κάποιων ασθενών, λόγω του tDCS, σε σχέση με κάποιους άλλους και κατέληξαν σε δύο πιθανές περιπτώσεις:

1. Τα καλύτερα αποτελέσματα από A-tDCS στον αριστερό πρόσθιο φλοιό τα είχαν οι ασθενείς με Απραξία Λόγου (AOS), αφασία χωρίς ευφράδια λόγου (nonfluent aphasia) ή και τα δύο.
2. Εμφανίζεται συσχέτιση μεταξύ της βελτίωσης με A-tDCS και του σημείου της βλάβης. Με τα παραπάνω ευρήματα συμφωνεί και η περίπτωση της ασθενούς που εδώ αντιμετωπίστηκε.

5.2 Συμπεράσματα

Η μικρή αυτή παρουσίαση του πρόσφατου ερευνητικού όγκου όπως μπορεί να δει κανείς και από την παράθεση της βιβλιογραφίας στο τέλος του κειμένου, μαρτυρεί πως η γνώση στην νευροβιολογία των νευρωνικών κυκλωμάτων επεκτείνεται. Η τεχνολογία της εγκεφαλικής διέγερσης ως μια από τις πιθανές θεραπευτικές μεθόδους είναι επίσης σε μια πολύ γρήγορη φάση ανάπτυξης.

Κατά την τελευταία δεκαετία οι παραδοσιακές μέθοδοι έχουν ήδη μετατραπεί για να αντιμετωπίσουν ή τουλάχιστον να επηρεάσουν σημαντικά τη θεραπεία του Πάρκινσον, την επιληψία, την δυστονία, ακόμη και την κατάθλιψη. Ευτυχώς, με αυτό το ρυθμό, θα συνεχιστεί και 10 χρόνια από τώρα το πεδίο αυτό δεν θα αφορά καμία από τις σημερινές μεθόδους, αλλά μάλλον άλλη γενιά της εγκεφαλικής διέγερσης, με νέες μεθόδους σχετιζόμενες πάντα με τις γνώσεις που προκύπτουν από τις βασικές επιστήμες ιατρικής απεικόνισης όπως η λειτουργική MRI.

Αφού τα ευρήματα, σχετικά με έρευνες εφαρμογής tACS σε ασθενείς, έχουν να κάνουν με μικρά δείγματα ασθενών και παρόμοια συμπεράσματα. Θεωρήθηκε πολύ σημαντικό το να εφαρμοσθεί η παρέμβαση σε επόμενο στάδιο και σε υγιή άτομα έτσι ώστε να φανούν οι δυνατότητες του μηχανήματος.

Κρίνεται σημαντική η συνέχιση της έρευνας αυτής, σε περισσότερα άτομα.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. **Accornero N, Li Voti P, La Riccia M, Gregori B.** Visual evoked potentials modulation during direct current cortical polarization. *Exp Brain Res* 2007;178:261-266.
2. **Antal et al, Terney D, Poreisz C, Paulus W.** Towards unravelling task-related modulations of neuroplastic changes induced in the human motor cortex. *Eur J Neurosci* 2007;26:2687-2691.
3. **Antal A, Brepohl N, Poreisz C, et al.** Transcranial direct current stimulation over somatosensory cortex decreases experimentally induced acute pain perception. *Clin J Pain* 2008;24:56-63
4. **Antal A, Nitsche MA, Paulus W.** External modulation of visual perception in humans. *Neuroreport* 2001;12:3553-3555.
5. **Antal A, Kincses TZ, Nitsche MA, Paulus W.** Manipulation of phosphene thresholds by transcranial direct current stimulation in man. *Exp Brain Res* 2003;150:375-378.
6. **Antal A, Kincses TZ, Nitsche MA, Paulus W.** Modulation of moving phosphene thresholds by transcranial direct current stimulation of V1 in human. *Neuropsychologia* 2003;41:1802-1807.
7. **Antal A, Kincses TZ, Nitsche MA, Bartfai O, Paulus W.** Excitability changes induced in the human primary visual cortex by transcranial direct current stimulation: direct electrophysiological evidence. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:702-707.
8. **Antal A, Varga ET, Kincses TZ, Nitsche MA, Paulus W.** Oscillatory brain activity and transcranial direct current stimulation in humans. *Neuroreport* 2004;15:1307-1310
9. **Antal A, Nitsche MA, Kruse W, et al.** Direct current stimulation over V5 enhances visuomotor coordination by improving motion perception in humans. *J Cogn Neurosci* 2004;16:521-527.
10. **Antal A, Varga ET, Nitsche MA, et al.** Direct current stimulation over MT +/-V5 modulates motion aftereffect in humans. *Neuroreport* 2004;15:2491-2494.
11. **Antal A, Nitsche MA, Kincses TZ, et al.** Facilitation of visuo-motor learning by transcranial direct current stimulation of the motor and extrastriate visual areas in humans. *Eur J Neurosci* 2004;19: 2888-2892.
12. **Antal A, Nitsche MA, Kruse W, et al.** Direct current stimulation over V5 enhances visuomotor coordination by improving motion perception in humans. *J Cogn Neurosci* 2004;16:521-527.
13. **Antal A, Lang N, Boros K, et al.** Homeostatic metaplasticity of the motor cortex is altered during headache-free intervals in migraine with aura. *Cereb Cortex* 2008 Mar 27. epub ahead of print.
14. **Ardolino G, Bossi B, Barbieri S, Priori A.** Non-synaptic mechanisms underlie the after-effects of cathodal transcutaneous direct current stimulation of the human brain. *J Physiol* 2005;568:653-663
15. **Baker JM, Rorden C, Fridriksson J.** Using transcranial direct-current stimulation to treat stroke patients with aphasia. *Stroke*. 2010 Jun;41(6):1229-36. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.576785. Epub 2010 Apr 15.
16. **Baudewig J, Nitsche MA, Paulus W, Frahm J.** Regional modulation of BOLD MRI responses to human sensorimotor activation by transcranial direct current stimulation. *Magn Reson Med* 2001;45: 196-201

17. **Bindman, L.J. ,Lippold, O. C. J. & Redfearn, J.W.T.** (1964). The action of brief polarizing currents on the cerebral cortex of the rat (1) during current flow and (2) in the production of long-lasting after-effects. *Journal of Physiology* 172 , 369—382
18. **Boggio PS, Castro LO, Savagim EA, et al.** Enhancement of nondominant hand motor function by anodal transcranial direct current stimulation. *Neurosci Lett* 2006;404:232-236
19. **Boggio PS, Ferrucci R, Rigonatti SP, et al.** Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson’s disease. *J Neurol Sci* 2006;249:31-38
20. **Boggio PS, BERPpohl F, Vergara AO, et al.** Go-no-go task performance improvement after anodal transcranial DC stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in major depression. *J Affect Disord* 2007;101:91-98.
21. **Boggio PS, Sultani N, Fecteau S, et al.** Prefrontal cortex modulation using transcranial DC stimulation reduces alcohol craving: a double-blind, sham-controlled study. *Drug Alcohol Depend* 2008;92:55-60.
22. **Boggio PS, Nunes A, Rigonatti SP, et al.** Repeated sessions of non invasive brain DC stimulation is associated with motor function improvement in stroke patients. *Restor Neurol Neurosci* 2007;25: 123-129
23. **Boggio PS, Rigonatti SP, Ribeiro RB, et al.** A randomized, double-blind clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of major depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008;11:249-254.
24. **Boros K, Poreisz C, Münchau A, Paulus W, Nitsche MA.** Premotor transcranial direct current stimulation (tDCS) affects primary motor excitability in humans. *Eur J Neurosci* 2008;27:1292-1300.
25. **Carney MW.** Negative polarisation of the brain in the treatment of manic states. *Ir J Med Sci* 1969;8:133-135.
26. **Chadaide Z, Arlt S, Antal A, et al.** Transcranial direct current stimulation reveals inhibitory deficiency in migraine. *Cephalalgia* 2007; 27:833-839.
27. **Cogiamanian F, Marceglia S, Ardolino G, Barbieri S, Priori A.** Improved isometric force endurance after transcranial direct current stimulation over the human motor cortical areas. *Eur J Neurosci* 2007;26:242-249.
28. **Dundas JE, Thickbroom GW, Mastaglia FL** (2007). Perception of comfort during transcranial DC stimulation: effect of NaCl solution concentration applied to sponge electrodes. *Clin Neurophysiol.*2007 May;118(5):1166-70. Epub 2007 Feb 27. DOI: 10.1016/j.clinph.2007.01.010
29. **Dieckhöfer A, Waberski TD, Nitsche M, et al.** Transcranial direct current stimulation applied over the somatosensory cortex-differential effect on low and high frequency SEPs. *Clin Neurophysiol* 2006;117:2221-2227.
30. **Fecteau S, Knoch D, Fregni F, et al.** Diminishing risk-taking behavior by modulating activity in the prefrontal cortex: a direct current stimulation study. *J Neurosci* 2007;27:12500-12505.
31. **Fecteau S, Pascual-Leone A, Zald DH, et al.** Activation of prefrontal cortex by transcranial direct current stimulation reduces appetite for risk during ambiguous decision making. *J Neurosci* 2007;27: 6212-6218.
32. **Felipe Fregni,Paulo S. Boggio,Michael Nitsche,Felix BERPpohl,Andrea Antal,Eva Feredoes,Marco A. Marcolin,Sergio P. Rigonatti ,Maria T.A. Silva,Walter Paulus,Ivaro Pascual-Leone.** Anodal transcranial direct current stimulation of

prefrontal enhances working memory. Article in *Experimental Brain Search* – October 2005. DOI: 10.1007/s00221-005-2334-6 Source: PubMed

33. **Ferrucci R, Marceglia S, Vergari M, et al.** Cerebellar transcranial direct current stimulation impairs the practice-dependent proficiency increase in working memory. *J Cogn Neurosci* 2008 Mar 17. Epub ahead of print.
34. **Flöel A, Rösser N, Michka O, Knecht S, Breitenstein C.** Noninvasive brain stimulation improves language learning. *J Cogn Neurosci* 2008 Feb 27.. epub ahead of print.
35. **Fregni F, Boggio PS, Nitsche M, et al.** Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory. *Exp Brain Res* 2005;166:23-30.
36. **Fregni F, Boggio PS, Nitsche MA, Rigonatti SP, Pascual-Leone A.** Cognitive effects of repeated sessions of transcranial direct current stimulation in patients with depression. *Depress Anxiety* 2006;23: 482-484.
37. **Fregni F, Boggio PS, Mansur CG, et al.** Transcranial direct current stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Neuroreport* 2005;16:1551-1555.
38. **Fregni F, Boggio PS, Santos MC, et al.** Noninvasive cortical stimulation with transcranial direct current stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21:1693-1702.
39. **Fregni F, Boggio PS, Lima MC, et al.** A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. *Pain* 2006;122:197-209
40. **Fregni F, Gimenes R, Valle AC, et al.** A randomized, sham controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2006;54:3988-3998.
41. **Fregni F, Orsati F, Pedrosa W, et al.** Transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex modulates the desire for specific foods. *Appetite* 2008;51:34-41.
42. **Fregni F, Liguori P, Fecteau S, et al.** Cortical stimulation of the prefrontal cortex with transcranial direct current stimulation reduces cue-provoked smoking craving: a randomized, sham-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2008;69:32-40
43. **Ferrucci R, Mameli F, Guidi I, et al.** Recognition memory in Alzheimer disease. *Neurology* 2008 June 4. epub ahead of print.
44. **Fregni F, Marcondes R, Boggio PS, et al.** Transient tinnitus suppression induced by repetitive transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation. *Eur J Neurol* 2006;13: 996-1001.
45. **Fregni F, Boggio PS, Nitsche MA, et al.** Treatment of major depression with transcranial direct current stimulation. *Bipolar Disord* 2006;8:203-204.
46. **Fridriksson J, Bonilha L, Baker JM, Moser D, Rorden C.** Activity in preserved left hemisphere regions predicts anomia severity in aphasia. *Cereb Cortex*. 2009 In Press.
47. **Furubayashi T, Terao Y, Arai N, et al.** Short and long duration transcranial direct current stimulation (tDCS) over the human hand motor area. *Exp Brain Res* 2008;185:279-286.
48. **Gandiga PC, Hummel FC, Cohen LG.** Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clin Neurophysiol* 2006;117:845-850.
49. **Gartside, I.B.** (1968a) Mechanisms of sustained increases of firing rate of neurons in the rat cerebral cortex after polarization: reverberating circuits or modification of synaptic conductance? *Nature* 220, 382-383.

50. **Hattori, Y. , Moriwaki, A. &Hori, Y.** (1990). Biphasic effects of polarizing current on adenosine-sensitive generation of cyclic A M P in rat cerebral cortex . *Neuroscience Letters* 116, 320—324.
51. **Hesse S, Werner C, Schonhardt EM, et al.** Combined transcranial direct current stimulation and robot-assisted arm training in subacute stroke patients: a pilot study. *Restor Neurol Neurosci* 2007;25:9-15.
52. **Huey ED, Probasco JC, Moll J, et al.** No effect of DC brain polarization on verbal fluency in patients with advanced frontotemporal dementia. *Clin Neurophysiol* 2007;118:1417-1418
53. **Hummel F, Celnik P, Giraux P, et al.** Effects of non-invasive cortical stimulation on skilled motor function in chronic stroke. *Brain* 2005; 128:490-499.
54. **Hummel FC, Voller B, Celnik P, et al.** Effects of brain polarization on reaction times and pinch force in chronic stroke. *BMC Neurosci* 2006;7:73.
55. **Islam N, Aftabuddin M, Moriwaki A, Hattori Y, et al.** Increase in the calcium level following anodal polarization in the rat brain. *Brain Res.* 1995;684(2):206–8. Costain R, et al. 1964.
56. **Iyer MB, Mattu U, Grafman J, et al.** Safety and cognitive effect of frontal DC brain polarization in healthy individuals. *Neurology* 2005;64:872-875.
57. **Jeffery DT, Norton JA, Roy FD, Gorassini MA.** Effects of transcranial direct current stimulation on the excitability of the leg motor cortex. *Exp Brain Res* 2007;182:281-287.
58. **Kincses TZ, Antal A, Nitsche MA, Bártfai O, Paulus W.** Facilitation of probabilistic classification learning by transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex in the human. *Neuropsychologia* 2004;42:113-117.
59. **Knoch D, Nitsche MA, Fischbacher U, et al.** Studying the neurobiology of social interaction behavior with transcranial direct current stimulation - the example of punishing unfairness. *Cereb Cortex* 2007 Dec 24. (epub ahead of print).
60. **Kuo MF, Unger M, Liebetanz D, et al.** Limited impact of homeostatic plasticity on motor learning in humans. *Neuropsychologia* 2008;46: 2122-2128.
61. **Kuo M-F, Grosch J, Fregni F, Paulus W, Nitsche MA.** Focusing effect of acetylcholine on neuroplasticity in the human motor cortex. *J Neurosci* 2007;27:1442-1447.
62. **Kuo MF, Paulus W, Nitsche MA.** Boosting focally-induced brain plasticity by dopamine. *Cereb Cortex* 2008;18:648-651.
63. **Kuo MF, Paulus W, Nitsche MA.** Sex differences of cortical neuroplasticity in humans. *Neuroreport* 2006;17:1703-1707.
64. **Kwon YH, Ko MH, Ahn SH, et al.** Primary motor cortex activation by transcranial direct current stimulation in the human brain. *Neurosci Lett* 2008;435:56-59.
65. **Lang N, Siebner HR, Ward NS, et al.** How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in the human brain? *Eur J Neurosci* 2005;22:495-504
66. **Lang N, Nitsche MA, Paulus W, Rothwell JC, Lemon RN.** Effects of transcranial direct current stimulation over the human motor cortex on corticospinal and transcallosal excitability. *Exp Brain Res* 2004; 156:439-443.
67. **Lang N, Siebner HR, Ernst D, et al.** Preconditioning with transcranial direct current stimulation sensitizes the motor cortex to rapid-rate transcranial magnetic stimulation and controls the direction of after effects. *Biol Psychiatry* 2004;56:634-639
68. **Lang N, Siebner HR, Chadaide Z, et al.** Bidirectional modulation of primary visual cortex excitability: a combined tDCS and rTMS study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:5782-5787.

69. **Lang N, Nitsche MA, Sommer M, Tergau F, Paulus W.** Modulation of motor consolidation by external DC stimulation. *Suppl Clin Neurophysiol* 2003;56:277-281.
70. **Liebetanz D, Nitsche MA, Paulus W.** Pharmacology of transcranial direct current stimulation: missing effect of riluzole. *Suppl Clin Neurophysiol* 2003;56:282-287.
71. **Liebetanz D, Nitsche MA, Tergau F, Paulus W.** Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after effects of human motor cortex excitability. *Brain* 2002;125:2238-2247
72. **Matsunaga K, Nitsche MA, Tsuji S, Rothwell J.** Effect of transcranial DC sensorimotor cortex stimulation on somatosensory evoked potentials in humans. *Clin Neurophysiol* 2004;115:456-460.
73. **Marshall L, Mölle M, Hallschmid M, Born J.** Transcranial direct current stimulation during sleep improves declarative memory. *J Neurosci* 2004;24:9985-9992.
74. **Marshall L, Mölle M, Siebner HR, Born J.** Bifrontal transcranial direct current stimulation slows reaction time in a working memory task. *BMC Neurosci* 2005;6:23.
75. **Monti A, Cogiamanian F, Marceglia S, et al.** Improved naming after transcranial direct current stimulation in aphasia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:451-453.
76. **Nitsche MA, Schauenburg A, Lang N, et al.** Facilitation of implicit motor learning by weak transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex in the human. *J Cogn Neurosci* 2003;15:619-626.
77. **Nitsche M, Cohen LG, Wassermann EM, Priori A, Lang N, Antal A, Paulus W, Hummel F, Boggio PS, Fregni F, Pascual-Leone A.2008.** Transcranial direct current stimulation: State of the art. *Brain Stimul.* 2008 Jul;1(3):206-23. doi: 10.1016/j.brs.2008.06.004. Review.PMID: 20633386.
78. **Nitsche MA, Roth A, Kuo MF, et al.** Timing-dependent modulation of associative plasticity by general network excitability in the human motor cortex. *J Neurosci* 2007;27:3807-3812
79. **Nitsche MA, Doemkes S, Karaköse T, et al.** Shaping the effects of transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *J Neurophysiol* 2007;97:3109-3117
80. **Nitsche MA, Lampe C, Antal A, et al.** Dopaminergic modulation of long-lasting direct current-induced cortical excitability changes in the human motor cortex. *Eur J Neurosci* 2006;23:1651-1657
81. **Nitsche MA, Seeber A, Frommann K, et al.** Modulating parameters of excitability during and after transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *J Physiol* 2005;568:291-303.
82. **Nitsche MA, Jaussi W, Liebetanz D, et al.** Consolidation of human motor cortical neuroplasticity by D-cycloserine. *Neuropsychopharmacology* 2004;29:1573-1578
83. **Nitsche MA, Niehaus L, Hoffmann KT, et al.** MRI study of human brain exposed to weak direct current stimulation of the frontal cortex. *Clin Neurophysiol* 2004;115:2419-2423.
84. **Nitsche MA, Liebetanz D, Schlitterlau A, et al.** GABAergic modulation of DC stimulation-induced motor cortex excitability shifts in humans. *Eur J Neurosci* 2004;19:2720-2726
85. **Nitsche MA, Grundey J, Liebetanz D, et al.** Catecholaminergic consolidation of motor cortical neuroplasticity in humans. *Cereb Cortex* 2004;14:1240-1245.
86. **Nitsche MA, Fricke K, Henschke U, et al.** Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *J Physiol* 2003;553:293-301.

87. **Nitsche MA, Paulus W.** Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol* 2000;527:633-639.
88. **Nitsche MA, Nitsche MS, Klein CC, et al.** Level of action of cathodal DC polarisation induced inhibition of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol* 2003;114:600-604.
89. **Nitsche MA, Paulus W.** Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology* 2001;57:1899-1901.
90. **Nitsche MA, Nitsche MS, Klein CC, Tergau F, Rothwell JC, Paulus W.** Level of action of cathodal DC polarisation induced inhibition of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol*. 2003a;114:600–604. [[PubMed](#)]
91. **M. A. Nitsche, S. Doemkes, T. Karaköse, A. Antal, D. Liebetanz, N. Lang, F. Tergau, W. Paulus.** Shaping the Effects of Transcranial Direct Current Stimulation of the Human Motor Cortex. *Journal of Neurophysiology* Published 1 April 2007 Vol. 97 no. 4, 3109-3117 DOI: 10.1152/jn.01312.2006
92. **Nitsche MA, Paulus W.** Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol* 2000;527:633-639
93. **Ohn SH, Park CI, Yoo WK, et al.** Time-dependent effect of transcranial direct current stimulation on the enhancement of working memory. *Neuroreport* 2008;19:43-47.
94. **Power HA, Norton JA, Porter CL, et al.** Transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex affects cortical drive to human musculature as assessed by intermuscular coherence. *J Physiol* 2006;577:795-803.
95. **Purpura DP, McMurtry JG** (1965) Intracellular activities and evoked potential changes during polarization of motor cortex. *J Neurophysiol* 28:166–185
96. **Priori A, Berardelli A, Rona S, Accornero N, Manfredi M.** Polarization of the human motor cortex through the scalp. *Neuroreport* 1998; 9:2257-2260.
97. **Priori A.** Brain polarization in humans: a reappraisal of an old tool for prolonged non-invasive modulation of brain excitability. *Clin Neurophysiol* 2003;114:589-595.
98. **Priori A, Mameli F, Cogiamanian F, et al.** Lie-specific involvement of dorsolateral prefrontal cortex in deception. *Cereb Cortex* 2008;18: 451-455
99. **Quartarone A, Lang N, Rizzo V, et al.** Motor cortex abnormalities in amyotrophic lateral sclerosis with transcranial direct-current stimulation. *Muscle Nerve* 2007;35:620-624.
100. **Quartarone A, Rizzo V, Bagnato S, et al.** Homeostatic-like plasticity of the primary motor hand area is impaired in focal hand dystonia. *Brain* 2005;128:1943-1950
101. **Quartarone A, Morgante F, Bagnato S, et al.** Long lasting effects of transcranial direct current stimulation on motor imagery. *Neuroreport* 2004;15:1287-1291.
102. **Ragert P, Vandermeeren Y, Camus M, Cohen LG.** Improvement of spatial tactile acuity by transcranial direct current stimulation. *Clin Neurophysiol* 2008;119:805-811.
103. **Rogalewski A, Breitenstein C, Nitsche MA, Paulus W, Knecht S.** Transcranial direct current stimulation disrupts tactile perception. *Eur J Neurosci* 2004;20:313-316.
104. **Rigonatti SP, Boggio PS, Myczkowski ML, et al.** Transcranial direct stimulation and fluoxetine for the treatment of depression. *Eur Psychiatry* 2008;23:74-76
105. **Roizenblatt S, Fregni F, Gimenez R, et al.** Site-specific effects of transcranial direct current stimulation on sleep and pain in fibromyalgia: a randomized, sham-controlled study. *Pain Pract* 2007;7: 297-306.

106. **Rosenkranz K, Nitsche MA, Tergau F, Paulus W.** Diminution of training-induced transient motor cortex plasticity by weak transcranial direct current stimulation in the human. *Neurosci Lett* 2000; 296:61-63.
107. **Schlaug Gottfried, Renga V, Nair D,** 2008. Transcranial direct current stimulation in stroke recovery. *Arch Neurol.* 2008 Dec;65(12):1571-6. doi: 10.1001/archneur.65.12.1571.
108. **Siebner HR, Lang N, Rizzo V, et al.** Preconditioning of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation with transcranial direct current stimulation: evidence for homeostatic plasticity in the human motor cortex. *J Neurosci* 2004;24:3379-3385.
109. **Sparing R, Dafotakis M, Meister IG, Thirugnanasambandam N, Fink GR.** Enhancing language performance with non-invasive brain stimulation - a transcranial direct current stimulation study in healthy humans. *Neuropsychologia* 2008;46:261-268
110. **Terney D, Bergmann I, Poreisz C, et al.** Pergolide increases the efficacy of cathodal direct current stimulation to reduce the amplitude of laser-evoked potentials in humans. *J Pain Symptom Manage* 2008 Mar 9.. epub ahead of print.
111. **Varga ET, Elif K, Antal A, et al.** Cathodal transcranial direct current stimulation over the parietal cortex modifies facial gender adaptation. *Ideggyogy Sz* 2007;60:474-479.
112. **Weiss, S. R. , Eidsath, A. , Li, X. L. , Heynen, T. & Post, R. M.** (1998). Quenching revisited: low level direct current inhibits amygdala-kindled seizures. *Experimental Neurology* 154 , 185—192