

Przecczaszkowa stymulacja stałoprądowa tDCS w badaniach naukowych mózgu człowieka

Streszczenie. W artykule przedstawiono przecczaszkową stymulację stałoprądową (tDCS), którą uznaje się za bezpieczną i nieinwazyjną metodą stymulacji mózgu człowieka. W pracy zawarto parametry techniczne niezbędne do przeprowadzenia stymulacji tDCS, jak również opisano zjawiska biologiczne i elektryczne zachodzące podczas stymulacji prądem stałym. Ponadto omówiono wykorzystanie tDCS w badaniach naukowych psychologicznych oraz medycynie, jak również innowacyjne zastosowania metody tDCS w leczeniu chorób neurologicznych i zaburzeń psychiatrycznych.

Abstract. The paper provides an overview of transcranial direct current stimulation (tDCS) which is safe, non-invasive method of stimulating the human brain. We discussed basic information how to perform tDCS stimulation (specifications) and biological as well as electrical phenomena occurring in the brain when stimulated. We also briefly reviewed application of tDCS in psychological and medical research along with innovative approaches of tDCS therapies in the treatment of neurological and psychiatric disorders. **An overview of transcranial direct current stimulation (tDCS)**

Słowa kluczowe: stymulacja przecczaszkowa tDCS, mózg, prąd stały, badania psychologiczne

Keywords: tDCS stimulation, brain, direct current, psychological research

Wstęp

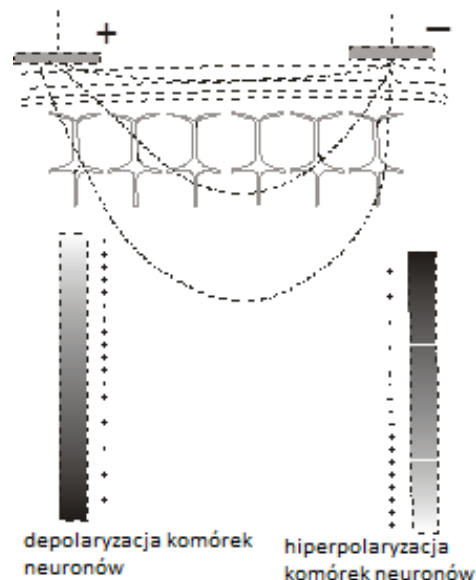
Metodę tDCS (ang. *transcranial direct current stimulation*) zalicza się do nieinwazyjnych technik stymulacji mózgu. Stymulację tDCS wykorzystuje się nie tylko w neurologii, np. jako metodę wspomagającą leczenie zaburzeń oraz chorób układu nerwowego, ale także narzędzie badawcze i terapeutyczne w psychiatrii oraz psychologii. W większości dotychczasowych badań potwierdza się, że metoda jest nieinwazyjna i nie stwarza zagrożeń dla człowieka na skutek stymulacji prądem stałym, jednakże najnowsze badania podnoszą liczne problemy związane ze skutecznością i użytecznością stymulacji w leczeniu indywidualnych schorzeniach, czy też zaburzeń, jak również pracach badawczych poświęconych stymulacji. Dlatego choć metoda tDCS coraz częściej zaczyna być stosowana w ośrodkach medycznych oraz rehabilitacyjnych, to jednak nadal ma status eksperymentalny. W niniejszej pracy omówiono techniczne problemy związane ze zjawiskami wywołanymi przecczaszkową stymulacją prądem stałym oraz zakres zastosowania tej metody pod kątem jej użyteczności i skuteczności w neurorehabilitacji zaburzeń psychicznych, wspomaganie funkcji poznawczych oraz naukowych zastosowaniach w psychologii.

Stymulacja tDCS

Stymulację prądem stałym tDCS uznaje się dzisiaj za metodę nieinwazyjną, bezpieczną dla organizmu człowieka, o niewielkim stopniu zagrożenia skutkami ubocznymi, dającą duże możliwości terapeutyczne.

Podczas stymulacji tDCS, która trwa zazwyczaj od 10-30 minut, podawany jest stałoprądowy bodziec o wartościach w zakresie 1-2 [mA]. W ten sposób wywołuje się zjawisko polaryzacji błon komórkowych neuronów, a w konsekwencji powoduje to zwiększenie lub też zmniejszenie poziomu wzbudzenia korowego mózgu. Przepływ prądu stałego wymusza źródło zasilania, zazwyczaj jest to bateria, a jego kierunek dwie elektrody: aktywna (zwana też polaryzującą) oraz odniesienia. Jeśli elektrodą aktywną jest anoda, to tworzący się pod nią ładunek ujemny, doprowadza do depolaryzacji błony komórkowej neuronów na skutek braku jonów dodatnich. Efektem końcowym polaryzacji anodowej jest zwiększenie aktywności neuronalnej kory. Odwrotna sytuacja ma miejsce, gdy elektrodą aktywną jest katoda. Wówczas pod katodą gromadzi się ładunek dodatni,

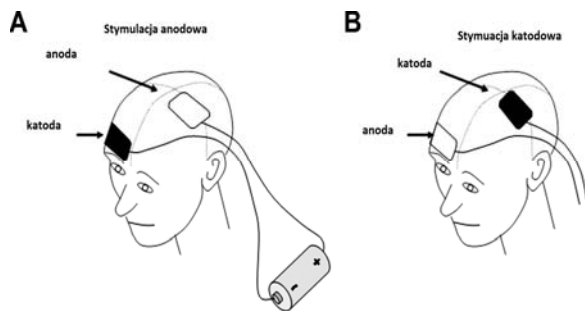
powodując hiperpolaryzację błony komórkowej neuronów, a w rezultacie obniżenie wzbudzenia korowego (rys.1).



Rys.1. Polaryzacja błony komórkowej neuronów anodowa (depolaryzacja) oraz katodowa (hiperpolaryzacja) wymuszona przez stymulację tDCS [1]

W zależności od tego jaki ma być pożądany efekt stymulacji (wzrost lub spadek wzbudzenia korowego) należy w odpowiedni sposób rozmieścić zestaw elektrod polaryzacyjnych (rys.2 a.b).

Stosuje się wiele wariantów elektrod w stymulacji tDCS. Mogą to być elektrody prostokątne o powierzchniach 25-35 cm². Obecnie jednak częściej używa się elektrod kołowych, o identycznych powierzchniach jak w przypadku elektrod prostokątnych. Należy podkreślić, że rozmiar oraz kształt elektrod ma istotne znaczenie dla stymulacji. Od tego zależy gęstość przepływającego prądu, co z kolei określa całkowitą dawkę stymulacji jaka może być podana badanemu. Gęstość prądu J określa się jako natężenie prądu, przypadającego na jednostkę powierzchni, wyrażoną w [A/cm²]. W przypadku elektrod prostokątnych gęstość oblicza się za pomocą wzoru (1), natomiast dla kołowych (2).



Rys.2. Rozmieszczenie elektrod przy stymulacji anodowej (A) i katodowej (B); kolorem czarnym oznaczono elektrodę aktywną, kolorem białym elektrodę odniesienia [2]

$$(1) \quad J = \frac{I}{S}$$

$$(2) \quad J = \frac{I}{\pi r^2}$$

gdzie: I – natężenie prądu, S – powierzchnia elektrody, r – promień dla powierzchni kołowej.

Dawkę całkowitą stymulacji D definiuje się jako gęstość prądu przypadającą na całkowity czas stymulacji i wyraża się w $[C/cm^2]$ (3):

$$(3) \quad D = J \cdot t$$

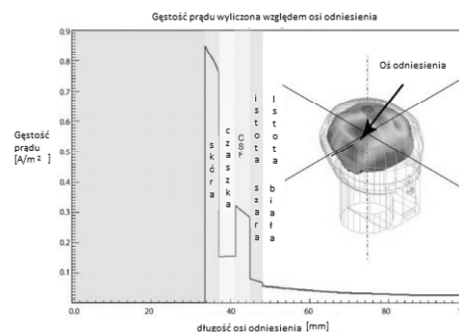
gdzie: J – gęstość prądu, t – całkowity czas stymulacji.

W literaturze typowo podaje się, że wartość bezpieczna dawki nie może przekroczyć $216 [C/cm^2]$. Dla przykładu 20-minutowa stymulacja tDCS przy prądzie $2 [mA]$ oraz elektrodach prostokątnych 35 cm^2 wytwarza dawkę o wartości $0,0022 [C/cm^2]$. W leczeniu rozmaitych schorzeń dawka całkowitej może przyjmować zmienne wartości. Przykładowo, trwały efekt terapeutyczny w leczeniu zaburzeń depresyjnych uzyskano dla dawek $14,4 [C/cm^2]$, a utrzymujące się zmiany aktywności w korze wzrokowej dla dawek rzędu $3,06 [C/cm^2]$ [3]. W przypadku określania dopuszczalnych dawek bardzo ważne jest rozróżnienie między *dawką niebezpieczną*, powodującą uszkodzenie lub zniszczenie tkanki a dopuszczalną dawką całkowitą stosowaną w terapii. Wartości dawek niebezpiecznych określane są ogólnodostępnych protokołach terapii tDCS [4,5].

Dawki potrzebne do stymulacji można również wyznaczyć, posługując się dostępnymi modelami rozkładu gęstości prądu [5,6]. Jak pokazują najnowsze badania modelowania [5,6], okazuje się, że jedynie 10% prądu wnika w stymulowany obszar kory, reszta prądu ulega rozproszeniu, np. przepływając przez skórę (największa wartość gęstości prądu), tkankę kostną, istotę białą, istotę szarą itp. (więcej informacji, patrz rys.3). Warto dodać, że w modelowaniu oprócz parametrów takich jak rozmiar i kształt elektrod, uwzględnia się również przewodność tkanek podskórnych oraz rozmiary głowy pacjentów. Jednakże kombinacji niezbędnych parametrów, zapewniających właściwe dawki do stymulacji może być więcej. Czytelnik znajdzie wyczerpujące informacje w poz. [5,6], w których podaje się bezpieczne wartości parametrów elektrycznych, przykładowe rozkłady gęstości prądu i spodziewane dla nich poziomy wzbudzenia korowego [7].

Jak dotychczas nie ma dowodów na szkodliwość stymulacji mózgu opartej o konwencjonalne protokoły tDCS w zakresie prądu $\leq 4 \text{ mA}$ przez czas $\leq 40 \text{ min}$ i ładunku $\leq 7,2 \text{ C}$, o czym świadczą doniesienia z co najmniej 30.000

przeprowadzonych sesji oraz ponad 1000 sesji powtarzanych [7]. Przegląd literaturowy z tego roku potwierdza również wcześniejsze doniesienia o bezpieczeństwie użycia metody tDCS dla organizmu człowieka[4].



Rys.3. Rozkład gęstości prądu wnikania przez tkanki obliczona wzdłuż osi odniesienia; CSF- płyn mózgowo-rdzeniowy [5]

Jednakże należy dodać, że podczas podawania bodźca prądowego u niektórych ludzi mogą wystąpić nietypowe reakcje fizjologiczne związane z przyswajalnością prądu elektrycznego (np. mrowienie, zaczerwienienie skóry, świąd, zawroty i bóle głowy, ogólny niepokój, etc.). Efekty zależą od wilgotności naskórka, impedancji skóry, czy też owłosienia skóry głowy, itp.. Dlatego każdorazowo należy podejść indywidualnie do sposobu podania bodźca oraz rozmieszczenia elektrod. Aby zapobiec tym niepożądanym efektom, można zmniejszyć wartość prądu, użyć żelu dla utrzymania lepszego przewodnictwa skórniego oraz uczulić osoby badane, aby przed stymulacją nie używały środków pielęgnacyjnych skórę głowy, co może powodować dodatkowe podrażnienia podczas stymulacji.

Ponieważ pokrótce omówimy zjawiska elektryczne wywołane w korze mózgowej pod wpływem stymulacji tDCS. Podczas stymulacji w komórce neuronu wskutek różnicy potencjałów na dwóch krańcach komórki pojawia się gradient napięcia, wymuszający przepływ prądu przez membranę oraz wewnątrzkomórkową przestrzeń neuronu. Jeśli gradient napięcia jest zgodny z orientacją neuronu, tj. gradient napięcia przebiega wzdłuż osi aksonów, osiągnięty jest najlepszy efekt stymulacji. Dlatego rozmieszczenie elektrod w stosunku do stymulowanych neuronów determinuje przepływ prądu, wpływając w znacznym stopniu na efekt terapeutyczny. Przestrzenny zasięg wzbudzenia korowego wyznacza strumień ładunków elektrycznych, przepływających między oddalonymi od siebie elektrodami.

Zmiany pobudliwości kory ujawniają się zarówno w trakcie trwania stymulacji (*efekt śródstymulacyjny*), jak również po jej zakończeniu (*efekt następczy*). Efekt następczy pojawia się już po jednoninutowej stymulacji tDCS. Przykładowo, 10-minutowa stymulacja może skutkować utrzymującą się zmianę postymulacyjną kory nawet przez jedną godzinę, zaś 30-minutowa prowadzi do trzygodzinnej zmiany postymulacyjnej kory. Trwałe efekty postymulacyjne kory, zazwyczaj odnotowuje się od dwóch miesięcy do trzech po zakończonej serii zabiegów terapeutycznych [4]. Cykl terapeutyczny wymaga codziennych sesji przez 5-30 minut, w ciągu kolejnych 10-15 dni. Aby doszło do utrwalenia zmian postymulacyjnych kory, w postaci tzw. efektu postymulacyjnego, zaleca się, ażeby przerwa w terapii nie była dłuższa niż dwa dni. Przy dobrych rezultatach terapii wskazana jest jej kontynuacja, ale nie wcześniej aniżeli po 2-3 miesiącach od jej zakończenia. Czas między terapiami wykorzystuje się na inne formy terapii.

Zastosowanie metody tDCS w badaniach psychologicznych

Warto odnotować, że od co najmniej kilku lat popularność stymulacji tDCS w badaniach psychologicznych rośnie [8]. Trzeba zaznaczyć, że problematyka badań psychologicznych z wykorzystaniem metody tDCS jest różnorodna. Obejmuje zarówno takie zagadnienia jak oddziaływanie tDCS na czynności motoryczne człowieka, np. modyfikacja sprawności ruchowej kończyn górnych [9], czy też wpływ tDCS na system poznawczy człowieka, np. zmiana przekonań osobistych pod wpływem tDCS [10].

Zasadniczo, w dziedzinie psychologii naukowej badania związane z wpływem stymulacji tDCS na zachowanie człowieka można podzielić na dwa obszary. Pierwszy z nich dotyczy oddziaływania tDCS na szeroko pojęte funkcje poznawcze (pamięć robocza [11], pamięć długotrwała [12], uwaga [13]), umiejętności szkolne [14] czy podejmowanie decyzji [15]. Drugi obszar zaś to badania szeroko rozumianej rehabilitacji bądź terapii i wspomagania funkcji psychicznych, w ramach których wychodzi się z założenia, że wielokrotna stymulacja w oparciu o zjawisko neuroplastyczności mózgu prowadzić będzie do trwałych zmian funkcjonowania człowieka [16].

Jeśli chodzi o pierwszy obszar zastosowań, to zwykle dotyczy on badań eksperymentalnych w populacji osób zdrowych, w których wykorzystuje się jednokrotną stymulację, trwającą od kilku do kilkudziesięciu minut (zwykle 15-20 min) o natężeniu wahającym się zwykle w granicach 1-2 [mA], która ma miejsce przed bądź w trakcie wykonywania eksperymentów, np. zadań percepcyjnych. Celem tych badań może być zarówno weryfikacja hipotez lokalizacyjnych funkcji mózgowych, jak również ocena możliwości modyfikacji danej funkcji. W drugim przypadku – zastosowań terapeutycznych i klinicznych – metodę tDCS stosuje się głównie w populacji osób z klinicznie zdiagnozowanymi schorzeniami/zaburzeniami, takimi jak chroniczne migreny [17], zaburzenia nastroju z kręgu depresji [18], epizody maniakalne [19], niedowład kończyn spowodowane wylewem [20], choroby neurodegeneracyjne, [21], czy też zaburzenia psychiatryczne [22].

W badaniach psychologicznych sposób lokalizowania obszarów do stymulacji pozostaje taki sam. Zazwyczaj lokalizację obszaru mózgu do stymulacji tDCS dobiera się na podstawie danych neuroobrazowania mózgow badanych (np. MRI) lub dostępnych badań. Skuteczność tDCS w badaniach dotyczy w głównej mierze sposobu rozmieszczenia elektrod w stosunku do obszarów mózgu i potencjalnych lokalizacji funkcji psychicznych. W podejściu lokalizacyjnym przyjmuje się, że stymulacja wybranego obszaru mózgu będzie aktywować określone czynności poznawcze/psychiczne. Warto podkreślić, że założenie lokalizacyjne może być kontrowersyjne i bywa często krytykowane [8]. W badaniach zazwyczaj stosuje się dłuższe i słabsze stymulacje, przy czym ich liczba waha się od kilkunastu do kilkudziesięciu, w różnych odstępach czasowych, czasem codziennie przez okres kilkunastu dni, nieraz więcej niż raz dziennie. W badaniach psychologicznych poza oceną efektów stymulacji bezpośrednio po ostatniej sesji stosuje się również tzw. badanie kontrolne typu *follow-up*, które polega na powtórnej ocenie efektów postymulacyjnych po upływie dłuższego czasu, np. kilku miesiącach.

Mimo, że wyniki badań użycia techniki tDCS w obszarze psychologii były początkowo bardzo obiecujące, to jednak entuzjazm ten został częściowo osłabiony przez ostatnie doniesienia naukowe w postaci licznych meta-analiz, w obszarach dotyczących np. poprawy funkcji poznawczych [23], rehabilitacji po wylewach [24], wspomagania leczenia

zaburzeń depresyjnych [25], spowalnianie starzenia się funkcji poznawczych i motorycznych [26], itp.. W powyższych meta-analizach próbuje się zebrać wszelkie badania z danego obszaru, a następnie za pomocą analiz statystycznych określa się, czy występują pozytywne efekty istotne dla stymulacji, czy wnioski raczej są rezultatem niewłaściwej interpretacji wyników badań oraz założeń badawczych [27]. Wyniki tych analiz zwykle pokazują, że efekty są znacznie bardziej ograniczone, niż początkowo zakładano lub że dotyczą tylko ograniczonej części funkcji, czy docelowej populacji. Jednakże można uznać, że w psychologii za potencjalnie obiecujące obszary można przyjąć wspomaganie funkcji poznawczych, leczeniu zaburzeń depresyjnych oraz psychotycznych.

Podsumowanie

Mimo waloru nieinwazyjności metody tDCS oraz braku długoterminowych efektów ubocznych dla organizmu człowieka, skuteczność oraz użyteczność tDCS w badaniach psychologicznych i neurorehabilitacji nie jest do końca oczywista. Można przyjąć, że wciąż jest to metoda eksperymentalna. Podstawowy problem to przede wszystkim brak uogólnionych modeli elektrycznych i biologicznych oddziaływania tDCS na mózg człowieka. Ze względu na brak gotowych standardów stymulacji (np. matematycznych modeli) trudno jest wypracować zbliżone warunki eksperymentalne, w ramach których badacze mogliby użyć podobnych stymulacji, np. w odniesieniu do czasu trwania, natężenia prądu, stymulowanego obszaru, relacji czasowej między wykonywanym zadaniem właściwym a stymulacją. Dodatkowym problemem są dość nieliczne grupy badanych (zwykle kilkanaście osób), a w przypadku populacji klinicznych ewaluacja efektywności tDCS może być utrudniona z powodu użycia innych dodatkowych metod leczenia, współwystępowania innych zaburzeń, a także samej specyfiki metod pomiarowych. Do tych problemów należy również dodać, że zależność między polaryzacją (katodowa vs. anodowa) a siłą stymulacji nie przekłada się liniowo na możliwość kontroli (wygaszanie lub pobudzenie) wzbudzenia korowego, jak również uwzględnić fakt trudności z lokalizacją funkcji w mózgu – nasza wiedza dotycząca lokalizacji funkcji psychicznych w mózgu wciąż zmienia się i może być problematyczna, np. nawet z pozoru proste procesy poznawcze takie jak uwaga wiążą się z zaangażowaniem wielu podsystemów mózgu, które mogą uaktywniać się w różnych warunkach i indywidualny w sposób dla każdego człowieka.

Podsumowując, wydaje się, że w chwili obecnej daleko jeszcz jest od pełnej weryfikacji efektywności tDCS na zachowanie człowieka, czy też ustalenia precyzyjnych standardów związanych z jej użyciem. Z drugiej zaś strony można w metodzie upatrywać duży potencjał, w szczególności w obszarze psychiatrii oraz psychologii poznawczej. Celem przyszłych badań powinna być zatem dalsza weryfikacja eksperymentalna tej metody stymulacji mózgu, a także prowadzenie badań o charakterze interdyscyplinarnym ze szczególnym uwzględnieniem zarówno aspektów rehabilitacyjnych, jak również technicznych niezbędnych do kontrolowanego oddziaływania prądu stałego na ludzki mózg.

Autorzy: dr inż. Joanna Budzisz, Politechnika Wroclawska, Katedra Energoelektryki, ul. Wybrzeże Wyspiańskiego 27, 50-370 Wrocław, E-mail: joanna.budzisz@pwr.edu.pl; dr hab. Remigiusz Szczepanowski, Piotr Kruk, Uniwersytet SWPS, Katedra Psychologii Poznawczej i Różnic Indywidualnych, ul. Ostrowskiego 30b, E-mail: rszczepanowski@swps.edu.pl, pkruk1@st.swps.edu.pl

LITERATURA

- [1] Kropotov J., Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) a new old tool in neurotherapy, COST B27 and SAN, UK 16-18 September (2006)
- [2] Jefferson S., Mistry S., Singh S., Rothwell J., Kamdy S., Characterizing the application of transcranial direct current stimulation in human pharyngeal motor cortex, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 297:G1035-G1040, 2009
- [3] Nitsche A., Liebetanz D., Antal A., Lang N., Tergau F., Paulus W., Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation – technical, safety and functional aspects, Michael A. Nitsche*, David Liebetanz, Andrea Antal, Nicolas Lang, Frithjof Tergau and Walter Paulus, Gettingen 2003
- [4] Nitsche M.A., Liebetanz D., Lang N., *wsp.* Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans. *Clin. Neurophysiol* 2003; 114:2220-2222.
- [5] Charlotte J. Stagg and Michael A., Nitsche, *Physiological Basis of transcranial direct current stimulation*, *Neuroscientist* 2011, 17:37
- [6] Wagner, T., et al., Transcranial direct current stimulation: A computer-based human model study, *NeuroImage* (2007)
- [7] Bikson M., *l wsp.*, Safety of transcranial direct current stimulation: evidence based update 2016, *brain stimulation Elsevier*, article in press
- [8] Berryhill, M. E., Peterson, D. J., Jones, K. T., & Stephens, J. A. (2014). Hits and misses: Leveraging tDCS to advance cognitive research. *Frontiers In Psychology*, 5
- [9] Kandel, M., Beis, J., Le Chapelain, L., Guesdon, H., & Paysant, J. (2012). Non-invasive cerebral stimulation for the upper limb rehabilitation after stroke: A review. *Annals Of Physical & Rehabilitation Medicine*, 55(9/10)
- [10] Ye, H., Chen, S., Huang, D., Zheng, H., Jia, Y., & Luo, J. (2015). Modulation of Neural Activity in the Temporoparietal Junction with Transcranial Direct Current Stimulation Changes the Role of Beliefs in Moral Judgment. *Frontiers In Human Neuroscience*, 9659
- [11] Hoy, K. E., Emonson, M. L., Arnold, S. L., Thomson, R. H., Daskalakis, Z. J., & Fitzgerald, P. B. (2013). Testing the limits: Investigating the effect of tDCS dose on working memory enhancement in healthy controls. *Neuropsychologia*, 51(9), 1777-1784
- [12] Javadi, A. H., & Cheng, P. (2013). Transcranial direct current stimulation (tDCS) enhances reconsolidation of long-term memory. *Brain Stimulation*, 6(4), 668-674.
- [13] Roy, L. B., Sparing, R., Fink, G. R., & Hesse, M. D. (2015). Modulation of attention functions by anodal tDCS on right PPC. *Neuropsychologia*, 7496-107
- [14] Hauser, T. U., Rotzer, S., Grabner, R. H., Méritat, S., & Jäncke, L. (2013). Enhancing performance in numerical magnitude processing and mental arithmetic using transcranial Direct Current Stimulation (tDCS). *Frontiers In Human Neuroscience*, 7
- [15] Minati, L., Campanhã, C., Critchley, H. D., & Boggio, P. S. (2012). Effects of transcranial direct-current stimulation (tDCS) of the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) during a mixed-gambling risky decision-making task. *Cognitive Neuroscience*, 3(2), 80-88
- [16] Venkatakrisnan, A., & Sandrini, M. (2012). Combining transcranial direct current stimulation and neuroimaging: Novel insights in understanding neuroplasticity. *Journal Of Neurophysiology*, 107(1), 1-4.
- [17] Dasilva, A. F., Mendonca, M. E., Zaghi, S., Lopes, M., Dossantos, M. F., Spierings, E. L., & ... Fregni, F. (2012). tDCS-Induced Analgesia and Electrical Fields in Pain-Related Neural Networks in Chronic Migraine. *Headache: The Journal Of Head & Face Pain*, 52(8), 1283-1295.
- [18] Palm, U., Hasan, A., Strube, W., & Padberg, F. (2016). Tdcs for the treatment of depression: A comprehensive review. *European Archives Of Psychiatry And Clinical Neuroscience*
- [19] Schestatsky, P., Janovik, N., Lobato, M. I., Belmonte-de-Abreu, P., Schestatsky, S., Shiozawa, P., & Fregni, F. (2013). Rapid therapeutic response to anodal tDCS of right dorsolateral prefrontal cortex in acute mania. *Brain Stimulation*, 6(4), 701-703.
- [20] Kandel, M., Beis, J., Le Chapelain, L., Guesdon, H., & Paysant, J. (2012). Non-invasive cerebral stimulation for the upper limb rehabilitation after stroke: A review. *Annals Of Physical & Rehabilitation Medicine*, 55(9/10), 657-680.
- [21] Bystad, M., Grønli, O., Rasmussen, I. D., Gundersen, N., Nordvang, L., Wang-Iversen, H., & Aslaksen, P. M. (2016). Transcranial direct current stimulation as a memory enhancer in patients with Alzheimer's disease: a randomized, placebo-controlled trial. *Alzheimer's Research & Therapy*, 81-7
- [22] Brunelin, J., Mondino, M., Gassab, L., Haesebaert, F., Gaha, L., Suaud-Chagny, M., & ... Poulet, E. (2012). Examining transcranial direct-current stimulation (tDCS) as a treatment for hallucinations in schizophrenia. *The American Journal Of Psychiatry*, 169(7), 719-724.
- [23] Horvath, J. C., Forte, J. D., & Carter, O. (2015). Quantitative review finds no evidence of cognitive effects in healthy populations from single-session transcranial direct current stimulation (tDCS). *Brain Stimulation*, 8(3), 535-550
- [24] Marquez, J., Vliet, P., McElduff, P., Lagopoulos, J., & Parsons, M. (2015). Transcranial direct current stimulation (tDCS): Does it have merit in stroke rehabilitation? A systematic review. *International Journal Of Stroke*, 10(3), 306-316
- [25] Shiozawa, P., Fregni, F., Benseñor, I. M., Lotufo, P. A., Berlim, M. T., Daskalakis, J. Z., & ... Brunoni, A. R. (2014). Transcranial direct current stimulation for major depression: an updated systematic review and meta-analysis. *The International Journal Of Neuropsychopharmacology / Official Scientific Journal Of The Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)*, 17(9), 1443-1452
- [26] Summers, J. J., Kang, N., & Cauraugh, J. H. (2016). Does transcranial direct current stimulation enhance cognitive and motor functions in the ageing brain? A systematic review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews*, 2542-54
- [27] Sommer, I. E., Aleman, A., Slotema, C. M., & Schutter, D. G. (2012). Transcranial stimulation for psychosis: The relationship between effect size and published findings. *The American Journal Of Psychiatry*, 169(11), 1211.