

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΔΙΑΚΡΑΝΙΑΚΟΥ ΗΛΕΚΤΡΙΚΟΥ ΕΡΕΘΙΣΜΟΥ (TDCS) ΣΤΗΝ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ ΚΑΙ ΑΦΑΣΙΑ*

Καραγκούνης Παναγιώτης

Ειδικός Ιατρός Φυσικής Ιατρικής και Αποκατάστασης

Περίληψη

Ο διακρανιακός ηλεκτρικός ερεθισμός (Transcranial Direct Current Stimulation – tDCS) συνιστά μία μορφή νευροερεθισμού που χρησιμοποιεί σταθερό, μικρής έντασης ηλεκτρικό ρεύμα που καταφθάνει στην εγκεφαλική περιοχή μέσω επιφανειακών ηλεκτροδίων. Αρχικά αναπτύχθηκε ερευνητικά στο να βοηθήσει ασθενείς με κρανιοεγκεφαλική κάκωση ή ψυχιατρικές νόσους όπως τη μείζονα κατάθλιψη. Σε δεύτερο χρόνο αναδείχτηκε η αξία του στη βελτίωση ασθενών με διαταραχές μνήμης (ασθενείς με Alzheimer), στις περιπτώσεις σχιζοφρένειας, στην αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου και στη βελτίωση της κίνησης σε ασθενείς με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και κινητικά ελλείμματα. Τα τελευταία χρόνια, ο διακρανιακός ηλεκτρικός ερεθισμός χρησιμοποιείται στη νευροαποκατάσταση, ως ασφαλής συμπληρωματική μέθοδος, για την αποκατάσταση του λόγου σε ασθενείς με αφασία. Στην παρούσα ανασκόπηση θα αναφερθούν οι μηχανισμοί δράσης, τα πρωτόκολλα χρήσης της εφαρμογής και τα κυριότερα αποτελέσματα της βιβλιογραφίας για τη επίδρασή τους στη βελτίωση λόγου σε ασθενείς με αφασία.

Λέξεις ευρητηρίου: διακρανιακός ηλεκτρικός ερεθισμός, αφασία, νευροαποκατάσταση

THE ROLE OF TRANSCRANIAL DIRECT CURRENT STIMULATION (TDCS) IN REHABILITATION OF STROKE PATIENTS WITH APHASIA

Karagounis Panagiotis

Physical Medicine and Rehabilitation Specialist

Abstract

Transcranial direct current stimulation (tDCS) is a form of neurostimulation that uses constant, low current delivered to the brain area of interest via electrodes on the scalp. It was originally developed to help patients with brain injuries or psychiatric conditions like major depressive disorder. tDCS appears to have some potential for treating depression. However, there is good evidence that it is useful for cognitive enhancement in memory deficits (in Parkinson's disease and Alzheimer's disease), schizophrenia, neuropathic pain, and improving upper limb function after stroke. Transcranial direct current stimulation is currently used in neuro-rehabilitation, as a safe complementary therapeutic method for the recovery of stroke patients with aphasia. The current review describes the mechanisms of action/safety protocols for the use of tDCS in stroke patients with aphasia and the results of the current bibliography.

Key words: transcranial direct current stimulation, aphasia, neuro-rehabilitation

* Η παρούσα ανασκόπηση αποτελεί μέρος της μεταδιδακτορικής διατριβής του συγγραφέα, που ενισχύθηκε από το Ι.Κ.Υ. στο πλαίσιο υποτροφιών αριστείας μεταπτυχιακών σπουδών στην Ελλάδα – πρόγραμμα Siemens.

Εισαγωγή

Οι άνθρωποι έχουν αναπτύξει την ομιλία για την επικοινωνία τους, με ένα σύστημα συμβόλων σε συνδυασμό με κανόνες γραμματικής και ικανό να μεταφέρει άπειρες έννοιες (1). Η αφασία συνιστά μία διαταραχή της ομιλίας που προκαλείται συνήθως από βλάβες στο αριστερό ημισφαίριο. Η αφασία προκαλεί αδυναμία στην ικανότητα ομιλίας, στην κατανόηση, στην επανάληψη, στη γραφή και ποικίλει η ο τρόπος εμφάνισής της ανάλογα με το είδος αφασίας.

Η αφασία επίσης, μπορεί να συνυπάρχει με διαταραχή στον προγραμματισμό της παραγωγής του λόγου, η οποία ονομάζεται απραξία του λόγου ή/και προφορική απραξία, μία διαταραχή που χαρακτηρίζεται από αδυναμία συντονισμού των διαδοχικών κινήσεων άρθρωσης του λόγου, οι οποίες και είναι αναγκαίες για την παραγωγή του προφορικού λόγου (2).

Διάφορες έρευνες σε ασθενείς με εγκεφαλικές βλάβες, οι οποίες χρησιμοποίησαν τεχνικές νευροτροποποίησης, ανέδειξαν τις διαταραχές που προκαλούνται στα νευρωνικά κυκλώματα που είναι απαραίτητα για τη φυσιολογική ομιλία και βοήθησαν στο να κατανοήσουμε την παθοφυσιολογία της αφασίας και τους τρόπους αποκατάστασής της. Το 1965 ο Penfield (3) ανέφερε ότι ο ηλεκτρικός ερεθισμός της οπίσθιας περιοχής του λόγου του εγκεφαλικού φλοιού (περιοχή Wernicke) προκαλεί διακοπή της ομιλίας και προκαλεί προσωρινή αφασία.

Παρόλο που διάφορες έρευνες (4-6) έχουν χρησιμοποιήσει ερεθισμό του εγκεφαλικού φλοιού σε χειρουργικές επεμβάσεις, αφαιρώντας οστά του κρανίου με αποκάλυψη του εγκεφαλικού φλοιού, η κατανόηση των γνωσιακών μηχανισμών και της παραγωγής του λόγου προήλθε από μη επεμβατικές τεχνικές ερεθισμού του εγκεφάλου, όπως ο διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός (TMS) και πιο πρόσφατα ο διακρανιακός ηλεκτρικός ερεθισμός (Transcranial Direct Current Stimulation-tDCS) (7). Και οι δύο μέθοδοι (TMS και tDCS) μπορούν να τροποποιήσουν κινητικές, αισθητικές, γνωσιακές και συμπεριφορικές απαντήσεις (8-10). Η δυνατότητα της επίδρασης στην εγκεφαλική δραστηριότητα με τις δύο αυτές μεθόδους (11-14), έχει προσελκύσει το ερευνητικό ενδιαφέρον στο πως η μεταβολή της εγκεφαλικής διεγερσιμότητας επηρεάζει το ανθρώπινο δίκτυο παραγωγής λόγου. Τα τελευταία αποτελέσματα αναδεικνύουν ότι αυτές οι τεχνικές νευροτροποποίησης μπορούν να έχουν θεραπευτική δυναμική και να προσφέρουν μία συμπληρωματική θεραπευτική στρατηγική για την αντιμετώπιση της αφασίας (15-16).

Ο διακρανιακός ηλεκτρικός ερεθισμός (tDCS) συνιστά μία μορφή νευροερεθισμού που χρησιμοποιεί σταθερό, μικρής έντασης ηλεκτρικό ρεύμα που καταφθάνει στην εγκεφαλική περιοχή-στόχο μέσω επιφανειακών ηλεκτροδίων που τοποθετούνται στο κρανίο (17). Αρχικά αναπτύχθηκε ερευνητικά στο να βοηθήσει ασθενείς με κρανιοεγκεφαλική κάκωση ή ψυχιατρικές νόσους όπως τη μείζονα κατάθλιψη (18). Σε δεύτερο

χρόνο αναδείχτηκε η αξία του στη βελτίωση ασθενών με διαταραχές μνήμης (ασθενείς με Alzheimer), στις περιπτώσεις σχιζοφρένειας, στην αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου και στη βελτίωση της κίνησης σε ασθενείς με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και κινητικά ελλείμματα (19).

Ασφάλεια της μεθόδου

Οι παρενέργειες του διακρανιακού ηλεκτρικού ερεθισμού περιορίζονται (όταν γίνεται σωστή χρήση από εκπαιδευμένο προσωπικό και ακολουθώντας τα πρωτόκολλα ασφαλείας) στην εμφάνιση ήπιας έντασης κεφαλαλγίας και κνησμού-ερυθρότητας στα σημεία εφαρμογής του ερεθίσματος στο κρανίο. Γενικά θεωρείται ως μία ασφαλής μέθοδος εγκεφαλικού ερεθισμού (20). Τα πρωτόκολλα ασφαλείας περιορίζουν την ένταση του ερεθίσματος, τη διάρκεια και τη συχνότητα αυτού.

Πρωτόκολλα ασφαλείας εφαρμογής διακρανιακού ηλεκτρικού ερεθισμού

Τα τελευταία δέκα έτη δημιουργήθηκαν διάφορα πρωτόκολλα ασφαλείας για τη χρήση του διακρανιακού ηλεκτρικού ερεθισμού, ώστε να περιοριστούν στο ελάχιστο οι παρενέργειες από τη θεραπευτική του χρήση (21). Τα τελευταία πρωτόκολλα ασφαλείας περιορίζουν τη χρήση του ερεθισμού στη μία συνεδρία ανά ημέρα και με διάρκεια το ανώτερο τα 60'. Η ένταση του ερεθίσματος θεωρείται ασφαλής στα όρια των 4 mA (22). Διάφορες μελέτες σε αρουραίους ανέδειξαν το όριο εφαρμογής του ερεθίσματος ώστε να μην προκληθεί εγκεφαλική βλάβη και αναφέρουν ότι στον καθοδικό ερεθισμό, πυκνότητα ρεύματος της τάξης των 142.9 A/m² προκαλεί μία πυκνότητα εκφόρτισης των 52400 C/m², η οποία και μπορεί να προκαλέσει εγκεφαλική βλάβη (23). Εδώ λείπει ένα σύντομο σχόλιο κατά πόσο αυτές οι τιμές διαφέρουν από τις τιμές που χρησιμοποιούνται στον άνθρωπο.

Δεν αναφέρεται στη βιβλιογραφία σαφής περιορισμός στη διάρκεια του ερεθίσματος, όμως τα 20' θεωρούνται ο ιδανικός χρόνος εφαρμογής του ερεθίσματος. Αναφέρεται επίσης, ότι σε διάρκεια δράσης 10' του ερεθίσματος, εμφανίζονται επιδράσεις με διάρκεια έως και 60' (24).

Συνήθεις παρενέργειες από την εφαρμογή του ερεθισμού

Αυτές περιλαμβάνουν τον τοπικό δερματικό ερεθισμό, σημεία φωτός, κεφαλαλγία, ίλιγγο και αίσθημα κνησμού στα σημεία εφαρμογής (25). Ο ίλιγγος επέρχεται κυρίως όταν τα ηλεκτρόδια τοποθετούνται στο σημεία της μαστοειδούς απόφυσης και ερεθίζεται το αιθουσαίο σύστημα. Σημεία φωτός εμφανίζονται σε εφαρμογή των ηλεκτροδίων κοντά στους οφθαλμούς. Πρόσφατα μελέτη σε 500 συμμετέχοντες (26), στους

οποίους και ακολουθήθηκε ασφαλές πρωτόκολλο εφαρμογής του διακρανιακού ηλεκτρικού ερεθισμού, ανέδειξε ως παρενέργειες μόνο το δερματικό τοπικό ερεθισμό και το αίσθημα φωτός μαζί με ήπια κεφαλαλγία μετά τη χρήση του ερεθισμού.

Βασικός μηχανισμός δράσης

Ένα από τα χαρακτηριστικά της εφαρμογής του διακρανιακού ηλεκτρικού ερεθισμού, είναι η δυνατότητα μεταβολών της λειτουργίας του εγκεφαλικού φλοιού και μετά το πέρας του ερεθισμού (27). Η διάρκεια αυτών των μεταβολών εξαρτάται από τη διάρκεια και την ένταση του ερεθίσματος. Όσο αυξάνει η ένταση και η διάρκεια του ερεθίσματος, τόσο αυξάνει και η διάρκεια δράσης και η μεταβολή της λειτουργίας του εγκεφαλικού φλοιού (28). Ο ηλεκτρικός ερεθισμός προκαλεί είτε εκπόλωση είτε υπερπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης των νευρώνων. Στην περίπτωση εφαρμογής ανοδικού ερεθισμού (θετικός ερεθισμός), προκαλείται εκπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης που αυξάνει τη διεγερσιμότητα των κυττάρων και επιτρέπει τη ταχύτερη πυροδότησή τους. Στην αντίθετη περίπτωση εφαρμογής του καθοδικού ερεθισμού (αρνητικός ερεθισμός), προκαλείται υπερπόλωση που μειώνει τη νευρωνική διεγερσιμότητα (29).

Τεχνική εφαρμογής

Ο μηχανισμός δράσης του διακρανιακού ηλεκτρικού ερεθισμού έγκειται στην εφαρμογή σταθερής και ήπιας έντασης ηλεκτρικού ρεύματος μέσω επιφανειακών ηλεκτροδίων (30). Όταν τα επιφανειακά ηλεκτρόδια τοποθετηθούν στην περιοχή ενδιαφέροντος, το ρεύμα προκαλεί ενδοεγκεφαλική ηλεκτρική ροή, η οποία είτε αυξάνει είτε μειώνει τη νευρωνική διεγερσιμότητα στη συγκεκριμένη περιοχή στόχο, ανάλογα με το είδος ερεθισμού που εφαρμόζεται (31). Η μεταβολή της νευρωνικής διεγερσιμότητας οδηγεί σε μεταβολές της εγκεφαλικής λειτουργίας που μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε διάφορες θεραπευτικές προσεγγίσεις (32).

Η συσκευή του διακρανιακού ηλεκτρικού ερεθισμού αποτελείται από 2 κύρια μέρη: τη συσκευή παραγωγής του ηλεκτρικού ερεθίσματος και 2 επιφανειακά ηλεκτρόδια. Το ένα ηλεκτρόδιο είναι το ανοδικό, θετικά πολωμένο ηλεκτρόδιο και το άλλο το καθοδικό, αρνητικά πολωμένο. Το κύκλωμα που δημιουργείται μεταξύ των ηλεκτροδίων και του αγωγίμου ενδιάμεσου ιστού, προκαλεί μετακίνηση των ιόντων. Τα θετικά ιόντα θα μετακινηθούν προς το καθοδικό ηλεκτρόδιο ενώ τα αρνητικά ιόντα θα μετακινηθούν προς το ανοδικό ηλεκτρόδιο. Η συσκευή ελέγχει τη διάρκεια και την ένταση του ερεθίσματος. Η σωστή εφαρμογή των ηλεκτροδίων εξασφαλίζει τη μειωμένη αντίσταση και τη σωστή κατεύθυνση του ηλεκτρικού ερεθίσματος. Το μέγεθος του ηλεκτροδίου μεταβάλλει και την περιοχή ερεθισμού: τα μικρότερα επιφανειακά ηλεκτρόδια εξασφαλίζουν μία πιο εστιακή θεραπεία, ενώ τα μεγα-

λύτερα σε επιφάνεια επιτυγχάνουν διέγερση μεγαλύτερων εγκεφαλικών περιοχών (33). Το ένα ηλεκτρόδιο τοποθετείται στην περιοχή ενδιαφέροντος και το άλλο σε άλλη περιοχή (συνήθως αυχενική μοίρα ή ωμική ζώνη). Για την εντόπιση της περιοχής στόχου, χρησιμοποιούνται μέθοδοι νευροαπεικόνισης όπως μαγνητική τομογραφία, λειτουργική μαγνητική τομογραφία ή τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίου (PET).

Είδη ερεθισμού

Περιγράφονται 3 κύρια είδη ερεθισμού (34): ο ανοδικός, ο καθοδικός και ο εικονικός (sham). Ο ανοδικός ερεθισμός είναι θετικός (V+) και προκαλεί αύξηση της νευρωνικής διεγερσιμότητας στην περιοχή που εφαρμόζεται. Ο καθοδικός ερεθισμός είναι αρνητικός (V-) και προκαλεί μείωση της νευρωνικής διεγερσιμότητας. Ο καθοδικός ερεθισμός μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε καταστάσεις ψυχιατρικών διαταραχών όπου προκαλούνται από υπερδιέγερση κάποιας εγκεφαλικής περιοχής (35). Ο εικονικός ερεθισμός χρησιμοποιείται σε ομάδες ελέγχου και δεν προκαλεί μεταβολές της διεγερσιμότητας των νευρώνων (36).

Βασικές αρχές του διακρανιακού ηλεκτρικού ερεθισμού

Ο διακρανιακός ηλεκτρικός ερεθισμός μεταβάλλει στιγμιαία τη νευρωνική δραστηριότητα, μέσω ενός ασθενούς, σε ένταση, ηλεκτρικού ρεύματος που φθάνει στα οστά του κρανίου και προκαλεί μακροπρόθεσμες σε διάρκεια επιδράσεις στον εγκέφαλο (37). Το ηλεκτρόδιο ερεθισμού τοποθετείται πάνω στην περιοχή "στόχο" (που θέλουμε να ερεθίσουμε) (Πώς ορίζονται αυτά τα σημεία;) και το ηλεκτρόδιο αναφοράς είτε σε διαφορετική περιοχή του κρανίου (διπολικός διακρανιακός ηλεκτρικός ερεθισμός) είτε σε μία διαφορετική ανατομική περιοχή, συνήθως στη δεξιά ωμική ζώνη (μονοπολικός διακρανιακός ηλεκτρικός ερεθισμός). Ο διακρανιακός ηλεκτρικός ερεθισμός θεωρείται μία ασφαλής τεχνική που δεν προκαλεί μείζονες παρενέργειες (38).

Παρόλο που δεν έχουν πλήρως ξεκαθαρίσει οι μηχανισμοί δράσης του διακρανιακού ηλεκτρικού ερεθισμού, είναι κοινώς αποδεκτό ότι προκαλείται διαφορετική επίδραση στην εγκεφαλική δραστηριότητα, ανάλογα με την πόλωση του ρεύματος, την ένταση και τη διάρκεια του ερεθίσματος (39). Γενικότερα, ο ανοδικός ερεθισμός προκαλεί εκπόλωση των νευρώνων, η οποία οδηγεί σε αύξηση της διεγερσιμότητας, όπου ο καθοδικός ερεθισμός προκαλεί τα αντίστροφα αποτελέσματα (υπερπόλωση και μείωση της διεγερσιμότητας αυτών) (40). Οι μηχανισμοί δράσης του διακρανιακού ηλεκτρικού ερεθισμού κατηγοριοποιούνται σε συναπτικούς (που μεταβάλλουν την ένταση της συναπτικής δραστηριότητας) και μη συναπτικούς (που προκαλούν μεταβολές στο δυναμικό ηρεμίας στους προσυναπτικούς και μετασυναπτικούς νευρώνες) (41).

Οι μηχανισμοί δράσης κατά τη διάρκεια της εφαρμογής του ηλεκτρικού ερεθισμού, είναι διαφορετικοί από αυτούς που είναι υπεύθυνοι για τα βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα αποτελέσματα μετά την εφαρμογή της τεχνικής (42). Η επίδραση του διακρανιακού ηλεκτρικού ερεθισμού κατά τη διάρκεια εφαρμογής του, προκαλείται από μεταβολή στο δυναμικό ηρεμίας των νευρώνων, ενώ οι μακροπρόθεσμες-μετά το πέρας της εφαρμογής- επιδράσεις, εξηγούνται από πολλαπλούς μηχανισμούς (43). Φαρμακολογικές μελέτες (43-44) σε υγιείς συμμετέχοντες ανέδειξαν ότι η χρησιμοποίηση ανταγωνιστών των υποδοχέων NMDA (N-μεθυλ-D-α-σπαρτικό οξύ – ιονοτροπικοί υποδοχείς του διεγερτικού νευροδιαβιβαστή γλουταμικό οξύ) αναστέλλει την επίδραση του ηλεκτρικού ερεθισμού, ενώ άλλες φαρμακευτικές ουσίες που δρουν σε νευροδιαβιβαστές, όπως GABAεργικοί, ντοπαμινεργικοί και χολινεργικοί, μεταβάλλουν την επίδραση του διακρανιακού ηλεκτρικού ερεθισμού. Εκτός από την επίδραση σε επίπεδο των νευροδιαβιβαστών, ο διακρανιακός ηλεκτρικός ερεθισμός φαίνεται να μεταβάλλει τα επίπεδα του ενδοκυτταρικού cAMP, την πρωτεϊνική σύνθεση, τα επίπεδα ιόντων ασβεστίου, τη μορφή του κυτταροσκελετού, την αιματική ροή, το επίπεδο οξυγόνωσης του εγκεφάλου και το τοπικό pH (45).

Οι νευροφυσιολογικές επιδράσεις του διακρανιακού ηλεκτρικού ερεθισμού στη φλοιική διεγερσιμότητα, διαφέρουν μεταξύ υγιών και ασθενών. Οι ερευνητές (46) αναφέρουν ότι ο ανοδικός διακρανιακός ηλεκτρικός ερεθισμός αυξάνει το μέγεθος των κινητικών προκλητών δυναμικών στους μύς του ημίπληκτου άνω άκρου σε ασθενείς και σε υγιείς συμμετέχοντες, ενώ ο καθοδικός ερεθισμός αυξάνει το μέγεθος των κινητικών προκλητών δυναμικών σε ασθενείς με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ενώ μειώνει το μέγεθός τους σε υγιείς συμμετέχοντες. Επιπρόσθετα, σε ασθενείς με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, τόσο ο ανοδικός όσο και ο καθοδικός διακρανιακός ηλεκτρικός ερεθισμός αυξάνουν τη διεγερσιμότητα του εγκεφαλικού φλοιού που έχει υποστεί βλάβη (47). Παρά τις παραπάνω διαφορές της επίδρασης εφαρμογής του ερεθισμού σε ασθενείς και υγιείς συμμετέχοντες, ο ηλεκτρικός ερεθισμός προκαλεί αύξηση της διεγερσιμότητας και λειτουργικές μεταβολές στον εγκέφαλο και χρησιμοποιείται στη νευροαποκατάσταση ως συμπληρωματική μέθοδος (48).

Ως μέθοδος νευροτροποποίησης για θεραπευτική χρήση, ο διακρανιακός ηλεκτρικός ερεθισμός φαίνεται να προτιμάται σε σχέση με το διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμό (TMS) για διάφορους λόγους (49). Ο διακρανιακός ηλεκτρικός ερεθισμός είναι λιγότερο ακριβός από το μαγνητικό ερεθισμό, πιο εύκολος στην εφαρμογή του και μπορούν να χρησιμοποιηθούν φορητές συσκευές ερεθισμού (49). Επίσης, ο διακρανιακός ηλεκτρικός ερεθισμός προκαλεί διεγερσιμότητα σε ευρύτερη περιοχή του εγκεφάλου (σε αντίθεση με το μαγνητικό ερεθισμό που έχει περισσότερο εστιακή

δράση) και έτσι στον ίδιο χρόνο και χωρίς την ανάγκη ακριβών συσκευών πλοήγησης μπορούν να διεγερθούν και άλλες περιοχές που χρήζουν αποκατάστασης (όπως ο κινητικός φλοιός σε ασθενείς με κινητικά ελλείμματα) (50). Επιπλέον, επειδή τα ηλεκτρόδια που χρησιμοποιούνται στο διακρανιακό ηλεκτρικό ερεθισμό είναι ασφαλώς εγκατεστημένα στο κρανίο, επιτρέπουν στον ασθενή ελευθερία κινήσεων και επιτρέπουν τη χρήση του κατά τη διάρκεια θεραπευτικών συνεδριών (λογοθεραπεία ή/και εργοθεραπεία).

Έρευνα σε αphasικούς ασθενείς

Διάφοροι ερευνητές (51-54) που διερεύνησαν την επίδραση του διακρανιακού ηλεκτρικού ερεθισμού σε ασθενείς με αφασία, εφάρμοσαν τον ερεθισμό στην αριστερή μετωποβρεγματική περιοχή σε ασθενείς με χρόνια αφασία και αξιολόγησαν τα αποτελέσματα του ανοδικού, καθοδικού και εικονικού ερεθισμού. Οι συμμετέχοντες αξιολογήθηκαν στην ικανότητα να ονοματίζουν κάρτες πριν και μετά την εφαρμογή του διακρανιακού ηλεκτρικού ερεθισμού. Τα αποτελέσματα έδειξαν βελτίωση της τάξης του 33.6% στην ακρίβεια ονομασίας αντικειμένων μετά την εφαρμογή του καθοδικού ερεθισμού. Στη συγκεκριμένη έρευνα (52), τόσο ο ανοδικός όσο και ο εικονικός ερεθισμός απέτυχαν να επιφέρουν βελτίωση, όπως και η εφαρμογή του ερεθισμού στην ινιακή περιοχή δεν επέφερε κάποια βελτίωση στην απόδοση των ασθενών. Συμπερασματικά αναφέρουν ότι η περιοχή ερεθισμού και το είδος ηλεκτροδίου είναι οι κύριοι παράγοντες για την επίτευξη βελτίωσης στους ασθενείς με αφασία (54). Λόγω του ότι ο καθοδικός ερεθισμός μειώνει τη διεγερσιμότητα σε φλοιϊκά ανασταλτικά κυκλώματα, αναφέρεται ότι η βελτίωση στους αphasικούς ασθενείς αποδίδεται στην αναστολή της διανευρωνικής καταστολής και συνεπώς στη βελτίωση της λειτουργίας στις περιοχές του εγκεφαλικού φλοιού που έχουν υποστεί βλάβη (53).

Σε συμφωνία με την παραπάνω υπόθεση, αναφέρεται (55) ότι ο καθοδικός ηλεκτρικός ερεθισμός αυξάνει τη διεγερσιμότητα των περιοχών του φλοιού που έχουν υποστεί βλάβη σε ασθενείς με αφασία. Οι ερευνητές (56-57) προτείνουν την καθημερινή εφαρμογή του διακρανιακού ηλεκτρικού ερεθισμού ώστε να επιτευχθούν τα μέγιστα αποτελέσματα στη βελτίωση του λόγου και συνιστούν περαιτέρω έρευνα για το συνδυασμό διακρανιακού ηλεκτρικού ερεθισμού με λογοθεραπεία σε ασθενείς με αφασία.

Εφαρμογή του διακρανιακού ηλεκτρικού ερεθισμού στη μετωπιαία φλοιική περιοχή

Σε έρευνα (58) εφαρμογής του ανοδικού ερεθισμού στον κινητικό φλοιό κατά τη διάρκεια φυσικοθεραπείας σε ασθενείς με ημιπληγία, αναφέρεται βελτίωση της εκπομπής του λόγου σε μία έως και τέσσερις από τις δοκιμασίες του Aachener τεστ για την αφασία, σε

σύνολο 5 ασθενών με αφασία. Η βελτίωση στην εκπομπή του λόγου, σε ερεθισμό του κινητικού φλοιού, αποδίδεται στην ανατομική γεινίαση μεταξύ της κινητικής περιοχής του άνω άκρου και των κέντρων του λόγου.

Μία άλλη μελέτη (59) με ερεθισμό της αριστερής μετωπιαίας φλοιϊκής περιοχής διενεργήθηκε σε ασθενείς με χρόνια αφασία. Στους συμμετέχοντες εφαρμόστηκε ανοδικός και εικονικός ερεθισμός, ώστε να αξιολογηθεί η βελτίωση σε δοκιμασία για την ανομία. Για την ακριβή εφαρμογή των ηλεκτροδίων διενεργήθηκε λειτουργική μαγνητική τομογραφία, με σκοπό τη χαρτογράφηση της ανατομικής περιοχής. Μετά το πέρας της εφαρμογής του ανοδικού ερεθισμού, επήλθε σημαντική βελτίωση στην απόδοση των ασθενών με διάρκεια έως και 7 ημέρες μετά την εφαρμογή.

Μία πρόσφατη μελέτη (60), ανέδειξε τη θετική επίδραση του ανοδικού ερεθισμού σε εφαρμογή του στην αριστερή κινητική περιοχή ομιλίας, σε χρόνιους ασθενείς με απραξία λόγου, μετά από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Όλοι οι ασθενείς με εφαρμογή ανοδικού ερεθισμού, ανέδειξαν βελτίωση στην άρθρωση του λόγου, ενώ η ακρίβεια των απαντήσεων στις δοκιμασίες βελτιώθηκε σε μεγαλύτερο βαθμό με τον ανοδικό ερεθισμό σε σχέση με τον εικονικό ερεθισμό. Η βελτίωση αυτή διατηρήθηκε έως και 2 μήνες μετά το πέρας των συνεδριών διακρανιακού ηλεκτρικού ερεθισμού. Οι ερευνητές καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η εφαρμογή του ανοδικού ερεθισμού στην αριστερή κινητική περιοχή του λόγου πρέπει να συνδυάζεται με ταυτόχρονο πρόγραμμα λογοθεραπείας ώστε να επέλθουν τα βέλτιστα αποτελέσματα στην απόδοση της άρθρωσης του λόγου.

Σε άλλη έρευνα (61) με ασθενείς με χρόνια αφασία, οι ερευνητές εφάρμοσαν το διακρανιακό ηλεκτρικό ερεθισμό στην περιοχή Broca, σε δύο πειραματικές συνθήκες: στην πρώτη οι ασθενείς ακολούθησαν πρόγραμμα ενίσχυσης ανάκτησης λέξεων χωρίς τη χρήση ερεθισμού και στη δεύτερη συνδυασμό προγράμματος ενίσχυσης ανάκτησης λέξεων με καθοδικό και εικονικό ερεθισμό. Μετά την εφαρμογή του καθοδικού ερεθισμού, η ακρίβεια ονομασίας αντικειμένων βελτιώθηκε σημαντικά σε σχέση με την πρώτη συνθήκη και με τον εικονικό ερεθισμό. Ενώ οι χρόνοι αντίδρασης για τις απαντήσεις των εξεταζομένων ήταν μειωμένοι σε σχέση με την πρώτη συνθήκη, δεν αναφέρεται στατιστική σημαντικότητα. Οι ερευνητές καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η εφαρμογή του καθοδικού ερεθισμού στην περιοχή Broca, βελτιώνει την ακρίβεια των απαντήσεων σε ασθενείς με αφασία.

Σε πειραματική έρευνα (62), χρησιμοποιήθηκε ο συνδυασμός εφαρμογής του ανοδικού ερεθισμού στη δεξιά κινητική περιοχή του λόγου με ταυτόχρονη θεραπεία μελωδικού τονισμού, με αποτέλεσμα τη βελτίωση στη ροή του λόγου. Πιο συγκεκριμένα, ασθενείς με χρόνια και μέσης βαρύτητας αφασία Broca, έλαβαν δύο συνδυαστικές θεραπευτικές συνεδρίες (ανοδικού

ερεθισμού και θεραπείας μελωδικού τονισμού) με διαφορά 7 ημερών μεταξύ αυτών. Τα αποτελέσματα ανέδειξαν στατιστικά σημαντική βελτίωση στη ροή του λόγου των ασθενών με αφασία.

Οι ερευνητές (63) εξέτασαν τους παράγοντες που σχετίζονται με βελτίωση στην εκπομπή λόγου, στην περίπτωση εφαρμογής καθοδικού ερεθισμού. Συμμετείχαν ασθενείς με υποξεία και χρόνια αφασία μετά από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και η θεραπεία ήταν συνδυαστική με διακρανιακό ηλεκτρικό ερεθισμό και λογοθεραπεία. Ως δοκιμασία χρησιμοποίησαν την κορεάτικη έκδοση του Western Aphasia Battery. Οι παράγοντες ηλικία, φύλο, αρχικός χρόνος εφαρμογής του ερεθισμού και το είδος αφασίας αξιολογήθηκαν και τα αποτελέσματα ανέδειξαν ότι η βελτίωση είναι μεγαλύτερη στους ασθενείς με λιγότερο σοβαρή αφασία και που έλαβαν τη θεραπεία νωρίτερα από τις 30 ημέρες μετά το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Οι ασθενείς με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο αιμορραγικού τύπου εμφάνισαν μεγαλύτερη βελτίωση σε σχέση με τους ασθενείς ισχαιμικού τύπου. Οι παράγοντες ηλικία και φύλο δεν εμφανίστηκαν να επηρεάζουν το βαθμό βελτίωσης των ασθενών.

Εφαρμογή του διακρανιακού ηλεκτρικού ερεθισμού στη βρεγματική φλοιϊκή περιοχή

Διάφοροι ερευνητές (64-66) εξέτασαν την εφαρμογή του διακρανιακού ηλεκτρικού ερεθισμού στην ανάκτηση λέξεων σε ασθενείς με αφασία. Εφάρμοσαν συνδυασμό θεραπείας ηλεκτρικού ερεθισμού στην αριστερή βρεγματική περιοχή με εντατικό πρόγραμμα λογοθεραπείας σε ασθενείς με ανομία. Κάθε ασθενής συμμετείχε σε 5 συνεχείς θεραπείες διακρανιακού ηλεκτρικού ερεθισμού με εφαρμογή ανοδικού και εικονικού ερεθισμού στην περιοχή Wernicke, κατά τη διάρκεια δοκιμασίας ονομασίας εικόνων. Μετά το πέρας των θεραπειών, η ακρίβεια απαντήσεων βελτιώθηκε σημαντικά και οι ασθενείς απαντούσαν ταχύτερα με τον ανοδικό ερεθισμό σε σχέση με τον εικονικό, αποτελέσματα που διήρκησαν τουλάχιστον για 3 εβδομάδες μετά τις θεραπευτικές συνεδρίες.

Αντίστοιχες μελέτες (67-73) εξέτασαν την επίδραση της εφαρμογής του ανοδικού ερεθισμού στην αριστερή βρεγματική περιοχή, στους χρόνιους αντίδρασης στις δοκιμασίες ονομασίας εικόνων σε ασθενείς με χρόνια αφασία. Ο συνδυασμός ανοδικού ερεθισμού με λογοθεραπεία, μειώνει στατιστικά σημαντικά τους χρόνους αντίδρασης των ασθενών με την ολοκλήρωση της θεραπείας, αποτέλεσμα που διαρκεί για 3 τουλάχιστον εβδομάδες (74-80).

Μία άλλη έρευνα (81) εξέτασε την επίδραση της εφαρμογής του ερεθισμού στη βρεγματική περιοχή, στην ακουστική κατανόηση, σε ασθενείς με υποξεία σφαιρική αφασία. Κατά τη διάρκεια των θεραπειών, οι ασθενείς ακολούθησαν εντατικό πρόγραμμα λογοθεραπείας. Τα αποτελέσματα ανέδειξαν μεγαλύτερη

βελτίωση στην ακουστική κατανόηση των ασθενών, στις περιπτώσεις εφαρμογής καθοδικού ερεθισμού σε σχέση με την εφαρμογή ανοδικού ερεθισμού, στην αριστερή άνω βρεγματική περιοχή.

Ο Floel (82) και οι συνεργάτες του εφάρμοσαν ανοδικό, καθοδικό και εικονικό ερεθισμό στη δεξιά βρεγματοκροταφική περιοχή, σε ασθενείς με χρόνια αφασία. Παρόλο που ο ερεθισμός εφαρμόστηκε στο μη κυρίαρχο ημισφαίριο για την παραγωγή του λόγου, στην περίπτωση ανοδικού ερεθισμού επήλθε βελτίωση της τάξης του 83% στις σωστές απαντήσεις των ασθενών και διάρκεια του αποτελέσματος τις 2 εβδομάδες. Ο καθοδικός ερεθισμός επέφερε μικρότερη βελτίωση και χωρίς διάρκεια του αποτελέσματος μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Στην παρούσα έρευνα δεν αναδείχθηκε συσχέτιση του τελικού αποτελέσματος με τους παράγοντες ηλικία, επίπεδο εκπαίδευσης, σημείο ανατομικής βλάβης και χρόνο έναρξης της θεραπείας.

Συμπεράσματα

Παρά την ετερογένεια των αποτελεσμάτων, οι ερευνητές καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι ο διακρανιακός ηλεκτρικός ερεθισμός βελτιώνει την εκπομπή λόγου σε ασθενείς με αφασία (83-86). Η βελτίωση σε κάποιες έρευνες είναι εντυπωσιακή, όπως στην έρευνα των Monti και συνεργατών (72) με βελτίωση της τάξης του 30% και στην έρευνα των Holland και συνεργατών (65) με βελτίωση της εκπομπής λόγου της τάξης του 25% σε ασθενείς με αφασία. Κανένας ερευνητής δεν ανέδειξε μείωση της απόδοσης των ασθενών μετά την εφαρμογή του διακρανιακού ηλεκτρικού ερεθισμού. Αναφέρεται ότι για το θεραπευτικό αποτέλεσμα πραγματοποιείται συνδυασμός ενεργοποίησης των φλοιϊκών περιοχών λόγου που έχουν υποστεί βλάβη και αναστολή δράσης των περιοχών ανταγωνισμού σε αντίστοιχες φλοιϊκές περιοχές.

Παρόλο που και τα δύο είδη ερεθισμού (ανοδικός και καθοδικός) επιφέρουν βελτίωση στην εκπομπή λόγου σε ασθενείς με αφασία, η περιοχή τοποθέτησης των ηλεκτροδίων φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο (73). Η βελτίωση των ασθενών επέρχεται όταν ο ανοδικός ερεθισμός εφαρμόζεται πάνω στις εγκεφαλικές φλοιϊκές περιοχές που έχουν υποστεί βλάβη και όταν ο καθοδικός ερεθισμός εφαρμόζεται στις ετερόπλευρες-αντίστοιχες περιοχές των ημισφαιρίων (76).

Η δεύτερη πρόταση έγκειται στη διάρκεια και ένταση του ερεθισμού. Παρόλο που η ιδανική διάρκεια και ένταση της εφαρμογής, στο να προκαλέσουν νευροπλαστικότητα, δεν έχουν ακόμα καθοριστεί, φαίνεται ότι μία λογική επιλογή είναι μία ένταση της τάξης των 1-2 mA για 20' διάρκεια της εφαρμογής και μέγεθος ηλεκτροδίων τα 35 cm² (που επιφέρει μεταβολές πυκνότητας από 0.034 έως 0.068 C/cm²) σε επαναλαμβανόμενες καθημερινές συνεδρίες (3-5 συνεδρίες ανά εβδομάδα) (81). Το είδος ασθενών που φαίνεται

να επιφέρει τη μεγαλύτερη βελτίωση με την εφαρμογή του διακρανιακού ηλεκτρικού ερεθισμού, είναι οι ασθενείς με ανομία (65).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Chomsky N. Language and mind. New York: Harcourt, Brace & World, 1968.
2. Saur D, Hartwigsen G. Neurobiology of language recovery after stroke: lessons from neuroimaging studies. Arch Phys Med Rehabil (2012) 93:15-25.
3. Penfield W. Conditioning the uncommitted cortex for language learning. Brain (1965) 88:787-798.
4. Ojemann GA. Brain organization for language from the perspective of electrical stimulation mapping. Behav Brain Sci (1983) 6:189-230.
5. Ojemann GA. Functional mapping of cortical language areas in adults. Intraoperative approaches. Adv Neurol (1993) 63:155-163.
6. Rappaport RL, Tan CT, Whitaker HA. Language function and dysfunction among Chinese - and English-speaking polyglots: cortical stimulation, Wada testing, and clinical studies. Brain Lang (1983) 18:342-366.
7. Hamilton RH, Chrysikou EG, Coslett B. Mechanisms of aphasia recovery after stroke and the role of noninvasive brain stimulation. Brain Lang (2011) 118:40-50.
8. Reis J, Robertson EM, Krakauer JW, et al. Consensus: can transcranial direct current stimulation and transcranial magnetic stimulation enhance motor learning and memory formation? Brain Stimul (2008) 1:363-369.
9. Vallar G, Bolognini N. Behavioural facilitation following brain stimulation: implications for neurorehabilitation. Neuropsychol Rehabil (2011) 21:618-649.
10. Webster BR, Celnik PA, Cohen LG. Noninvasive brain stimulation in stroke rehabilitation. NeuroRx (2006) 3:474-481.
11. Hallett M. Transcranial magnetic stimulation: a primer. Neuron (2007) 55:187-199.
12. Lefaucheur JP. Stroke recovery can be enhanced by using repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). Neurophysiol Clin (2006) 36:105-115.
13. Nitsche MA, Cohen LG, Wassermann EM, et al. Transcranial direct current stimulation: state of the art Brain Stimul (2008) 1:206-223.
14. Schlaug G, Renga V, Nair D. Transcranial direct current stimulation in stroke recovery. Arch Neurol (2008) 65:1571-1576.
15. Cherney LR. Cortical stimulation and aphasia: the state of the science. Perspect Neurophysiol Neurogenic Speech Lang Disord (2008) 18:33-39.
16. Martin PI, Naeser MA, Ho M, et al. Research with transcranial magnetic stimulation in the

- treatment of aphasia. *Curr Neurol Neurosci Rep* (2009) 9:451-458.
17. Brunoni AR, Moffa AH, Fregni F, Palm U, Padberg F, Blumberger DM, et al. Transcranial direct current stimulation for acute major depressive episodes: meta-analysis of individual patient data. *The British Journal of Psychiatry* (2016) 208: 522-531.
 18. Horvath JF, Carter J Quantitative Review Finds No Evidence of Cognitive Effects in Healthy Populations From Single-session Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS). *Brain Stimulation* (2015) 8: 535-550.
 19. Bennabi D. Transcranial direct current stimulation for memory enhancement: from clinical research to animal models. *Front Syst Neurosci* (2014) 8: 159.
 20. Agarwal SM. Transcranial direct current stimulation in schizophrenia. *Clin Psychopharmacol Neurosci* (2013) 11 (3): 118-125.
 21. Luedtke K. Transcranial direct current stimulation for the reduction of clinical and experimentally induced pain: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Pain* (2012) 28 (5): 452-61.
 22. Feng WW. Review of transcranial direct current stimulation in poststroke recovery. *Top Stroke Rehabil* (2013) 20 (1): 68-77.
 23. Nitsche MA et al. "Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans". *Clinical Neurophysiology* (2003) 114(11):2220-2222.
 24. Liebetanz, DK et al. Safety limits of cathodal transcranial direct current stimulation in rats. *Clinical Neurophysiology* (2009) 120(6): 1161-1167.
 25. Bikson M, Datta A., Elwassif M. "Establishing safety limits for transcranial direct current stimulation". *Clinical Neurophysiology* (2009) 120(6): 1033-1034.
 26. Nitsche MA et al. Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimulation* (2008) 1(3): 206-223.
 27. Poreisz CB et al. Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Research Bulletin* (2007) 72 (4-6): 208-214.
 28. Viganò A et al. "Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) of the visual cortex: A proof-of-concept study based on interictal electrophysiological abnormalities in migraine". *The Journal of Headache and Pain* (2013) 14(1): 23.
 29. Utz KS, Dimova V, Oppenländer K, Kerckhoff G. Electrified minds: Transcranial direct current stimulation (tDCS) and Galvanic Vestibular Stimulation (GVS) as methods of non-invasive brain stimulation in neuropsychology – A review of current data and future implications. *Neuropsychologia* (2010) 48(10): 2789-2810.
 30. Nitsche, MA, Paulus, W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of Physiology* (2000) 527 (3): 633-639.
 31. Monai H et al. Calcium imaging reveals glial involvement in transcranial direct current stimulation-induced plasticity in mouse brain. *Nature Communications* (2016) 7: 11100.
 32. Sparing R and Mottaghy F. Noninvasive brain stimulation with transcranial magnetic or direct current stimulation (TMS/tDCS) – From insights into human memory to therapy of its dysfunction". *Methods* (2008) 44(4): 329-337.
 33. Datta A et al. Gyriprecise head model of transcranial direct current stimulation: Improved spatial focality using a ring electrode versus conventional rectangular pad. *Brain Stimulation* (2009) 2(4): 201-207.
 34. Borckardt JJ et al. A Pilot Study of the Tolerability and Effects of High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation (HD-tDCS) on Pain Perception. *The Journal of Pain* (2012) 13 (2): 112-120.
 35. Kuo H et al. Comparing Cortical Plasticity Induced by Conventional and High-Definition 4 × 1 Ring tDCS: A Neurophysiological Study". *Brain Stimulation* (2013) 6 (4): 644-8.
 36. Nitsche MA et al. Level of action of cathodal DC polarisation induced inhibition of the human motor cortex. *Clinical Neurophysiology* (2003) 114(4): 600-604.
 37. Nitsche MA, Liebetanz D, Antal A, et al. Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation—technical, safety and functional aspects. *Suppl Clin Neurophysiol* (2003) 56:255-276.
 38. Poreisz C, Boros K, Antal A, et al. Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Res Bull* (2007) 72:208-214.
 39. Brunoni AR, Nitsche MA, Bolognini N, et al. Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): challenges and future directions. *Brain Stimul* (2012) 5:175-195.
 40. Stagg CJ, Nitsche MA. Physiological basis of transcranial direct current stimulation. *Neuroscientist* (2011) 17:37-53.
 41. Ardolino G, Bossi B, Barbieri S, et al. Non-synaptic mechanisms underlie the after-effects of cathodal transcutaneous direct current stimulation of the human brain. *J Physiol* (2005) 568:653-63.
 42. Bindman LJ, Lippold OC, Redfearn JW. Long-lasting changes in the level of the electrical activity of the cerebral cortex produced by polarizing currents. *Nature* (1962) 196:584-585.
 43. Bindman LJ, Lippold OC, Redfearn JW. 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. *J Physiol* (1964) 172:369-382.
44. Creutzfeldt OD, Fromm GH, Kapp H. Influence of transcortical d-c currents on cortical neuronal activity. *Exp Neurol* (1962) 5:436-452.
 45. Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol* (2000) 527:633-639.
 46. 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.
 47. Priori A, Berardelli A, Rona S, et al. Polarization of the human motor cortex through the scalp. *Neuroreport* (1998) 9:2257-2260.
 48. Purpura DP, McMurtry JG. Intracellular activities and evoked potential changes during polarization of motor cortex. *J Neurophysiol* (1965) 28:166-185.
 49. Liebetanz D, Nitsche MA, Tergau F, et al. Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain* (2002) 125:2238-2247.
 50. 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.
 51. Gartside IB. Mechanisms of sustained increases of firing rate of neurons in the rat cerebral cortex after polarization: reverberating circuits or modification of synaptic conductance? *Nature* (1968) 220:382-383.
 52. Islam N, Aftabuddin M, Moriwaki A, et al. Increase in the calcium level following anodal polarization in the rat brain. *Brain Res* (1995) 684:206-208.
 53. Trollinger DR, Isseroff RR, Nuccitelli R. Calcium channel blockers inhibit galvanotaxis in human keratinocytes. *J Cell Physiol* (2002) 193:1-9.
 54. Titushkin I, Cho M. Regulation of cell cytoskeleton and membrane mechanics by electric field: role of linker proteins. *Biophys J* (2009) 96:717-728.
 55. Merzagora AC, Foffani G, Panyavin I, et al. Prefrontal hemodynamic changes produced by anodal direct current stimulation. *Neuroimage* (2010) 49: 2304-2310.
 56. Suzuki K, Fujiwara T, Tanaka N, et al. Comparison of the after-effects of transcranial direct current stimulation over the motor cortex in patients with stroke and healthy volunteers. *Int J Neurosci* (2012) 122:675-681.
 57. Ambrus GG, Al-Moyed H, Chaieb L, et al. The fade-in—short stimulation –fade out approach to sham tDCS— reliable at 1 mA for naive and experienced subjects, but not investigators. *Brain Stimul* (2012) 10:134-138.
 58. Priori A, Hallett M, Rothwell JC. Repetitive transcranial magnetic stimulation or transcranial direct current stimulation? *Brain Stimul* (2009) 2:241-245.
 59. 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.
 60. Bastani A, Jaberzadeh S. Does anodal transcranial direct current stimulation enhance excitability of the motor cortex and motor function in healthy individuals and subjects with stroke: a systematic review and meta-analysis. *Clin Neurophysiol* (2011) 123:644-657.
 61. Fertonani A, Rosini S, Cotelli M, et al. Naming facilitation induced by transcranial direct current stimulation. *Behav Brain Res* (2010) 208:311-318.
 62. de Vries MH, Barth AC, Maiworm S, et al. Electrical stimulation of Broca's area enhances implicit learning of an artificial grammar. *J Cogn Neurosci* (2010) 22:2427-2436.
 63. Liuzzi G, Freundlieb N, Ridder V, et al. The involvement of the left motor cortex in learning of a novel action word lexicon. *Curr Biol* (2010) 20: 1745-1751.
 64. Cattaneo Z, Pisoni A, Papagno C. Transcranial direct current stimulation over Broca's region improves phonemic and semantic fluency in healthy individuals. *Neuroscience* (2011) 183:64-70.
 65. Holland R, Leff AP, Josephs O, et al. Speech facilitation by left inferior frontal cortex stimulation. *Curr Biol* (2011) 21:1403-1407.
 66. Wirth M, Rahman RA, Kuenecke J, et al. Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on behaviour and electrophysiology of language production. *Neuropsychologia* (2011) 49:3989-3998.
 67. Sparing R, Dafotakis M, Meister IG, et al. Enhancing language performance with non-invasive brain stimulation – a transcranial direct current stimulation study in healthy humans. *Neuropsychologia* (2008) 46:261-268.
 68. Floel A, Rosser N, Michka O, et al. Noninvasive brain stimulation improves language learning. *J Cogn Neurosci* (2008) 20:1415-1422.
 69. Fiori V, Coccia M, Marinelli CV, et al. Transcranial direct current stimulation improves word retrieval in healthy and nonfluent aphasic subjects. *J Cogn Neurosci* (2011) 23:2309-2323.
 70. Galdo Alvarez S, Lindin Novo M, Diaz Fernandez F. Naming faces: a multidisciplinary and integrated review. *Psicothema* (2009) 21:521-527.
 71. Ross LA, McCoy D, Wolk DA, et al. Improved proper name recall by electrical stimulation of

- the anterior temporal lobes. *Neuropsychologia* (2010) 48:3671-3674.
72. 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.
73. Lang N, Nitsche MA, Paulus W, et al. Effects of transcranial direct current stimulation over the human motor cortex on corticospinal and transcallosal excitability. *Exp Brain Res* (2004) 156:439-443.
74. 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.
75. Baker JM, Rorden C, Fridriksson J. Using transcranial direct-current stimulation to treat stroke patients with aphasia. *Stroke* (2010) 41:1229-1236.
76. Marangolo P, Marinelli CV, Bonifazi S, et al. Electrical stimulation over the left inferior frontal gyrus (IFG) determines long-term effects in the recovery of speech apraxia in three chronic aphasics. *Behav Brain Res* (2011) 225:498-504.
77. Kang EK, Kim YK, Sohn HM, et al. Improved picture naming in aphasia patients treated with cathodal tDCS to inhibit the right Broca's homologue area. *Restor Neurol Neurosci* (2011) 29:141-152.
78. Vines BW, Norton AC, Schlaug G. Non-invasive brain stimulation enhances the effects of melodic intonation therapy. *Front Psychol* (2011) 2:230.
79. Jung IY, Lim JY, Kang EK, et al. The factors associated with good responses to speech therapy combined with transcranial direct current stimulation in post-stroke aphasic patients. *Ann Rehabil Med* (2011) 35:460-469.
80. Fridriksson J, Richardson JD, Baker JM, et al. Transcranial direct current stimulation improves naming reaction time in fluent aphasia: a double-blind, sham-controlled study. *Stroke* (2011) 42:819-821.
81. You DS, Kim DY, Chun MH, et al. Cathodal transcranial direct current stimulation of the right Wernicke's area improves comprehension in subacute stroke patients. *Brain Lang* (2011) 119:1-5.
82. Floel A, Meinzer M, Kirstein R, et al. Short-term anomia training and electrical brain stimulation. *Stroke* (2011) 42:2065-2067.
83. Holland R, Crinion J. Can tDCS enhance treatment of aphasia after stroke? *Aphasiology* (2012) 26:1169-1191.
84. Coffman BA, Trumbo MC, Flores RA, et al. Impact of tDCS on performance and learning of target detection: interaction with stimulus characteristics and experimental design. *Neuropsychologia* (2012) 50:1594-1602.
85. Zaehle T, Sandmann P, Thorne JD, et al. Transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex modulates working memory performance: combined behavioural and electrophysiological evidence. *BMC Neurosci* (2011) 12:2.
86. Loo CK, Alonzo A, Martin D, et al. Transcranial direct current stimulation for depression: 3-week, randomised, sham-controlled trial. *Br J Psychiatry* (2012) 200:52-59.