

The Application of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) in the Treatment of Clinical Diseases

Xuejiao Li, Zhiling Zou

Faculty of Psychology, Southwest University, Chongqing
Email: 1249063917@qq.com

Received: Mar. 17th, 2016; accepted: Apr. 4th, 2016; published: Apr. 13th, 2016

Copyright © 2016 by authors and Hans Publishers Inc.
This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

Abstract

Transcranial direct current stimulation (tDCS) is a non-invasive neuromodulation technique which uses constant and low intensity direct current (1 - 2 mA) to regulate the activity of cerebral cortex neuron. With the advantage of little side effect, user-friendly manipulation and low cost, tDCS has been widely applied in the treatment of clinical diseases such as epilepsy, parkinsonism, tinnitus, depressive disorder, schizophrenia, alzheimer's disease, addiction and so on. This paper briefly introduced tDCS technology and summarized related clinical application study. At last, existing problems and future prospects were proposed in the paper.

Keywords

Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS), Neurological Diseases, Mental Disorder, Treatment

经颅直流电刺激在临床疾病中的应用

李雪姣, 邹枝玲

西南大学心理学部, 重庆
Email: 1249063917@qq.com

收稿日期: 2016年3月17日; 录用日期: 2016年4月4日; 发布日期: 2016年4月13日

摘要

经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)是一种非侵入性的, 利用恒定、低强度直流电(1~2 mA)调节大脑皮层神经元活动的技术。该技术副作用小、操作简便、费用低廉, 在临床疾病如癫痫, 帕金森, 耳鸣、抑郁, 精神分裂症, 阿兹海默症, 成瘾等的治疗中具有广阔的应用前景。本文旨在简要介绍tDCS技术, 总结相关的临床应用研究, 并指出存在的一些问题以及对未来的展望。

关键词

tDCS, 神经系统疾病, 精神疾病, 治疗

1. tDCS 简介

电刺激治疗最早的记录是古希腊和罗马的医生观察发现, “电鳗鱼”产生的电流可以缓解头痛(Utz, et al., 2010)。此后, 有研究者开始应用该方法治疗神经精神类疾病。但由于刺激参数不一致, 实验设计有限, 样本量小, 导致治疗无效或者治疗结果存在差异。此外, 出现了电休克疗法这一新的治疗方法以及精神疾病治疗药物的突破性发展。tDCS 技术的使用出现了两次的衰落并在 20 世纪初再次受到研究者的广泛欢迎(Priori, 2003), 这是因为一系列实验通过设置不同的刺激位置、电流强度及电流持续时间对 tDCS 的效果进行了评估和优化, 并探索了可能的机制(Nitsche & Paulus, 2000; Nitsche et al., 2003), 使 tDCS 重新成为引起长期神经可塑性、皮质兴奋性变化的有力工具(张大山等, 2015)。tDCS 是一种相对简单, 易于使用的技术, 具有非侵入性, 副作用小, 花费小, 便于携带等优点, 具有广阔的应用前景(Priori, Hallett, & Rothwell, 2009)。

传统的 tDCS 设备主要包括两个凝胶海绵电极(阴极&阳极), 一个电池供电设备(用来发送恒定低强度电流), 以及一个用来设置刺激类型的输出的控制软件。tDCS 设备可以输出的刺激类型主要有三种: 阳极刺激、阴极刺激、伪刺激。阳极刺激是正性刺激, 通常可以增加刺激脑区神经元的兴奋性, 对大脑皮质起兴奋作用, 阴极刺激是负性刺激, 会降低刺激部位神经元的兴奋性, 对大脑皮质起抑制作用(Nitsche & Paulus, 2000)。伪刺激多数情况下是作为一种对照刺激, 不影响皮质兴奋性。为了改善传统 tDCS 空间定位性差的缺陷, 有研究者发展出了高精度(high-definition, HD) tDCS 技术(Minhas, et al., 2010)。

2. tDCS 基本原理

早期的动物和临床研究发现, 低强度的直流电可以有效调节大脑皮质的兴奋性(关龙舟, 魏云, & 李小隼, 2015)。兴奋性增加或减少主要取决于使用的刺激类型。当发送的是正性刺激(阳极 tDCS)时, 电流引起静息电位去极化, 神经元兴奋性增加。当发送的是负性刺激时(阴极 tDCS), 电流引起静息电位超极化, 神经元兴奋性减少。tDCS 可以引起皮层兴奋性短暂的变化, 也可以引发持久的变化, 主要取决于刺激的时间和电流的强度(Nitsche & Paulus, 2000; Nitsche et al., 2003)。研究者大多将 tDCS 引发的短暂效果归因于膜电位的变化, 而长久的效果不仅与膜电位的变化相关, 更可能取决于 N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体的活动(Liebetanz et al., 2002; Nitsche et al., 2003)。此外, 有研究发现, 多巴胺系统也参与了 tDCS 持久后效的产生(Nitsche et al., 2006)。

需要注意的是, tDCS 本身没有引起动作电位, 而是促进或抑制自发的神经网络活动, 所以不引起神经毒性作用(Nitsche et al., 2008; Priori, Hallett, & Rothwell, 2009)。研究表明, 至少需要 20 Mv 才能引起动

作电位, tDCS 刺激用到的一般是不超过 2 mA 的弱电流, 最多可以引起静息电位 0.8 mV 的变化, 远远低于引起动作电位的阈值, 从这个角度来说, tDCS 可以被认为是一种有效的神经调节技术(Ruohonen, & Karhu, 2012)。

3. tDCS 在临床中的运用

tDCS 在临床治疗上有着广阔的运用前景, 其在治疗癫痫、帕金森、耳鸣等神经系统病变的疗效已经得到了证明。另外, tDCS 对精神疾病也有着明显的作用, 比如抑郁、精神分裂症、阿兹海默症、成瘾等。接下来的这部分我们会简单介绍 tDCS 在临床治疗中的应用情况。

3.1. 神经内科

tDCS 在神经内科的应用主要是治疗癫痫, 帕金森, 耳鸣等神经系统病变引起的疾病。

癫痫(epilepsy, EP)是由于多种原因导致的脑部神经元异常放电的疾病, 临床主要表现为发作性、重复性、短暂性等特点(张蒙, 2013)。减少神经元兴奋性是 EP 治疗的共同目标(Nitsche & Paulus, 2009), tDCS 是一种能够调节神经元兴奋性的脑刺激技术, 因此可以作为治疗 EP 的方法。Fregni 和 Thome 等人(2006)探索了 tDCS 的抗癫痫(antiepilepsy)疗效, 研究发现单个 session (20 分钟, 1 mA)的阳极 tDCS 刺激能够显著减少癫痫样放电的次数, 并且癫痫发作次数有减少的趋势。

帕金森病(Parkinsonism, PD)又称震颤麻痹, 是中老年常见的中枢神经系统变性疾病, 临床表现为静止性震颤、运动迟缓、肌强直和姿势步态异常等。随着病情的发展, 认知障碍成为另一个特征, 这些都严重影响患者的生存质量。相关研究发现, tDCS 可以改善 PD 患者受损的运动机能和认知功能。如, 刺激大脑运动皮质可以改善 PD 病人的人运动技能(Fregni, Boggio, Santos et al., 2006)。在另一个研究中, Boggio 等(2006)试图用 tDCS 改变伴随着认知障碍的 PD 患者的工作记忆能力。结果发现, 用 2 mA 的 tDCS 阳极刺激 18 名 PD 患者的左侧背外侧前额叶(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)脑区, 患者的工作记忆明显提升, 1 mA 阳极左侧 DLPFC 刺激、阳极 M1 脑区刺激和伪刺激不影响患者的工作记忆。Pereira 等(2013)探索了 tDCS 刺激对 PD 患者语言功能及相关脑区的影响, 发现 DLPFC-tDCS 刺激能够改善 PD 患者的语素流畅性(phonemic fluency, 以某一固定字母开头可形成的词汇量)。

耳鸣(tinnitus)是指人们在没有任何外界刺激条件下所产生的异常声音感觉, 常常是耳聋的先兆, 因听觉机能紊乱而引起。耳鸣的病理生理机制目前还不是十分的清楚。其中有一种观点认为, 耳鸣可能是在某个频率表达下, 传入神经阻滞诱发的听觉皮层的自发补偿性功能亢进, 导致了适应不良的可塑性变化(Kuo, Paulus, & Nitsche, 2014)。具体参与耳鸣神经机制的一个脑区就是左侧颞顶叶脑区(left temporoparietal area, LTA), 使用高频(10 Hz)重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)或者阳极 tDCS 刺激调节该脑区兴奋性, 可以暂时缓解耳鸣(Fregni, Marcondes, Boggio et al., 2006)。近些年来, 有研究显示前额叶脑区在整合耳鸣相关的感觉及情绪信息方面具有重要作用, 因而 Vanneste 等(2010)推测前额叶的 tDCS 刺激也能改善耳鸣情况并对此进行了验证。478 名耳鸣患者接受了 20 min 双侧 DLPFC-tDCS 刺激(448 人接受阳极右侧/阴极左侧刺激; 30 人接受阳极左侧/阴极右侧刺激), 通过视觉模拟量表(visual analogue scale)测得的耳鸣强烈程度及引发的痛苦来评估治疗效果(Vanneste et al., 2010)。分析发现, 阳极左侧/阴极右侧刺激没有治疗耳鸣的疗效; 接受阳极右侧/阴极左侧刺激的耳鸣患者有 29.9% 知觉到耳鸣引发的痛苦及耳鸣的强度减轻。此外, 耳鸣引发的痛苦感的缓解受到耳鸣类型及偏侧化的交互影响。在该研究的基础上, 有研究者探索了重复的 tDCS-DLPFC 刺激(每周两次, 总共 6 次)治疗耳鸣的疗效(Frank et al., 2012)。结果发现, 耳鸣患者在耳鸣响度、不愉快、不舒适量表中的评分显著下降, 在耳鸣或抑郁量表的评分没有显著变化。探索性分析表明, tDCS 治疗耳鸣的疗效存在着性别差异, 在女性

患者身上的疗效要更好。但该研究没有设置控制组,不能很好的控制安慰剂效应等其他可能因素的影响。

根据上述研究可以发现 tDCS 可通过刺激大脑皮层引起皮质功能区兴奋性的变化,对病态的神经兴奋性进行调整,进而影响相关脑区的功能并实现患者症状的缓解,对神经系统疾病有一定的治疗作用。

3.2. 精神疾病

精神疾病主要是一组以表现在行为、心理活动上的紊乱为主的神经系统疾病,指在各种生物学、心理学以及社会环境因素影响下,大脑功能失调,导致认知、情感、意志和行为等精神活动出现不同程度障碍为临床表现的疾病。常见的精神疾病主要有抑郁(depressive disorder),精神分裂症(schizophrenia),阿兹海默(alzheimer's disease, AD),成瘾(addiction)等,有研究发现, tDCS 可以对这些精神类疾病产生有益的影响。

目前使用 tDCS 进行抑郁治疗的临床研究的最多,已经报告了许多有益的结果。对前额叶皮层(DLPFC 脑区)进行阳极 tDCS 刺激被提议为一种治疗抑郁症尤其是重度抑郁症的手段(张大山等, 2015),该方法能够有效缓解抑郁症患者的抑郁状态,并可改善受损的认知功能,疗效稳定且持久。左侧 DLPFC 激活减弱及皮质下和边缘脑区的过度激活是重度抑郁症的关键特征(Fitzgerald et al., 2008),认知相关脑区功能耦合异常尤其是前额叶和前扣带回(anterior cingulate cortex, ACC)脑区会导致认知受损(Vasic et al., 2009)。因此,改善不平衡的皮质-皮质下脑区活动或许是治疗抑郁包括改善认知功能的一种方法。这已得到了许多研究的证实。如 Fregni, Boggio 和 Nitsche 等人(2006)的随机双盲伪刺激控制研究表明,患者接受作用于左侧 DLPFC 的每天 20 分钟、电流强度为 1 mA 的 tDCS 治疗后,在汉密尔顿抑郁评分量表和贝克抑郁量表上的得分分别降低了 60%和 70%。Loo 等(2012)的研究显示,积极的 tDCS 治疗能显著改善患者的情绪,且该效果持续了 3~6 周。不仅如此,抑郁症患者的注意及工作记忆也得到了改善。近期的一项研究显示,双侧的 tDCS-DLPFC 治疗能够显著改善抑郁症患者对负性信息的注意偏向(Brunoni et al., 2014)。综上所述, tDCS 治疗不仅能改善抑郁症患者的情绪,也能改善受损的认知功能,改善对负性信息的注意偏向,疗效显著并持久,表明 tDCS 这一非侵入性脑刺激技术是治疗抑郁症一种有前景的方法。

研究发现, tDCS 除了有抗抑郁效用,对精神分裂症患者也有一定的疗效。听觉言语幻觉(Auditory verbal hallucinations, AVH)是精神分裂症患者的一个关键性特征,有 50%~70%的患者存在这种症状。其中 25%~30%精神分裂症患者的 AVH 是难以用抗精神药物(antipsychotic drugs)治愈的,导致患者长期痛苦,功能瘫痪,并经常失去对自己行为的控制(Poulet et al., 2005)。因此十分有必要寻找一种新的治疗方式。Homan 等在 2011 年二月接诊了一位有 AVH 的精神分裂症患者。他们对患者进行为期 10 天,每天一次 15 分钟(1 mA)的 tDCS 治疗。治疗后发现,患者在幻觉变化量表、负性和正性综合症量表及精神症状等级量表上的分数都有所改善。干预结束六周后随访发现,临床症状的改善仍然持续。这是第一个案例报告显示出阴极 tDCS 在治疗精神分裂症患者 AVH 的临床功效(Homan et al., 2011)。此外, Brunelin 等(2012)在 30 个被试身上发现真实的 tDCS 刺激相比于虚假刺激能够大幅度减少听觉言语幻觉(平均减少了 31%),且这种有益效果持续了 3 个月。该研究者也发现了 tDCS 对精神分裂症患者其他一些负性症状的改善。2015 年最新的一项研究采用相同的刺激范式证实了该研究结果(Mondino et al., 2015)。

阿兹海默症是导致痴呆的最常见病因,60%~70%的 AD 患者伴随着痴呆的症状并且其记忆,执行功能,注意,知觉,学习能力以及语言能力受到影响(Reitz, Brayne, & Mayeux, 2011)。要想治疗 AD,也应该从这些症状方面入手。Ferrucci 等(2008)研究了 tDCS 刺激颞顶皮层对 AD 患者再记忆和视觉注意的影响,发现阳极刺激能显著改善患者的词汇再认水平,阴极刺激相反,会损害患者的再认能力,伪刺激则不产生任何影响;对颞-顶皮层进行 tDCS 刺激不影响 AD 患者的视觉注意。Boggio 等(2009)发现,使用 tDCS 阳极刺激左侧颞叶皮层或者左侧 DLPFC 也能显著改善 AD 患者在视觉再认任务中的表现。考虑

到重复 tDCS 刺激有着更持久的效果, 有研究者探索了重复 tDCS 刺激的疗效, 发现连续 5 天的双侧阳极颞叶皮层刺激能改善 AD 患者的视觉再认能力, 且效果持续了至少 4 周(Boggio et al., 2012)。

也有研究者研究了 tDCS 在成瘾中的疗效。成瘾是与人类文明共生的一种现象, 它的发生至少有 5000 年的历史, 现已发展成为影响人类心身健康的全球性灾难。成瘾性疾病的治疗目前在国内外都是一个难题。以前的治疗往往局限于药物治疗, 多年的实践证明单纯的药物治疗复发率很高。近年来, 越来越多的研究者开始探索 tDCS 对成瘾相关行为的影响。比如, Fregni 等(2008)开展了一项随机、双盲、伪刺激控制的交叉研究, 24 名吸烟者接受单次阳极左侧 DLPFC、阳极 - 右侧 DLPFC 以及伪 tDCS 刺激(顺序随机)。结果发现, 除了伪刺激组, 另两组被试的自发渴求及线索诱发渴求都显著减少。Boggio 等(2009)的研究表明, tDCS 刺激不仅能减少渴求, 也能减少吸烟者吸烟的数目。2014 年的一项研究显示, tDCS 减少吸烟数目的疗效持续了四天(Fecteau et al., 2014)。除了 tDCS 在吸烟者身上的疗效外, 其他研究者也陆续证实了 tDCS 治疗酒精成瘾(Boggio et al., 2008; den Uyl, Gladwin, & Wiers, 2015)、大麻成瘾(Boggio et al., 2010)以及冰毒成瘾(Shahbabaie et al., 2014)的疗效。

4. 问题与展望

相对于传统的康复治疗手段, tDCS 是一种新的有前景的神经康复治疗手段, 它通过弱直流电直接作用于大脑皮质, 调节大脑皮质兴奋性和可塑性, 通过改变相应大脑的功能实现患者临床症状的改善, 从而实现临床治疗的目的。在今后的研究中, 应进一步验证前人的试验结果, 并将 tDCS 应用到更广泛的神经疾病治疗中。此外, 为了获得稳定的疗效, 应确定最佳 tDCS 参数(如电流强度、刺激时间、刺激位置、电极极性)。再次, 有研究表明, tDCS 联合其他方法有着更好的疗效(张大山等, 2015), 但也有研究没有发现这样的效果(den Uyl, et al., 2015), 因此在未来需要进一步探索。最后, 个体差异是一个不容忽视的因素, 不同个体的大脑组织在解剖上存在着差异, 导致接受相同刺激的个体实际获得的电流刺激存在差异(Truong et al., 2013), 最终的实验结果也可能出现不一致。

总之, tDCS 这种安全、副作用小、花费少且便于携带的皮质刺激手段为临床工作者提供了新的治疗思路。随着人们对 tDCS 研究的不断深入, 它将更多地应用到临床实践当中。

参考文献 (References)

- 关龙舟, 魏云, 李小隼(2015). 经颅电刺激——一项具有发展前景的脑刺激技术. *中国医疗设备*, 30(11), 1-5.
- 张大山, 史慧颖, 刘威, 邱江, 范丰慧(2015). 经颅直流电刺激在抑郁症治疗中的应用. *心理科学进展*, 23(10), 1789-1798.
- 张蒙(2013). 经颅直流电刺激在神经系统疾病中的应用研究进展. *武警后勤学院学报: 医学版*, 8, 739-742.
- Boggio, P. S., Ferrucci, R., Mameli, F., Martins, D., Martins, O., Vergari, M., Priori, A. et al. (2012). Prolonged Visual Memory Enhancement after Direct Current Stimulation in Alzheimer's Disease. *Brain Stimulation*, 5, 223-230. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brs.2011.06.006>
- Boggio, P. S., Ferrucci, R., Rigonatti, S. P., Covre, P., Nitsche, M., Pascual-Leone, A., & Fregni, F. (2006). Effects of Transcranial Direct Current Stimulation on Working Memory in Patients with Parkinson's Disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 249, 31-38. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2006.05.062>
- Boggio, P. S., Khoury, L. P., Martins, D. C., Martins, O. E., De Macedo, E. C., & Fregni, F. (2009). Temporal Cortex Direct current Stimulation Enhances Performance on a Visual Recognition Memory Task in Alzheimer Disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 80, 444-447. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2007.141853>
- Boggio, P. S., Sultani, N., Fecteau, S., Merabet, L., Mecca, T., Pascual-Leone, A., Fregni, F. et al. (2008). Prefrontal Cortex Modulation Using Transcranial DC Stimulation Reduces Alcohol Craving: A Double-Blind, Sham-Controlled Study. *Drug and Alcohol Dependence*, 92, 55-60. <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2007.06.011>
- Boggio, P. S., Zaghi, S., Villani, A. B., Fecteau, S., Pascual-Leone, A., & Fregni, F. (2010). Modulation of Risk-Taking in Marijuana Users by Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) of the Dorsolateral Prefrontal Cortex (DLPFC). *Drug and Alcohol Dependence*, 112, 220-225. <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2010.06.019>

- Brunelin, J., Mondino, M., Gassab, L., Haesebaert, F., Gaha, L., Suaud-Chagny, M. F., Poulet, E. et al. (2012). Examining Transcranial Direct-Current Stimulation (tDCS) as a Treatment for Hallucinations in Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *169*, 719-724. <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.11071091>
- Brunoni, A. R., Zanao, T. A., Vanderhasselt, M. A., Valiengo, L., Oliveira, J. F., Boggio, P. S., Fregni, F. et al. (2014). Enhancement of Affective Processing Induced by Bifrontal Transcranial Direct Current Stimulation in Patients with Major Depression. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, *17*, 138-142. <http://dx.doi.org/10.1111/ner.12080>
- den Uyl, T. E., Gladwin, T. E., & Wiers, R. W. (2015). Transcranial Direct Current Stimulation, Implicit Alcohol Associations and Craving. *Biological psychology*, *105*, 37-42. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsycho.2014.12.004>
- den Uyl, T. E., Gladwin, T. E., Rinck, M., Lindenmeyer, J., & Wiers, R.W.H.J. (2015). The Effects of Combined Transcranial Direct Current Stimulation and Alcohol Avoidance Training as a Treatment for Alcoholic Inpatients. *European Neuropsychopharmacology*, *25*, S606. [http://dx.doi.org/10.1016/S0924-977X\(15\)30855-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0924-977X(15)30855-5)
- Fecteau, S., Agosta, S., Hone-Blanchet, A., Fregni, F., Boggio, P., Ciraulo, D., & Pascual-Leone, A. (2014). Modulation of Smoking and Decision-Making Behaviors with Transcranial Direct Current Stimulation in Tobacco Smokers: A Preliminary Study. *Drug and Alcohol Dependence*, *140*, 78-84. <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2014.03.036>
- Ferrucci, R., Mameli, F., Guidi, I., Mrakic-Sposta, S., Vergari, M., Marceglia, S. E. E. A., Priori, A. et al. (2008). Transcranial Direct Current Stimulation Improves Recognition Memory in Alzheimer Disease. *Neurology*, *71*, 493-498. <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000317060.43722.a3>
- Fitzgerald, P. B., Laird, A. R., Maller, J., & Daskalakis, Z. J. (2008). A Meta-Analytic Study of Changes in Brain Activation in Depression. *Human Brain Mapping*, *29*, 683-695. <http://dx.doi.org/10.1002/hbm.20426>
- Frank, E., Schecklmann, M., Landgrebe, M., Burger, J., Kreuzer, P., Poepl, T. B., et al. (2012). Treatment of Chronic Tinnitus with Repeated Sessions of Prefrontal Transcranial Direct Current Stimulation: Outcomes from an Open-Label Pilot Study. *Journal of Neurology*, *259*, 327-333. <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-011-6189-4>
- Fregni, F., Boggio, P. S., Nitsche, M. A., Marcolin, M. A., Rigonatti, S. P., & Pascual-Leone, A. (2006). Treatment of Major Depression with Transcranial Direct Current Stimulation. *Bipolar Disorders*, *8*, 203-204. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-5618.2006.00291.x>
- Fregni, F., Boggio, P. S., Santos, M. C., Lima, M., Vieira, A. L., Rigonatti, S. P., et al. (2006). Noninvasive Cortical Stimulation with Transcranial Direct Current Stimulation in Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, *21*, 1693-1702. <http://dx.doi.org/10.1002/mds.21012>
- Fregni, F., Liguori, P., Fecteau, S., Nitsche, M. A., Pascual-Leone, A., & Boggio, P. S. (2008). Cortical Stimulation of the Prefrontal Cortex with Transcranial Direct Current Stimulation Reduces Cue-Provoked Smoking Craving: A Randomized, Sham-Controlled Study. *Journal of Clinical Psychiatry*, *69*, 32-40. <http://dx.doi.org/10.4088/JCP.v69n0105>
- Fregni, F., Marcondes, R., Boggio, P. S., Marcolin, M. A., Rigonatti, S. P., Sanchez, T. E. E. A., et al. (2006). Transient Tinnitus Suppression Induced by Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation and Transcranial Direct Current Stimulation. *European Journal of Neurology*, *13*, 996-1001. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01414.x>
- Fregni, F., Thome-Souza, S., Nitsche, M. A., Freedman, S. D., Valente, K. D., & Pascual-Leone, A. (2006). A Controlled Clinical Trial of Cathodal DC Polarization in Patients with Refractory Epilepsy. *Epilepsia*, *47*, 335-342. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00426.x>
- Homan, P., Kindler, J., Federspiel, A., Flury, R., Hubl, D., Hauf, M., & Dierks, T. (2011). Muting the Voice: A Case of Arterial Spin Labeling-Monitored Transcranial Direct Current Stimulation Treatment of Auditory Verbal Hallucinations. *The American Journal of Psychiatry*, *168*, 853-854. <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.11030496>
- Kuo, M. F., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2014). Therapeutic Effects of Non-Invasive Brain Stimulation with Direct Currents (tDCS) in Neuropsychiatric Diseases. *Neuroimage*, *85*, 948-960. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.117>
- Liebetanz, D., Nitsche, M. A., Tergau, F., & Paulus, W. (2002). Pharmacological Approach to the Mechanisms of Transcranial DC-Stimulation-Induced After-Effects of Human Motor Cortex Excitability. *Brain*, *125*, 2238-2247. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awf238>
- Loo, C. K., Alonzo, A., Martin, D., Mitchell, P. B., Galvez, V., & Sachdev, P. (2012). Transcranial Direct Current Stimulation for Depression: 3-Week, Randomised, Sham-Controlled Trial. *The British Journal of Psychiatry*, *200*, 52-59. <http://dx.doi.org/10.1192/bjp.bp.111.097634>
- Minhas, P., Bansal, V., Patel, J., Ho, J. S., Diaz, J., Datta, A., & Bikson, M. (2010). Electrodes for High-Definition Transcutaneous DC Stimulation for Applications in Drug Delivery and Electrotherapy, Including tDCS. *Journal of Neuroscience Methods*, *190*, 188-197. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneumeth.2010.05.007>
- Mondino, M., Brunelin, J., Palm, U., Brunoni, A.R., Poulet, E., & Fecteau, S. (2015). Transcranial Direct Current Stimulation for the Treatment of Refractory Symptoms of Schizophrenia. Current Evidence and Future Directions. *Current Pharmaceutical Design*, *21*, 3373-3383. <http://dx.doi.org/10.2174/1381612821666150619093648>
- Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2000). Excitability Changes Induced in the Human Motor Cortex by Weak Transcranial Di-

- rect Current Stimulation. *The Journal of Physiology*, 527, 633-639. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00633.x>
- Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2009). Noninvasive Brain Stimulation Protocols in the Treatment of Epilepsy: Current State and Perspectives. *Neurotherapeutics*, 6, 244-250. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nurt.2009.01.003>
- Nitsche, M. A., Cohen, L. G., Wassermann, E. M., Priori, A., Lang, N., Antal, A., *et al.* (2008). Transcranial Direct Current Stimulation: State of the Art 2008. *Brain Stimulation*, 1, 206-223. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brs.2008.06.004>
- Nitsche, M. A., Fricke, K., Henschke, U., Schlitterlau, A., Liebetanz, D., Lang, N., *et al.* (2003). Pharmacological Modulation of Cortical Excitability Shifts Induced by Transcranial Direct Current Stimulation in Humans. *The Journal of Physiology*, 553, 293-301. <http://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.2003.049916>
- Nitsche, M. A., Lampe, C., Antal, A., Liebetanz, D., Lang, N., Tergau, F., & Paulus, W. (2006). Dopaminergic Modulation of Long-Lasting Direct Current-Induced Cortical Excitability Changes in the Human Motor Cortex. *European Journal of Neuroscience*, 23, 1651-1657. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.04676.x>
- Pereira, J. B., Junqué, C., Bartrés-Faz, D., Martí, M. J., Sala-Llonch, R., Compta, Y., *et al.* (2013). Modulation of Verbal Fluency Networks by Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) in Parkinson's Disease. *Brain Stimulation*, 6, 16-24. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brs.2012.01.006>
- Poulet, E., Brunelin, J., Bediou, B., Bation, R., Forgeard, L., Dalery, J., *et al.* (2005). Slow Transcranial Magnetic Stimulation Can Rapidly Reduce Resistant Auditory Hallucinations in Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 57, 188-191. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.10.007>
- Priori, A. (2003). Brain Polarization in Humans: A Reappraisal of an Old Tool for Prolonged Non-Invasive Modulation of Brain Excitability. *Clinical Neurophysiology*, 114, 589-595. [http://dx.doi.org/10.1016/S1388-2457\(02\)00437-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1388-2457(02)00437-6)
- Priori, A., Hallett, M., & Rothwell, J. C. (2009). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation or Transcranial Direct Current Stimulation? *Brain Stimulation*, 2, 241-245. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brs.2009.02.004>
- Reitz, C., Brayne, C., & Mayeux, R. (2011). Epidemiology of Alzheimer Disease. *Nature Reviews Neurology*, 7, 137-152. <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2011.2>
- Ruohonen, J., & Karhu, J. (2012). tDCS Possibly Stimulates Glial Cells. *Clinical Neurophysiology*, 123, 2006-2009. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2012.02.082>
- Shahbabaie, A., Golesorkhi, M., Zamanian, B., Ebrahimipour, M., Keshvari, F., Nejati, V., & Ekhtiari, H. (2014). State Dependent Effect of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) on Methamphetamine Craving. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 17, 1591-1598. <http://dx.doi.org/10.1017/S1461145714000686>
- Truong, D. Q., Magerowski, G., Blackburn, G. L., Bikson, M., & Alonso-Alonso, M. (2013). Computational Modeling of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) in Obesity: Impact of Head Fat and Dose Guidelines. *NeuroImage: Clinical*, 2, 759-766. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nicl.2013.05.011>
- Utz, K. S., Dimova, V., Oppenländer, K., & Kerkhoff, G. (2010). 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*, 48, 2789-2810. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.06.002>
- Vanneste, S., Plazier, M., Ost, J., van der Loo, E., Van de Heyning, P., & De Ridder, D. (2010). Bilateral Dorsolateral Prefrontal Cortex Modulation for Tinnitus by Transcranial Direct Current Stimulation: A Preliminary Clinical Study. *Experimental Brain Research*, 202, 779-785. <http://dx.doi.org/10.1007/s00221-010-2183-9>
- Vasic, N., Walter, H., Sambataro, F., & Wolf, R. C. (2009). Aberrant Functional Connectivity of Dorsolateral Prefrontal and Cingulate Networks in Patients with Major Depression during Working Memory Processing. *Psychological Medicine*, 39, 977-987. <http://dx.doi.org/10.1017/S0033291708004443>