

**Derleme / Review****TRANSKRANİYAL DOĞRU AKIM UYARIMI: BİR GÖZDEN GEÇİRME****Gökben HIZLI SAYAR,<sup>1\*</sup> Eylem ÖZTEN,<sup>1</sup> Nevzat TARHAN<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Assist.Prof.Dr., <sup>2</sup> Prof.Dr., Uskudar University, Neuropsychiatry Istanbul Hospital, İstanbul  
\* NPIstanbul Nöropsikiyatri Hastanesi, Alemdağ Cad., Site Yolu, No.29, 34768, Ümraniye/İSTANBUL  
E-mail: gokben.hizlisayar@uskudar.edu.tr  
Geliş tarihi: 08.10.2012, Kabul tarihi: 11.11.2012

**ÖZET**

*Transkraniyal doğru akım uyarımı (TDAU) kortikal işlev modülasyonu için kullanılan noninvazif bir tekniktir. TDAU, kafa derisi üzerine yerleştirilmiş elektrotlar kullanılarak serebral korteksten zayıf bir doğrudan elektrik akım geçişini kullanır. Katodal TDAU ile kortikal uyarılabilirlik azalır ve anodal TDAU ile uyarılabilirlik artar. Psikiyatrik bozuklukların tedavisinde TDAU kullanımı üzerine birkaç araştırma vardır. Ancak farklı hasta gruplarında farklı parametreler ile uyarım yapılabilmesi için ek çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu derlemenin amacı, TDAU kullanımının potansiyel mekanizmalarını ve etki mekanizmalarını tartışmaktır.*

**Anahtar sözcükler:** Transkraniyal doğru akım uyarımı, nöromodülasyon, etki, tedavi

NPAKADEMİ. 2012; 1(2):43-48

**TRANSCRANIAL DIRECT CURRENT STIMULATION: A REVIEW****ABSTRACT**

*Transcranial direct current stimulation (TDCS) has been established as a noninvasive tool for modulation of cortical function. It involves the passing of a weak direct electrical current through the cerebral cortex using electrodes placed upon the scalp. TDCS decreases cortical excitability with cathodal or increases excitability with anodal currents. There are few past reports of TDCS to treat psychiatric disorders. However, stimulation with different parameters in different groups of patients needs additional studies. The aim of this review is to discuss the potential mechanisms of action and use of TDCS.*

**Key words:** transcranial direct current stimulation, neuromodulation, effect, treatment

NPAKADEMY. 2012; 1(2):43-48

**GİRİŞ**

Transkraniyal doğru akım uyarımı (TDAU), beyni bölgesel olarak uyarmanın en basit yöntemlerinden birisidir. 1880'lerden bu yana beyinde veya kasta istenilen bir alanın elektrik

akımı verilerek uyarılabileceği bilinmekteydi. Ancak 1900'lerin ilk yarısında ABD'de ve Avrupa'da beyne verilen doğru akımla yapılan çalışmalarda tedavi edici anlamlı bir etki saptanma-

dığı ve beyin aktivitesini ölçen teknikler olmadığı için TDAU tarih raflarında yerini almıştır. Rusya'da ise beynin doğru akımla uyarım çalışmaları sürdürülmüş, TDAU alkol bağımlılığı, depresyon ve ağrı tedavisinde kullanılmışsa da, çalışmalar ancak olgu sunumları düzeyinde kalmıştır<sup>1</sup>. Son yıllarda işlevsel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG), pozitron emisyon tomografi (PET) gibi görüntüleme ve transkraniyal manyetik uyarım (TMU) gibi uyarım tekniklerinin gelişmesi ile TDAU tedavisine olan ilgi de yeniden canlanmıştır. TDAU alanında önderliğini Almanların yaptığı çalışmalar son 10 yılda tekrar hız kazanmıştır. TDAU güncelle-

nerek invaziv olmayan biçimde kortekste nöroplastisiteyi uyaran, ağrısız, bölgesel etkili, uzun ancak geri dönüşümlü biçimde kortikal uyarılmışlık yaratan bir teknik halinde nöropsikiyatrinin hizmetine sunulmuştur.<sup>2</sup>

Günümüzde TDAU'nun kortikal uyarılabilirliği ateşlediği ve sağlıklı kişilerde bellek üzerine olumlu etkilerinin olduğu bilinmektedir. Ancak tedavisel bir araç olarak kullanımı ile ilgili çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Kafatasının dışından verilen zayıf doğru akımın beyine ulaştığı ve EEG dalgaları ile uyarılmış potansiyelleri etkilediği bilinir.<sup>3,4</sup>

### TDAU'NUN TEMEL ÖZELLİKLERİ

TDAU, iki elektrot aracılığı ile beyinden zayıf bir doğru akım geçirmektir. Bu akım genellikle 1-2 miliamper (mA) gücünde olup anot aracılığı ile beyne girer, dokuda yol alır ve katot alanından çıkar. Beyinde hangi alanın çalışmasında değişiklik yapılmak isteniyorsa, o alana anot veya katot bağlanmasına bağlı olarak uygulama "anodal TDAU" veya "katodal TDAU" olarak adlandırılır. Son derece basit olan bu uygulamada elektrotlar kafatası üzerinde herhangi bir alana yerleştirilebilir. Elastik bir bant ile sabit kalmaları sağlanır. Alanı 35 cm<sup>2</sup> olan bir elektrot ile 1 mA gücünde akım verildiğinde, etki yaratmak için en az üç dakika uygulama yapılmalıdır. Eğer beş dakika uygulama yapılacaksa, etki yaratmak için gerekli akım 0.6 mA olmalıdır. Fakat bu süre ve akım gücü etkinin başlangıcı için gerekli olan değerlerdir. Uyarım süresinin veya akım şiddetinin artması ile uygulama sonrası etkiler ve etkinin büyüklüğü artar.<sup>5</sup> Ancak insan motor korteksinde uyarılabilirliği sadece bazı pozisyonlarda yerleştirilen elektrotların artırdığı gözlenmiştir. Akımın yönü nöronun uzunlamasına eksenine doğrultusunda olmalıdır.<sup>5,6</sup> Daha küçük elektrotlar kullanıldığında, daha bölgesel bir uyarım sağlanır.<sup>7</sup>

#### Etki Düzenegi

Elektrokonvülsif tedavide (EKT) olduğu gibi, TDAU'da da etki düzenegi tam olarak bilinmemektedir. Anot negatif uç olup elektriğin beyne giriş alanı, katot ise pozitif uç olup elektriğin beyinden çıkış alanıdır. Elektrik akımı geçirildiğinde katot alanı negatif yüklenir, elektronlar bir sıra halinde katot alanına doğru itilir. Anot alanı ise, pozitif yüklenmiş olur. Beklenen ve genellikle gözlenen, anot alanının pozitif yüklenmesi nedeniyle daha aktif ve uyarılmış

hale gelmesi, katot alanının ise inhibe olmasıdır. Bu durum motor korteksin uyarımında net olarak izlenir.

TDAU'nun kortikal uyarılabilirlik yaratmasındaki temel düzenek, nöronal membran istirahat potansiyelinin eşik altı modülasyonudur. Anodal uyarım, membranı eşik altı depolarize ederken, katodal uyarım hiperpolarize eder.

Bir teknolojik cihazın klinikte tedavi amaçlı kullanılabilmesi için, etkisinin elektrotlar çıkarıldıktan sonra da sürmesi gereklidir. Araştırmalarda TDAU ile motor kortekste oluşturulan uyarılma veya inhibisyonun bir saate kadar sürebildiği gösterilmiştir. Fakat frontal korteks üzerindeki davranışsal etkilerin süresinin ne kadar olduğu tam olarak bilinmemektedir.

Kafatası zayıf bir iletkendir. EKT'de olduğu gibi, TDAU'da da verilen elektrik akımının en az %50'si çevre dokulara yayılır. Eğer kafatasını geçip doğrudan nöronlara akım verilebilseydi, bir başka deyişle beyin doğrudan uyarılabilseydi, daha az enerji kullanmak yeterli olabilirdi. TDAU'da EKT'ye göre daha güçsüz bir akım 20-30 dakika uygulanır. Akım sabittir ve beynin bu akıma uyum sağlaması için yeterli süre vardır. EKT'de ise kısa süreli, güçlü, iki yönlü akım verilir. Beyin bu akıma uyum sağlayamaz ve nöbet aktivitesi oluşur.

#### TDAU'nun Yan Etkileri

TDAU'nun yan etkileri elektrotların yerleşim yerine, anodal veya katodal uyarım yapılmasına, uyarımın yoğunluğuna ve tedavinin süresine bağlıdır. Geçmişte prefrontal uygulamalarda cilt yanıkları ve sersemlik bildirilmiştir. Ancak 2000'li yıllardan itibaren modern tedavi-

lerde en ciddi yan etkiler bile minimal düzeydedir.

Poreisz ve arkadaşları motor, pariyetal veya oksipital kortekslere TDAU uygulanmış olan 567 kişinin sonuçlarını gözden geçirmiştir. Yan etki veya rahatsızlık hissi ile TDAU uygulamasının sonlandırılmasını isteyen kimse saptamamışlardır. Olguların %70'i elektrotun altındaki alanda hafif bir karıncalanma, üçte biri tedaviden sonra yorgunluk hissi ve üçte biri elektrot alanında kaşınma bildirmişlerdir. Baş ağrısı %11, bulantı %3, uykusuzluk ise %1 oranında bildirilmiştir.<sup>8</sup>

Brunoni ve arkadaşları<sup>9</sup> ise, geçmişte bipolar bozukluk öyküsü olmayan 62 yaşındaki bir kadın hastada majör depresyon tanısı ile sertralin 50 mg/gün ve eş zamanlı olarak sol prefrontal korteks yerleşimli anodal, sağ prefrontal yerleşimli katodal TDAU 2 mA gücünde günde 30 dakika uygulanmaya başlandıktan beş gün sonra psikotik özellikli manik atak gözlediklerini bildirmiştir.

#### TDAU'nun Etkileri

TDAU ile ilgili birçok araştırma, hastalardan çok sağlıklı kişilerde TDAU'nun davranışsal etkilerini incelemiştir. Bazı araştırmalar ağrı, migren, fibromiyalji, depresyon ve epilepsi tedavisinde olumlu sonuçlar bildirmiştir. Ancak çok merkezli, büyük araştırmalar yapılmamıştır.

Sağlıklı kişilerde yapılmış birçok çalışma TDAU'nun motor işlevleri ve kontrolü artırdığını göstermiştir. Bu nedenle motor kontrolün bozulduğu inme hastalarında kullanılmıştır. TDAU'nun olasılıkla faydalı olacağı konu, sadece hasarlı dokunun uyarılması olmayacaktır. Beynin hastalıktan etkilenmemiş tarafının susturulması, örneğin, sağlam kolu kontrol eden motor korteksin yavaşlatılması ve hastanın etkilenmiş kolu kullanmaya zorlanması, inme sonrası düzelmeyi hızlandırabilir. Anot, hasarlı korteksin üzerine konular ve bu alanı uyarır, katot ise sağlam alana yerleştirilir ve bu alanı inhibe eder. Etkinliğini destekleyen sonuçlar bulunmakla birlikte, iyi desenli, sham kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır.<sup>10</sup>

#### TDAU ile Nöroplastisite

Zayıf doğru akım ile nöroplastisitenin indüklenmediği 40 yıl kadar önce ratlarda gösterilmiştir.<sup>11</sup> Bu etkinin protein sentezi, hücre içi siklik adenozin monofosfat (cAMP) ve kalsiyum düzeylerindeki değişmeye bağlı olduğu gösterilmiştir.<sup>12,13</sup> Farmakolojik çalışmalar, voltaj bağlı

sodyum kanal blokörü karbamazepin veya kalsiyum kanal antagonisti flunarizin ile iyon kanalları kapatıldığında, anodal TDAU'nun uyarılabilirliği artıran etkisinin bozulduğunu, ancak katodal etkinin bozulmadığını göstermiştir.<sup>14</sup>

Dört saniye kadar süren kısa bir uyarım ile sinaptik düzenekler tetiklenmediği için uyarım sonrasında süren bir etki izlenmez.<sup>14</sup> Uyarım sonrası etki sadece elektrik akımına bağlı değildir. N-metil D-aspartat (NMDA) reseptörleri, NMDA reseptör antagonisti dektrometorfan ile bloke edildiğinde TDAU sonrası etki azalır. NMDA reseptör agonisti D-sikloserin ile ise TDAU sonrası etki artar.<sup>15</sup> Hayvan deneylerinde amfetamin ile TDAU'ya bağlı uyarılabilirliğin beta adrenerjik etkiyle ilişkili olabileceği düşünülen yolla arttığı gösterilmiştir. D2 agonistleri ise katodal TDAU uyarımının etkilerini artırır.<sup>16</sup>

Motor uyarılmış potansiyeller ile yapılan çalışmalarda, transkraniyal elektrik uyarımına yanıtta kortikospinal akson aktivasyonunun, transkraniyal manyetik uyarıya yanıtta ise kortikospinal nöronlarda transsinaptik aktivasyonun önemli olduğu bulunmuştur.<sup>17</sup> TDAU'da ise motor uyarılmış potansiyelde bir modifikasyon izlenmez, bu nedenle TDAU'nun intrakraniyal etkisinin tartışmalı olduğu düşünülür.<sup>18</sup> TDAU'nun uygulanması sırasında gözlenen kortikospinal uyarılabilirlik, membran polarizasyonu ile ilişkilidir. TDAU'nun uygulanmasından sonra süren etki ise, intrakortikal sinaptik düzeneklere bağlıdır.

#### TDAU'nun Algı ve Davranış Etkileri

TDAU, oksipital lobda görme korteksi uyarılabilirliğini artırır. Görme korteksi fosfen eşikleri ölçümü ile saptanır. Fosfenler, tek veya çift vurumlu (single veya double pulse) TMU uygulaması ile oluşan öznel ışık duygusudur.<sup>19</sup> Anodal TDAU ile fosfen eşiği düşerken, katodal TDAU ile fosfen eşiği yükselir.<sup>20</sup>

Somatosensöriyel kortekste, elin temsili motor alanına uygulanan anodal TDAU ile, en az 60 dakika boyunca somatosensöriyel uyarılmış potansiyelde artış izlenir.<sup>21</sup> Katodal uyarım ise taktil diskriminasyonu bozar.<sup>22</sup>

#### Bilişsel Performansa Etkileri

Öğrenme, kortikal yapıda işlevsel değişiklikler gerektiren bir süreçtir. Zayıf doğru akımla oluşan nöroplastik değişimler, öğrenme sürecini kuvvetlendirir. Maymunlarda dorsolateral pre-

prefrontal korteksin (DLPFC) anodal uyarımı bilişsel görevlerde iyileşme, katodal uyarım ise bilişsel görevlerde bozulma yaratır,<sup>23</sup> dışarıdan kortikal uyarılabilirliğin artırılması öğrenme sürecini olumlu etkiler. Öğrenme sırasında anodal uyarım yapılması, öğrenme bittikten hemen sonra ise katodal uyarım ile aynı alanda inhibisyon yaratılması, öğrenme için en elverişli koşul olarak bildirilmiştir.<sup>24</sup> Günümüzde belleğin oluşmasında uzun dönem potensiyasyonun önce artması ve peşinden görece azalmasının önemli olduğu fikri ile uyumludur. Böylece öğrenme

sonrası kullanılmayan sinaptik bağlantılar baskılanabilecek ve öğrenmenin etkisi pekiştirilecektir.

Fregni ve arkadaşları sol DLPFC anodal uyarımı sırasında çalışan belleği test eden görevlerde artmış performans bildirmişlerdir.<sup>25</sup> Bu sonuçlar TDAU'nun basit ve karmaşık işlevlerde, algıda ve davranışta etkili olduğunu düşündürür. Etki, uyarım parametrelerinin yanı sıra, testte verilen görevin karmaşıklığına ve tarzına da bağlıdır.

## KLİNİK UYGULAMA

TDAU uygulamalarında iki alan ön plana çıkar. İlki nörolojik ve psikiyatrik hastalıklarda nöroplastisite değişikliklerinin incelenmesi, diğeri ise nörolojik hastalıklarda ve psikiyatrik bozukluklarda klinik faydanın incelenmesidir.

Parezisi olan kronik inme hastalarında 'öğrenilmiş kullanmama' adı verilen bir malaadaptif plastisite gözlenir.<sup>26</sup> Parezik organın uzun süre kullanılmaması, motor kortikal temsilini azaltır. Bu alanın uyarılabilirliği azalır ve motor işlevler rehabilitasyona rağmen düzelmez. Kontralateral motor korteksin hiperaktivitesi de transkalozal biçimde hasarlı hemisferin inhibisyonuna neden olur. Kolda perezisi olan kronik inme hastalarında, lezyonlu hemisferde, primer motor korteksin 20 dakika anodal uyarımı ile ince motor beceri performansında artış gözlenmiştir.<sup>27</sup> Bir başka çalışmada ise, lezyon olmayan korteksin katodal uyarımını eşit oranda etkili bulunmuştur.<sup>28</sup>

Psikiyatri hastalarında 1960'larda yapılan bazı çalışmalarda bilateral frontotemporal elektrot ve dize takılmış bir referans elektrot kullanılmıştır. Böylece beyin sapının uyarılması planlanmıştır. Bu protokol ile uyarılabilirliği artıran anodal uyarımın depresif belirtilere, azaltan katodal uyarımın ise manik belirtilere iyi geleceği düşünülmüştür.<sup>29,30</sup> Ancak daha sonraki izleme çalışmalarında farklı hasta alt gruplarında olumlu sonuçlar elde edilememiştir. Şizofreni hastalarında ise, bu protokol etkisiz bulunmuştur.<sup>31</sup>

İşlevsel görüntüleme çalışmalarında, depresyon hastalarında sol DLPFC hipoaktivitesi, sağ prefrontal korteks (PFC) hiperaktivitesi izlenmiştir. Prefrontal aktivitenin normalizasyonu, depresyonda klinik belirtileri azaltabilir. Benzer biçimde sol PFC'ye TMU uygulaması ile depresyon belirtileri de düzelir. TDAU'nun de

benzer etkiler yarattığı, çift kör sham kontrollü bir pilot çalışmada gösterilmiştir.<sup>32</sup> Majör depresyonu olan hastalarda beş gün sol DLPFC anodal ve sağ frontotemporal kortekse katodal uyarım, diğer grupta ise sham uyarım yapılmıştır. Başlangıç değerlerine ve sham grubuna göre, TDAU grubunda Beck Depresyon Ölçeği ve Hamilton Depresyon Ölçeği puanlarında anlamlı azalma izlenmiştir. Bu açıdan TDAU depresyon tedavisinde umut verici bir yöntemdir. Ucuz, uygulaması kolay ve ağrısız bir yöntemdir. Antidepresan etkinlik, sol DLPFC'de nöronal depolarizasyon ve bunu izleyen artmış uyarılabilirliğe bağlıdır.

### Çocuklarda TDAU Kullanımı

Çocukluk çağında beyin, özellikle de prefrontal korteks gelişimi sürer. Nöromodülatuar özellikleri nedeniyle özellikle epilepsi, serebral palsi, otizm ve zeka geriliğinde TDAU kullanımı, beyin gelişiminin ve hangi evrede hangi alanın daha fazla uyarılır olduğunun anlaşılması açısından ilgi çekicidir. Çocuklarda TDAU'nun tedavi amaçlı kullanımı ile ilgili yayın yoktur. Çocuk ve ergenlerde yapılan TMU çalışmaları, TDAU için yol gösterici olabilir. Ancak nöromodülasyon tekniklerinin çocuk ve ergenlerde uygun olmayan biçimde kullanılması ile asimetrik beyin gelişimi için risk yaratılabileceği akılda tutulmalıdır.

### Etik Kurallar

TDAU bazı nöropsikiyatrik hastalıklar için umut verici bir yardımcı tedavidir. Beyni incelemede önemli bir nörobilimsel araçtır. Ahlaksal değerler, yanılğı ve karar mekanizmalarında etkisi olabileceği için, uygulamalarda etik kurallar göz önüne alınmalıdır.<sup>33-35</sup> Örneğin, bir çalışmada TDAU ile polarizasyona bağlı bencil davranış

tetiklenmiştir.<sup>34</sup> Davranışa etkiyi ölçen bu çalışmalarda uygulamalar kısa sürelidir, bu nedenle uzamış etki görülmemiştir fakat uygulama şekli depresyon için önerilen protokole benzerdir.

Çalışmalarda TDAU ile dikkat ve bellek süreçlerinde pozitif değişiklikler gözlenmiştir.<sup>36</sup> Tıpkı amfetaminler gibi TDAU'nun da dikkat ve bellek süreçlerine olumlu etkileri ve performansı

artırıcı özelliği olması nedeniyle sınavlardan önce kullanımının etik tarafı ele alınmalı ve bilim dışı uygulamalar konusunda dikkatli olunmalıdır. Ucuz ve teknik olarak basit bir cihaz olmasından dolayı kolay ulaşılabilir. Etkiler kısa süreli olsa da, uzun süreli kullanımlarda maladaptif değişikliklere neden olma olasılığı vardır.

## SONUÇ

TDAU halen araştırma ve gelişmeleri süren bir teknik olduğundan, tedavi protokolleri ve güvenlik kuralları da yazılmamıştır. Beyin işlevlerine müdahale eden teknolojik aletler hastalar için bir umut olmakla birlikte, çalışılan organın beyin olması ciddi sorunlara da yol açabilir. Ancak iyi planlanmış, klinik ve deneysel çalışmaların artması ile güvenli ve etkili kullanım sağlanabilecektir. TDAU heyecan verici bir tekniktir.

Ancak tıpkı diğer teknolojik tedaviler gibi, sırayla "keşif", "fazla kullanım", "yanlış kullanım", "bir süre kullanılmama", "ilginin yeniden canlanması" ve "modern gelişmelerin yaşanması" süreçlerinden geçmektedir. Özellikle farmakolojik ve davranışsal bazı tekniklerle birleştirilerek kullanılırsa, yakın bir gelecekte nöropsikiyatri için yararlı bir tedavi aracı olabilecektir.

## KAYNAKLAR

1. Gomez E, Mikhail AR. (1979) Treatment of methadone withdrawal with cerebral electrotherapy (electrosleep). *Br J Psychiatry*. 134:111-113.
2. Nitsche MA, Nitsche MS, Klein CC, Tergau F, Rothwell JC, Paulus W. (2003) Level of action of cathodal DC polarisation induced inhibition of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol*. 114:600-604.
3. Dymond AM, Cogger RW, Serafetinides EA. (1975) Intracerebral current levels in man during electrosleep therapy. *Biol Psychiatry*. 10:101-104.
4. Pfurtscheller G (1970) Change in the evoked and spontaneous brain activity of man during extracranial polarization. *Z Gesamte Exp Med*. 152:284-293.
5. Nitsche MA, Paulus W. (2000) Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol*. 527:633-639.
6. Lian J, Bikson M, Sciortino C, Stacey WC, Durand DM. (2003) Local suppression of epileptiform activity by electrical stimulation in rat hippocampus in vitro. *J Physiol*. 547:427-434.
7. Nitsche MA, Doemkes S, Karaköse T, Antal A, Liebetanz D, Lang N, et al. (2007) Shaping the effects of transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *J Neurophysiol*. 97:3109-3117.
8. Poreisz C, Boros K, Antal A, Paulus W. (2007) Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Res Bull*. 72:208-214.
9. Brunoni AR, Valiengo L, Zanao T, Faries de Oliveira J, Bensenor IM, Fregni F. (2011) Manic psychosis after sertraline and transcranial direct-current stimulation. *J Neuropsych Clin N*. 23:E4-E5.
10. Fregni F, Pascual-Leone A. (2007) Technology insight: noninvasive brain stimulation in neurology-perspectives on the therapeutic potential of rTMS and tDCS. *Nature Clin Pract Neurol*. 3:383-393.
11. Bindman LJ, Lippold OCJ, Redfearn JWT. (1964) The action of brief polarizing currents on the cerebral cortex of the rat during current flow and in the production of long-lasting after effects. *J Physiol*. 172:369-382.
12. Hattori Y, Moriwaki A, Hori Y. (1990) Biphasic effects of polarizing current on adenosine-sensitive generation of cyclic AMP in rat cerebral cortex. *Neurosci Lett*. 116: 320-324.
13. Islam N, Aftabuddin M, Moriwaki A, Hattori Y, Hori Y. (1995) Increase in the calcium level following anodal polarization in the rat brain. *Brain Res*. 684:206-208.
14. Nitsche MA, Fricke K, Henschke U, Schlitterlau A, Liebetanz D, Lang N, et al. (2003) Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial DC stimulation. *J Physiol*. 553:293-301.

15. Nitsche MA, Jaussi W, Liebetanz D, Lang N, Tergau F, Paulus W. (2004) Consolidation of externally induced human motor cortical neuroplasticity by D-cycloserin. *Neuropsychopharmacology*. 29:1573-1578.
16. Nitsche MA, Lampe C, Antal A, Liebetanz D, Lang N, Tergau F, et al. (2006) Dopaminergic modulation of DC-induced neuroplasticity in the human motor cortex. *Eur J Neurosci*. 23:1651-1657.
17. Edgley SA, Eyre JA, Lemon RN, Miller S. (1997) Comparison of activation of corticospinal neurons and spinal motor neurons by magnetic and electrical transcranial stimulation in the lumbosacral cord of the anaesthetized monkey. *Brain*. 120:839-853.
18. Ardolino G, Bossi B, Barbieri S, Priori A. (2005) Non-synaptic mechanism underlie the after-effect of cathodal transcutaneous direct current stimulation of the human brain. *J Physiol*. 568:553-563.
19. Meyer BU, Diehl R, Steinmetz H, Britton TC, Benecke R. (1991) Magnetic stimuli applied over motor and visual cortex: influence of coil position and field polarity on motor responses, phosphenes, and eye movement. *Electroencephalogr Lin Neurophysiol Suppl*. 43:121-123.
20. Antal A, Kincses TZ, Nitsche MA, Paulus W. (2003) Manipulation of phosphene thresholds by transcranial direct current stimulation in man. *Exp Brain Res*. 150:375-378.
21. Matsunaga K, Nitsche MA, Tsuji S, Rothwell J. (2004) Effect of transcranial DC sensorimotor cortex stimulation on somatosensory evoked potentials in human. *Clin Neurophysiol*. 115:456-460.
22. Rogalewski A, Breitenstein C, Nitsche MA, Paulus W, Knecht S. (2004) Transcranial direct current stimulation disrupts tactile perception. *Eur J Neurosci*. 20:313-316.
23. Rosen SC, Stamm JS. (1972) Transcortical polarization. facilitation of delayed response performance by monkeys. *Exp Neurol*. 35:282-289.
24. Rioult-Pedotti MS, Friedman D, Donoghue JP. (2000) Learning-induced LTP in neocortex. *Science*. 290:533-536.
25. Fregni F, Boggio PS, Nitsche M, Berman F, Antal A, Feredoes E, et al. (2005) Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory. *Exp Brain Res*. 166:25-30.
26. Liepert J, Miltner WH, Bauder H, Sommer M, Dettmers C, Taub E, Weiller C. (1998) Motor cortex plasticity during constraint-induced movement therapy in stroke patients. *Neurosci Lett*. 250:5-8.
27. Hummel F, Celnik P, Giraux P, Floel A, Wu WH, Gerloff C, et al. (2005) Effects of non-invasive cortical stimulation on skilled motor function in chronic stroke. *Brain*. 128:490-499.
28. Fregni F, Marcondes R, Boggio P, Mansur CG, Wagner T, Ferreira MJL, et al. (2005) Transcranial direct current stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Neuroreport*. 16:1551-1555.
29. Constan R, Redfearn JW, Lippold OC. (1964) A controlled trial of the therapeutic effect of polarization of the brain in depressive illness. *Br J Psychiatry*. 110:786-799.
30. Carney MW. (1969) Negative polarisation of the brain in the treatment of manic states. *Ir J Med Sci*. 8:133-135.
31. Lifshitz K, Harper P. (1968) A trial of transcranial polarization in chronic schizophrenics. *Br J Psychiatry*. 114:635-637.
32. Schutter DJ, van Honk J. (2005) A framework for targeting alternative brain region with repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *J Psychiatry Neurosci*. 30:91-97.
33. Fumagalli M, Vergari M, Pasqualetti P, Marceglia S, Mameli F, Ferrucci R, et al. (2010) Brain switches utilitarian behavior: does gender make the difference? *PLOS One*. 5:8865.
34. Luber B, Fisher C, Appelbaum PS, Ploesser M, Lisanby SH. (2009) Noninvasive brain stimulation in the detection of deception: scientific challenges and ethical consequences. *Behav Sci Law*. 27:191-208.
35. Mameli F, Mrakic-Sposta S, Vergari M, Vergari M, Fumagalli M, Macis M. (2010) Dorsolateral prefrontal cortex specifically processes general-but not personal- knowledge deception: multiple brain networks for lying. *Behav Brain Res*. 211:164-168.
36. Reis J, Robertson E, Krakauer JW, Rothwell J, Marshall L, Gerloff C, et al. (2008) Consensus 'Can TDCS and TMS enhance motor learning and memory formation?' *Brain Stimul*. 1:363-369.