

Zasady stosowania i mechanizm działania przezczaszkowej stymulacji prądem stałym w neurorehabilitacji: dane z badań kory ruchowej

Rules of application and mode of action of transcranial direct current stimulation in neurorehabilitation: primary motor cortex

Katarzyna Polanowska, Joanna Seniów, Anna Członkowska

II Klinika Neurologiczna, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Neurologia i Neurochirurgia Polska 2010; 44, 2: 172–180

Streszczenie

Przezczaszkowa stymulacja prądem stałym (ang. *transcranial direct current stimulation* – tDCS) jest nową techniką nieinwazyjnego stymulowania mózgu, która może znaleźć zastosowanie w usprawnianiu chorych na różne schorzenia neurologiczne, szczególnie na udar mózgu. Dostępne aktualnie kryteria prowadzenia pojedynczych, kilkuminutowych zabiegów o intensywności prądu 1–2 mA uważane są za bezpieczne. Wiedza na temat parametrów powtarzanej i długotrwałej stymulacji prądem stałym jest jednak nadal ograniczona.

Badania nad tDCS prowadzone są głównie na korze ruchowej. Dowodzą one, że słaby prąd stały po dotarciu do kory ruchowej powoduje zmiany wzbudzeniowe, ujawniające się w trakcie i po zakończeniu stymulacji. Charakter tych zmian zależy od biegunowości elektrod: stymulacja anodowa zwiększa, a katodowa zmniejsza poziom wzbudzenia korowego. Badania wskazują, że efekty tDCS wynikają ze zmian potencjału błon komórek nerwowych i efektywnej modulacji specyficznych receptorów neuronalnych. Zgodnie z modelami rywalizacji międzypółkulowej, związane ze stymulacją możliwe mechanizmy poprawy funkcjonalnej u chorych poudarowych przypisywane są modulacji zakłóconych procesów hamowania międzypółkulowego.

Słowa kluczowe: przezczaszkowa stymulacja prądem stałym, polaryzacja mózgu, neurorehabilitacja.

Abstract

Transcranial direct current stimulation (tDCS) is an emerging technique of non-invasive brain stimulation that has been found useful in facilitating treatment of various neurological disorders, especially stroke. Currently available criteria for single application of several minutes-long stimulation at 1–2 mA have been considered safe. However, knowledge regarding safety parameters of repeated and long-term electrical stimulation is so far limited. Studies on the use of tDCS focus predominantly on the motor cortex. They demonstrate that weak direct current is capable of eliciting cortical excitability changes which occur during and after stimulation. The nature of these changes is specific for current polarity – anodal stimulation enhances excitability, and cathodal reduces it. Studies indicate that tDCS effects are generated by polarity-driven alterations of membrane potentials and efficacy modulations of specific neuronal receptors. According to interhemispheric competition models, possible mechanisms underlying functional improvements due to stimulation in patients with stroke are attributed to tDCS-induced modification of inappropriate interhemispheric inhibition.

Key words: transcranial direct current stimulation, brain polarization, neurorehabilitation.

Adres do korespondencji: dr Katarzyna Polanowska, II Klinika Neurologiczna, Instytut Psychiatrii i Neurologii, ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa, e-mail: kpolanow@ipin.edu.pl

Pracę otrzymano: 22.09.2009; przyjęto do druku: 4.01.2010

Wprowadzenie

Przecczaszkowa stymulacja prądem stałym (*transcranial direct current stimulation* – tDCS) jest kolejną, po przecczaszkowej stymulacji magnetycznej, techniką nieinwazyjnego i bezbolesnego modulowania poziomu wzbudzenia korowego. Użyteczność prądu stałego w tym zakresie była badana i dyskutowana przez niemal 40 lat, jednak dopiero poszerzenie wiedzy na temat neuroplastyczności kompensacyjnej spowodowało, że w ostatniej dekadzie szerzej się nim zainteresowano. Z nowym podejściem do leczniczych właściwości prądu stałego wystąpili w 1998 r. Priori i wsp. [1], a dwa lata później Nitsche i Paulus zaprezentowali wyniki pierwszych eksperymentów nad przepływem prądu stałego przez ludzką korę ruchową [2,3]. Obecnie dostępne są dane o korzyściach behawioralnych wynikających ze stymulacji nie tylko kory ruchowej, ale też somatosensorycznej, wzrokowej i przedczołowej, odnotowane u zdrowych wolontariuszy [4].

Możliwość wpływania poprzez tDCS na parametry funkcji ruchowych, percepcyjnych i poznawczych budzi nadzieję na efektywniejszą rehabilitację pacjentów z dysfunkcjami spowodowanymi uszkodzeniem ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Jak wiadomo, obraz kliniczny zaburzeń nie jest prostą konsekwencją wyłącznie patologii strukturalnej mózgu, ale też wyrazem dynamicznych funkcjonalnych zmian sieci neuronalnych, reorganizujących się w odpowiedzi na uszkodzenie. Choć kaskada reakcji samonaprawczych jest w większości przypadków pozytywna dla funkcjonowania chorego, to szczegółowa analiza wzorców zmian aktywacyjnych wskazuje, że pewne nieprawidłowości wzbudzeniowe negatywnie rzutują na przebieg zdrowienia [5]. Neuromodulacja powodowana prądem stałym może wspomagać czynność zakłóconych obwodów neuronalnych, wspierać naturalne procesy normalizacji aktywności mózgu, a nawet je podtrzymywać [5,6]. Analizy wstępnych, często pilotażowych badań nad zastosowaniem tDCS u osób z chorobami układu nerwowego są dość obiecujące [4,6,7]. Najwięcej oczekiwań wiąże się ze wspieraniem metodą tDCS treningu ruchowego i poznawczego (m.in. mowy i języka, pamięci, spostrzegania, uwagi) prowadzonego u chorych po udarze mózgu [5,8,9], u których występują jedno- lub obupółkulowe zaburzenia aktywacyjne [6]. Coraz intensywniej bada się także użyteczność tDCS w terapii zaburzeń poznawczych (głównie pamięci i uwagi) i afektywnych powstałych w przebiegu chorób neurodegeneracyjnych, takich jak choroba Parkinsona [6] czy

Alzheimera [10]. Przecczaszkowa stymulacja prądem stałym może się okazać skuteczna także u osób po urazach czaszkowo-mózgowych [5].

Efektywność tDCS jest wciąż weryfikowana eksperymentalnie. Celem badań jest ocena wpływu prądu stałego na procesy wzbudzenia mózgowego i ich związku z poprawą funkcjonalną, a także dokładniejsze wyjaśnienie potencjalnych mechanizmów działania prądu oraz ustalenie standardów postępowania terapeutycznego.

Parametry i zasady bezpieczeństwa przecczaszkowej stymulacji prądem stałym

Prąd stały, zwany galwanicznym, charakteryzuje się stałą wartością natężenia i kierunkiem przepływu. Choć nie ulega zmianom w czasie (częstotliwość prądu $f = 0$ Hz), umownie zaliczany jest do prądów o małej częstotliwości [11]. Elektrostymulacja takim prądem oznacza podawanie przez cały czas zabiegu jednego (stałego) bodźca elektrycznego, który przepływając przez daną część ciała, powoduje polaryzację jej tkanek [1]. Organizm ludzki zbudowany jest z tkanek o różnej zawartości wody i składników mineralnych, odznaczających się przez to odmiennym przewodnictwem jonowym elektryczności i oporem wobec prądu, a więc składa się z przewodników, półprzewodników i izolatorów [11]. Badania dowodzą jednak, że nawet słabe pole elektryczne przekracza czaszkę i dociera do mózgu w ilości ok. 45% całkowitej dawki, działającej najsilniej pod elektrodami [12]. Istnieje pewne zróżnicowanie osobnicze dla „przepustowości” prądu związane m.in. z różnicami w owłosieniu głowy, grubością skóry i czaszki.

Przy polaryzacji mózgu stosuje się elektrody powierzchniowe (żelowe lub węglowo-gumowe z podkładem torebkowym z gąbki wiskozowej zwilżone wodą wodociągową lub 0,1–0,5-procentowym roztworem chlorku sodu) o powierzchni 25–35 cm² (5 × 5 cm lub 5 × 7 cm). Elektrode aktywne (inaczej polaryzującą) mocuje się na głowie ponad okolicą korową stanowiącą cel stymulacji. Może to być zarówno anoda (biegun dodatni), jak i katoda (biegun ujemny), stąd rozróżnia się polaryzację anodową (a-tDCS) i katodową (k-tDCS). Drugą elektrodę – tzw. elektrodę odniesienia – zakłada się nad przeciwną półkulą mózgu lub poza obrębem głowy (np. na ramieniu), unikając jednak ułożenia zagrażających przepływem prądu przez pień mózgu [6]. Przykładowo, przy stymulacji pierwotnego pola ruchowego dla ręki (M1) elektroda polaryzująca znajduje się



Ryc. 1. Rozmieszczenie elektrod podczas polaryzacji lewego pola M1: elektroda aktywna ponad C3, a elektroda odniesienia nad przeciwstronną okolico nadoczołową (para elektrod została pokazana bez podkładów gąbkowych)

Fig. 1. Position of electrodes during polarization of left M1: the active electrode is over C3, and the reference electrode is above the contralateral supra-orbital region (the pair of electrodes is presented without pieces of sponge)

nad wyróżnionym polem (odpowiednik C3/C4 w Międzynarodowym Systemie Elektroencefalograficznym 10/20), najlepiej dokładnie lokalizowanym za pomocą przezczaszkowej stymulacji magnetycznej, a elektroda odniesienia – na przeciwstronnej kości czołowej (ryc. 1.) [2,3].

Dawka prądu, wielkość elektrod i ich rozmieszczenie są zmiennymi determinantami uszkodzenia tkanek, dlatego polaryzacja ma określone zakresy bezpieczeństwa. Nitsche i Paulus [2,3] zalecają, by dla celów naukowych stosować słaby prąd o natężeniu 1 lub 2 mA podawany jednorazowo nie dłużej niż 15 min. Przy takiej elektrostymulacji najważniejszym kryterium bezpieczeństwa jest gęstość podawanego prądu wyrażająca się stosunkiem natężenia prądu (mA) do powierzchni, przez którą przepływa (cm^2). Jak łatwo obliczyć, dla zalecanych parametrów minimalna wartość gęstości wynosi $0,02857 \text{ mA/cm}^2$, a maksymalna $0,08 \text{ mA/cm}^2$. Jest to przedział bezpieczny, gdyż – jak wykazali McCreery i wsp. [13] – przy gęstościach mniejszych niż 25 mA/cm^2 tkanki mózgu nie ulegają uszkodzeniu nawet przy długotrwałej wysokoczęstotliwościowej elektrostymulacji.

Stymulacja prądem stałym o zalecanych parametrach uważana jest za metodę wolną od skutków ubocznych. Nitsche i wsp. [13] nie notowali po zabiegach ani zmian stężenia swoistej dla neuronów enolazy w surowicy (wskaźnik uszkodzenia neuronalnego), ani różnic

w badaniach neuroobrazowych wykonanych metodami rezonansu magnetycznego zależnego od dyfuzji i po podaniu środka kontrastowego [14], ani patologii w zapisie elektroencefalograficznym [12]. Nie ma także doniesień o wywoływaniu prądem stałym napadów padaczkowych, choć dla bezpieczeństwa wyklucza się z badań osoby z padaczką w wywiadzie [8]. Wyzwolenie szkodliwej neuronalnej hiperaktywności dotyczy wysokoczęstotliwościowej, nadprogowej i długotrwałej elektrostymulacji, a nie krótkiej i podprogowej polaryzacji mózgu. Mechanizmy uszkodzenia związane z procesami elektrochemicznymi czy przegrzaniem nie są istotne, ponieważ dawka prądu jest mała, a elektrody nie wchodzi w bezpośredni kontakt z tkankami mózgu. W celu zminimalizowania niebezpieczeństwa kontaktowego uszkodzenia skóry głowy podkłady pod elektrodami powinny być grube i stale nawilżane. Możliwe jest najwyżej zacerwienie skóry w miejscach przyłożenia elektrod – szczególnie katody [8,13], związane ze stymulacyjnym rozszerzeniem tętniczek i naczyń włosowatych [11]. Na początku, a czasem i przy końcu elektrostymulacji pacjenci odczuwają lekkie mrowienie (rzadziej pieczenie), słabnące zwykle w ciągu 30 s. Wynika to z dużego oporu skóry dla prądu stałego, który kumulując się w skórze i tkance podskórnej, podrażnia obecne tam receptory czuciowe. Sposobem złagodzenia nieprzyjemnych doznań jest powolne osiąganie zakładanego natężenia przez 10–30 s i jego stopniowa redukcja pod koniec zabiegu [15]. Niektóre osoby zgłaszają dodatkowo bóle głowy [8,16].

Proponowane kryteria bezpieczeństwa nie odnoszą się jednak do polaryzacji prowadzonej dla celów terapeutycznych, kiedy zabiegi powinny być dłuższe i powtarzane w celu zwiększenia szans na utrwalenie efektów terapii [5,8,17]. Wprawdzie nowsze badania dowodzą, że prąd stały może być podawany bez szkód przez 30 min [15], jednak ustaleń wymaga maksymalny czas polaryzacji. Wykazano, że powiązany z czasem stymulacji całkowity ładunek prądu (natężenie prądu/powierzchnia elektrody \times całkowity czas stymulacji; C/cm^2) może uszkadzać tkanki mózgu, począwszy od 216 C/cm^2 [13]. Wartość ta znacznie przewyższa ilość ładunku dostarczanego w trakcie pojedynczego zabiegu (maksymalnie $0,022 \text{ C/cm}^2$), ale dla bezpieczeństwa pacjenta przy zabiegach wielokrotnych powinien być uwzględniany całkowity ładunek prądu.

Efekty elektrostymulacji zależą również od umiejscowienia elektrod. Niekorzystne jest mocowanie elektrod w dużej odległości od siebie, ponieważ nie można wtedy uzyskać odpowiedniej gęstości prądu [11]. Dla-

tego założenie elektrody odniesienia daleko na obwodzie (np. broda, przedramię) skutkuje słabszym działaniem prądu na korę mózgową niż wówczas, gdy jest przyłożona nadoczodołowo [18]. Ponadto różne rozmieszczenia elektrod wiążą się ze zmianami orientacji stałego pola elektrycznego wobec osi aksonalno-dendrytycznej włókien korowo-rdzeniowych. Jest to ważne, gdyż pole elektryczne lepiej działa na włókna przebiegające równoległe z jego liniami, a słabiej, a nawet odwrotnie, na włókna zorientowane prostopadle [12,19].

Wpływ przecczaszkowej stymulacji prądem stałym na mózg

Przecczaszkowa stymulacja prądem stałym pozwala na kontrolowane wytwarzanie odwracalnej zmiany pobudliwości korowej zwanej ogniskiem wirtualnym. Zasięg takiego ogniska odpowiada strumieniom ładunku elektrycznego powstającego między dwoma oddalonymi od siebie elektrodami, może być zatem znaczny. W przypadku polaryzacji pola M1 elektroda aktywna obejmuje działaniem nie tylko pierwotną korę ruchową, ale też korę przedruchową, dodatkową korę ruchową i czuciową [9].

Typ, trwałość i intensywność lokalnej zmiany zależą od biegunowości, czasu trwania i siły bodźca elektrycznego. Badania dowodzą, że anodowa tDCS umiarkowanie zwiększa, a katodowa zmniejsza pobudliwość korową. Wielkość zmiany w zakresie wzbudzenia szacuje się na ok. 40% [13]. Za wzmacniającym wpływem pola wytwarzanego przez anodę przemawiają m.in. wzrost amplitudy ruchowych potencjałów wywołanych i obniżenie spoczynkowego progu motorycznego ocenianych metodą przecczaszkowej stymulacji magnetycznej [3,17] oraz rozległy wzrost regionalnego przepływu krwi rejestrowanego w pozytonowej tomografii emisyjnej [12]. O depresyjnym wpływie katody świadczą: podwyższenie progu motorycznego i zmniejszenie powierzchni ruchowych potencjałów wywołanych w odpowiedzi na przecczaszkową stymulację magnetyczną i przecczaszkową elektrostymulację, synchronizacja rytmów wolnych delta i theta w badaniu elektroencefalograficznym oraz obniżenie poziomu aktywacji widoczne w funkcjonalnym rezonansie magnetycznym [19,20].

Z typem polaryzacji wiąże się jej intensywność. Ogólne wnioski z badań prowadzonych na zwierzętach wskazują, że w OUN łatwiej wywołać spadek wzbudzenia niż wzrost [21]. Istotnie, coraz więcej badaczy [np.

12,22] potwierdza większą siłę i efektywność katodowej tDCS w porównaniu z anodową. Nitsche i wsp. [23] sugerują, że może to wynikać ze swoistych dla katody zmian synaptycznych lub swego rodzaju „wzbudzeniowego efektu sufitowego”: niemożności dalszego zwiększania pobudliwości korowej anodą. Z kolei Fregni i wsp. [24] zwracają uwagę na fakt, że polaryzację anodową stosuje się wobec półkuli uszkodzonej, dlatego zachodzi możliwość zakłóceń pola elektrycznego w rejonie ogniska martwicy i blizny poudarowej, co zmniejsza efektywność terapii.

Zmiany wzbudzeniowe ujawniają się już w trakcie prowadzenia polaryzacji (efekt śródstymulacyjny) i po jej zakończeniu (efekt następczy). Efekt następczy pojawia się po co najmniej 3-minutowej tDCS [2]; stymulacja 10-minutowa skutkuje godzinną, a 30-minutowa nawet półtoragodzinną zmianą postymulacyjną [3]. Podczas gdy słaba polaryzacja oddziałuje głównie na powierzchniowe warstwy kory, silniejszy ładunek może dotrzeć nawet do komórek piramidowych Betza w V warstwie kory ruchowej, co odnotowano po a-tDCS [3]. Dodatkowym czynnikiem efektywności zabiegów jest typ polaryzowanej kory, w szczególności jej struktura i orientacja przestrzenna neuronów w porównaniu z kierunkiem przepływu prądu. Może to tłumaczyć mniejsze efekty elektrostymulacji kory wzrokowej w porównaniu z ruchową [22].

Potencjalne mechanizmy działania przecczaszkowej stymulacji prądem stałym

Zjawiska leżące u podstaw mózgowych efektów stosowania tDCS i towarzyszących im zmian behawioralnych nie zostały do końca poznane. Uważa się, że zachodzą przede wszystkim w korze półkul [14], choć pojawiają się doniesienia o rozprzestrzenianiu się pobudzenia na struktury podkorowe [12,19].

Nie wydaje się, by słabe zewnętrzne pole elektryczne bezpośrednio powodowało zmianę potencjału błonowego neuronów, jak to się dzieje przy TMS [8]. Działa ono raczej modulująco na procesy synaptyczne i pozasynaptyczne w obrębie ich fizjologicznych granic. By zweryfikować te przypuszczenia, u ludzi ocenia się wpływ prądu stałego na pierwszorzędową korę ruchową w warunkach blokowania i/lub stymulacji różnymi lekami specyficznymi kanałów i receptorów komórek nerwowych. W analizach bierze się m.in. pod uwagę zmiany progów motorycznych (wskaźnik pobudliwości błony

neuralnej zależnej od aktywności kanałów jonowych) i powierzchnię ruchowych potencjałów wywołanych (wskaźnik wzbudzenia interneuralnej sieci korowej warunkowanej aktywnością synaptyczną) [19]. Badania te wskazują, że zmiany wzbudzenia kory ruchowej towarzyszące krótkotrwałej i niewywołującej efektu następczego tDCS polegają na podprogowej modulacji potencjału spoczynkowego błon neuronalnych [4,23]. Specyficzne dla typów polaryzacji zmiany wzbudzenia zależą głównie od aktywności napięciowo-zależnych, kationo-selektywnych kanałów wapniowych i sodowych, obecnych w błonach komórek nerwowych. Dowodzą tego reakcje na środki blokujące te kanały. Wykazano, że podanie flunaryzyny, blokującej kanały wapniowe w błonie presynaptycznej, eliminuje wybiórczo efekty anodowe [25]. Tak samo działa karbamazepina – blocker kanałów sodowych zlokalizowanych w błonie postsynaptycznej [26]. Jak wiadomo, aktywacja wymienionych kanałów jonowych skutkuje pewnym zdepolaryzowaniem neuronu i przepływem pobudzenia z komórki pre- do postsynaptycznej. Brak lub redukcja skutków stymulacji anodowej po lekach utrudniających depolaryzację wskazuje zatem na depolaryzacyjne podłoże efektów a-tDCS, a brak wpływu karbamazepiny na skutki stymulacji katodowej przemawia za mechanizmem hiperpolaryzacji i hamowania przewodnictwa [26]. Zgadza się to z wynikami wczesnych eksperymentów prowadzonych na zwierzętach, które dowiodły, że anodowa tDCS depolaryzuje neurony korowe, a katodowa powoduje ich hiperpolaryzację [22,27]. Alternatywnie, k-tDCS może selektywnie wzmacniać depolaryzację neuronów hamujących [22].

Bardziej złożony jest mechanizm powstawania i utrzymywania się efektu następczego. Wiadomo, że zjawisko to determinowane jest kombinacją procesów błonowych i przekaźnictwa glutaminergicznego, ale znaczenie mogą mieć też inne procesy. Z pewnością do wyzwolenia efektu następczego (podobnie jak śródstymulacyjnego) niezbędna jest modulacja kanałów jonowych, jednak w jego podtrzymywaniu pośredniczy już receptor NMDA (N-metylo-D-asparaginian) z błony postsynaptycznej. Jest to receptor jonotropowy dla glutaminianu, głównego neuroprzekaźnika pobudzającego w OUN. Jego uruchomienie otwiera kanał wapniowy, największy z kanałów jonowych w mózgu. W warunkach spoczynkowych kanał wapniowy jest zablokowany przez jon magnezu. Do uruchomienia receptora i usunięcia bloku magnezowego prowadzi równoczesne zadziałanie bodźca chemicznego – glutaminianu, uwalnianego do przestrzeni synaptycznej, i elektrycznego –

zdepolaryzowania błony postsynaptycznej, np. przez pobudzenie nadchodzące z innego neuronu. O roli kompleksu NMDA w indukcji efektów następczych świadczą brak skutków anodowej i katodowej stymulacji po podaniu deksztrometofanu – antagonisty receptora NMDA [26], a wzrost pobudliwości neuralnej przy podaniu D-cykloseryny, częściowego agonisty tego receptora [27]. Jak wspomniano, do powstania efektu następczego potrzeba kilku minut polaryzacji, podczas której dokonują się zmiany w receptorze NMDA [23]. Objawiają się one kaskadą sygnałową i uwrażliwieniem neuronu postsynaptycznego na docierające do niego pobudzenia. Im dłużej utrzymuje się potencjał postsynaptyczny, tym intensywniej przebiegają procesy aktywacji. Dodatkowo, docierające do pobudzonego neuronu wejścia z innych komórek nerwowych, korzystając ze stanu częściowej depolaryzacji błony, mogą spotęgować własne działanie [28]. Skutkuje to długotrwałą redukcją hamowania i wspomaganie pobudliwości po anodowej elektrostymulacji, a wzrostem hamowania i spadkiem pobudliwości po elektrostymulacji katodowej [23]. Zjawiska te, określane jako długotrwałe wzmacnianie i tłumienie synaptyczne (odpowiednio *long-term potentiation* – LTP, oraz *long-term depression* – LTD), są podstawą procesu uczenia się i innych przejawów neuroplastyczności. Dla przykładu zintensyfikowanie po udarze mózgu długotrwałego wzmacniania synaptycznego pośredniczy w takich zmianach samonaprawczych, jak aktywacja „milczących” (normalnie działających podprogowo) synaps i funkcjonalnie niemych dróg czy powstawanie nowych połączeń synaptycznych [29–31]. W kategoriach mechanizmów typu LTP wyjaśnia się też poprawę parametrów pamięci proceduralnej i uczenia motorycznego, notowaną po polaryzacji anodowej pola M1 [32,33]. Zdaniem Reis i wsp. [33] zwiększanie aktywności struktur zaangażowanych w procesy uczenia ruchowego (pierwotna kora ruchowa i powiązane z nią: kora przedruchowa i dodatkowy obszar ruchowy, mózdzek, jądra wzgórza, prążkowie) wzmacnia zjawisko konsolidacji śladów pamięciowych, choć nie wpływa znacząco na poziom zapominania.

Poza receptorem NMDA, stałe pole elektryczne powoduje też zmiany czynnościowe receptorów GABA (kwas γ -aminomasłowy), dominującej grupy interneuronów hamujących w korze mózgowej. Wykazano, że farmakologiczne wzmocnienie neuroprzekaźnictwa hamującego poprzez podanie lorazepamu, współdziałającego z receptorem GABA_A, zmienia przebieg efektów następczych anodowej tDCS. W przypadku krótkotrwałej i niepowodującej efektu następczego pola-

ryzacji, lorazepam nieistotnie osłabia typowe narastanie wzbudzenia. Wyraźne różnice dotyczą dopiero efektu następczego anodowej tDCS, który ujawnia się po dłuższym czasie, a po wystąpieniu jest silniejszy i trwalszy niż po elektrostymulacji połączonej z placebo [34]. Uważa się, że kilkuminutowe odroczenie postymulacyjnych zmian odzwierciedla hamujące interakcje systemu GABA-ergicznego z systemem NMDA. Wiele danych eksperymentalnych wskazuje, że aktywacja GABA-ergiczna skutkuje osłabieniem neuroplastycznych zmian, zależnych od pobudzenia kompleksu NMDA i LTP [34]. Trudno natomiast wytłumaczyć mechanizm większej intensywności opóźnionego efektu następczego po sedacji lorazepamem; ten problem wymaga dalszych badań.

W stabilizacji postymulacyjnych zmian wzbudzeniowych uczestniczą mechanizmy dopaminergiczne. Dowodzą tego modyfikacje efektów tDCS po zażyciu pergolidu – agonisty receptorów dopaminowych D1 i D2, i/lub sulpirydu – antagonisty receptora D2 [35]. Wykazano, że wzmocnienie systemu dopaminowego przez podanie pierwszego z wymienionych leków znacznie wydłuża efekt następczy, tak więc skutki k-tDCS mogą się utrzymywać przez dobę. U ludzi, z obu receptorów dopaminowych, za kontrolę i stabilizację efektów postymulacyjnych wydaje się odpowiadać receptor D2. Aktywacja samego receptora D1, w wariancie jego stymulacji i blokowania D2 (jednoczesne podanie pergolidu i sulpirydu), nie powoduje istotnych zmian wzbudzeniowych, a nawet obserwuje się tendencję do przejściowego odwrócenia typowych następstw działania prądu stałego (niewielki spadek wzbudzenia po a-tDCS i wzrost po k-tDCS). Z kolei selektywna sulpirydowa blokada receptora D2 niemal całkowicie znosi indukcję efektów następczych. Co ciekawe, w przypadku a-tDCS po początkowym braku zmian wzbudzeniowych pomiar odroczonego pokazuje spotęgowany efekt następczy. Być może działa tu podobny mechanizm jak przy wzmocnieniu hamowania GABA-ergicznego lorazepamem [14]. Nitsche i wsp. [35] tłumaczą ten fenomen tym, że skoro normalnie receptory D2 redukują aktywność systemu GABA, to ich blokada może wzmacniać przekaznictwo GABA-ergiczne i powodować zaskakujące zjawisko opóźnionego zintensyfikowania pobudzenia.

Wykazanie roli systemu dopaminergicznego w utrwalaniu zmian synaptycznych kory ruchowej zależnych od NMDA koresponduje z doniesieniami o korzystnym wpływie preparatów dopaminowych na poprawę funkcji ruchowych [36] i pamięci ruchu u osób

zdrowych i po udarze mózgu [37,38], a także na poprawę motorycznych aspektów mowy i języka u chorych z afazją podarową [39,40].

Poza modulacją wzbudzenia na poziomie synaptycznym, prąd stały może też działać na mózg poprzez mechanizmy pozasynaptyczne. Istotne mogą być lokalne zmiany koncentracji jonowej, migracja białek błonowych i elektroliza wodna, powodowane zewnętrznym polem elektrycznym. Wolne przesuwanie się jonów dodatnich (kationów) w kierunku katody, a jonów ujemnych (anionów) w kierunku anody [11], a zwłaszcza kondensacja produktów elektrolizy wodnej pod elektrodami, może zmieniać równowagę kwasowo-zasadową tkanek mózgu. Zmiany śródkomórkowego pH w kierunku środowiska kwaśnego pod anodą i zasadowego pod katodą wpływają na funkcje błon i receptorów. Duże znaczenie dla aktywności neuronalnej mają też różnice we właściwościach i liczbie kanałów jonowych [19].

Przeznaczona stymulacja prądem stałym, ze względu na opisane mechanizmy działania, może znaleźć zastosowanie w terapii schorzeń neurologicznych cechujących się miejscowym zaburzeniem pobudliwości neuronalnej (np. padaczka), zmianami czynności sieci korowo-podkorowych (np. choroba Parkinsona) czy nieadaptacyjnymi formami neuroplastyczności (np. ból przewlekły) [6].

Kolejne ważne zagadnienie dotyczy faktu, że wyzwolenie lokalnych zmian wzbudzeniowych w półkulach wywiera wpływ na wzajemne interakcje półkulowe i pracę mózgu jako całości. Świadomość takich zależności determinuje sposób podawania prądu stałego, tak aby polaryzacja miała znaczenie terapeutyczne. Zgodnie z modelami współdziałania międzypółkulowego [41], interakcje półkulowe dokonują się dzięki projekcjom wzbudzeniowo-hamującym, jakie zachodzą między homologicznymi rejonami półkul przy współdziałaniu ciała modelowego. Większość tych interakcji ma charakter hamujący w związku z projekcjami do interneuronów GABA-ergicznymi, powiązanych z receptorem GABA_B [42]. Oznacza to, że pobudzenie jednej półkuli szybko powoduje aktywacyjne przezspoidłowe hamowanie półkuli przeciwnej i odwrotnie (tzw. rywalizacja międzypółkulowa lub konkurencyjność półkul). Badania zdrowych ochotników potwierdzają, że zredukowanie stopnia wzbudzenia jednej okolicy M1 za pomocą przeznaczoną stymulacji magnetycznej prowadzi do wzrostu wzbudzenia obszaru M1 po stronie przeciwnej [8,43]. Interakcje obu okolic M1 są szczególnie ważne dla czynności kontroli motorycznej i uczenia się sekwencyjnych zadań ruchowych [33].

Jednostronne uszkodzenie mózgu, np. poudarowe, prowadzi do zachwiania równowagi międzypółkulowej i okresowych zaburzeń aktywacyjnych. We wczesnej fazie udaru mózgu można odnotować obupółkulowy spadek poziomu aktywacji, co tłumaczy się zjawiskiem diaschizy [44]. W dalszym etapie obserwuje się względną hipoaktywację półkuli uszkodzonej (efekt samego zniszczenia tkanki nerwowej oraz hamowania przez konkurencyjną, nieuszkodzoną półkulę) i hiperaktywację półkuli nienaruszonej strukturalnie (efekt braku hamującego wpływu półkuli uszkodzonej). Badania neuroobrazowe pokazują, że w tym okresie przy próbach poruszania niedowładną ręką zwiększa się aktywność półkuli zdrowej. Zgodnie z modelami rywalizacji półkulowej oznacza to nadmierną aktywację hamującą M1 półkuli zdrowej skierowaną do M1 półkuli uszkodzonej [43]. Wzmoczone hamowanie dodatkowo, poza ogniskiem martwicy, zaburza funkcjonowanie ruchowe chorego, a podwyższona aktywność półkuli zdrowej najczęściej nie wystarcza do skompensowania wyraźnego ubytku [8,9]. Oczywiście, zakłócenia aktywacyjne do pewnego stopnia wycofują się spontanicznie w przebiegu wewnętrznych procesów samonaprawczych. Najwięcej korzystnych zmian w systemach regulacji aktywacyjnej rozpoczyna się w podostrej fazie udaru, ok. 2. tygodnia od zachorowania. W wielu badaniach jest to najwcześniejszy okres wprowadzania technik przezczaszkowej stymulacji [6]. Podjęte wtedy oddziaływania terapeutyczne służą przede wszystkim wspomaganie naturalnych procesów normalizacji aktywacyjnej. Jeśli ognisko uszkodzenia było małe, a zmiany aktywacyjne powrócą do poziomu sprzed udaru, może dojść do znacznej poprawy, a nawet wycofania się objawów klinicznych [45]. Jeśli jednak zaburzenia aktywacyjne są znaczne, jak w przypadku rozległych udarów, mogą utrwalić się w nieprawidłowym wzorcu, co jest niekorzystne dla odbudowy funkcji. Stosowanie stymulacji może doprowadzić do uzyskania takiego stopnia poprawy, jaki nie byłby możliwy bez zewnętrznego wsparcia [7,44,45].

W zmniejszeniu tonicznych różnic aktywacyjnych między półkulami można wykorzystać polaryzację anodową półkuli uszkodzonej bądź katodową półkuli nieuszkodzonej, z przyłożeniem elektrody aktywnej ponad okolicą, która normalnie reguluje „poprawianą” funkcję. W pierwszym przypadku chodzi o wzmocnienie pobudliwości okolic czuciowo-ruchowych okalających ognisko uszkodzenia, by przeciwdziałać ich nadmiernemu hamowaniu; w drugim – o hamowanie nadaktywności homologicznych rejonów półkuli zdrowej

w celu odblokowania potencjału funkcjonalnego półkuli uszkodzonej. Badania obu wariantów stymulacji potwierdziły ich skuteczność w terapii dysfunkcji ruchowych u chorych po udarze mózgu [4,24,46]. Stworzenie korzystniejszych warunków neurofizjologicznych dla ekspresji funkcji skutkowało poprawą rzędu 10–20% po jednorazowej polaryzacji [5,8,43]. Powtarzanie zabiegów stymulacyjnych wiązało się z istotnym wydłużeniem czasu, w którym notowano korzystne zmiany funkcjonalne [47]. Najlepszego efektu należy się jednak spodziewać przy połączeniu tDCS ze specyficznym treningiem zaburzonych funkcji. Ponieważ u podstaw efektów polaryzacji i przejawów uczenia się określonych umiejętności leżą te same obwody neuronalne i podobne mechanizmy mózgowe, kombinacja biernej modulacji korowej i specyficznego doświadczenia behawioralnego powinna zmaksymalizować wynik terapii [5,6]. Przechaszczkowa stymulacja prądem stałym – ze względu na łatwość stosowania i małą uciążliwość dla chorych – może poprzedzać konwencjonalną fizjoterapię i terapię zajęciową lub im towarzyszyć [9,48]. Potencjalnie skuteczne mogą być również zabiegi stymulacyjne prowadzone bezpośrednio po zakończeniu treningu ruchowego [5].

Obecnie trudno odpowiedzieć na pytanie, która z form polaryzacji – anodowa czy katodowa – jest klinicznie korzystniejsza dla pacjentów. Odkąd pojawiły się doniesienia o tym, że w przypadku uszkodzeń stronnych mózgu magnetostymulacja hamująca funkcje kory przedruchowej w półkuli zdrowej może pogarszać sprawność tożstronnej (niedowładnej) ręki [6], zaczęto się zastanawiać, czy podobny skutek może powodować polaryzacja katodowa – interwencja wyłącznie neuromodulacyjna o działaniu mniej zogniskowanym niż przechaszczkowa stymulacja magnetyczna. Problem ten wymaga dalszych badań.

Obszary przyszłych badań

Zanim łagodna polaryzacja mózgu będzie powszechniej stosowana u chorych z uszkodzeniem OUN, należy przeanalizować jeszcze kilka problemów i odpowiedzieć na niektóre pytania.

1. Dalszych badań wymaga wyodrębnienie najlepszych parametrów elektrostymulacji z punktu widzenia jej bezpieczeństwa i efektywności w terapii chorych. Wprawdzie coraz więcej danych potwierdza, że tDCS przynosi śródstymulacyjny i postymulacyjny efekt modulacji wzbudzenia mózgowego z towarzyszącą temu poprawą behawioralną, jednak za mało wiado-

mo na temat czasu utrzymywania się korzystnego wyniku jednorazowych i wielokrotnych zabiegów oraz możliwościach ich generalizacji na codzienną złożoną aktywność chorych.

2. Uściślenia wymagają związki zachodzące między skutecznością tDCS a takimi zmiennymi, jak: obszar polaryzowanej kory, czas od uszkodzenia mózgu, typ i lokalizacja patologii, głębokość nabytych zaburzeń oraz wpływ elektrostymulacji na podkorowe sieci neuronalne i drogi rdzeniowe. Wyzwaniem są analizy efektywności tDCS u chorych z postępującymi chorobami neurologicznymi, gdzie istotnymi zmiennymi są: progresja zaburzeń, indywidualne zróżnicowanie objawów i współistnienie terapii farmakologicznej.
3. W przypadku uszkodzeń jednopółkulowych, głównie poudarowych, ważne jest określenie ram czasowych największej efektywności polaryzacji określonego typu. Nie jest jasne, czy wczesne modulowanie interakcji międzypółkulowych w ostrej fazie udaru nie pogarsza jego skutków. Narastają kontrowersje, czy lepszym wyborem jest polaryzacja hamująca określone okolice półkuli nieuszkodzonej czy wzmacniająca homologiczne rejony w półkuli uszkodzonej, a może oba te działania łącznie. Pojawiają się też pytania o czynniki, których uwzględnienie może pomóc w wyborze określonego wariantu stymulacji (np. objętość ogniska uszkodzenia, stopień asymetrii półkulowej w regulacji danej funkcji, mózgową kontrola złożonych aktywności) [6].
4. Zastanawiające jest, czy rzeczywiście można dodatkowo wzmacniać efekty tDCS, np. elektrostymulacją obwodową [49] lub lekami wpływającymi na poziom dopaminy i innych katecholamin w mózgu [34]. Ważne jest też wyjaśnienie roli samej polaryzacji w torowaniu odpowiedzi korowej na inne bodźce, m.in. magnetostymulację [50]. Wiąże się to z informacjami, że efekty stymulacji mogą być odmienne zależnie od wyjściowego poziomu aktywacji kory, np. hamująca magnetostymulacja może działać pobudzająco na korę wcześniej hamowaną przez k-tDCS [42]. Zjawiska te, związane z zagadnieniami tzw. plastyczności homeostatycznej, mogą mieć duże znaczenie dla działań neurorehabilitacyjnych.

Piśmiennictwo

1. Priori A., Berardelli A., Rona S. i wsp. Polarization of the human motor cortex through the scalp. *Neuroreport* 1998; 9: 2257-2260.
2. Nitsche M.A., Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol* 2000; 527: 633-639.
3. Nitsche M.A., Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology* 2001; 57: 1899-1901.
4. Nitsche M.A., Fregni F. Transcranial direct current stimulation – an adjuvant tool for the treatment of neuropsychiatric diseases? *Curr Psychiatr Rev* 2007, 3: 222-232.
5. Bolognini N., Pascual-Leone A., Fregni F. Using non-invasive brain stimulation to augment motor training-induced plasticity. *J Neuroeng Rehabil* 2009; 6: 1-13.
6. Fregni F., Pascual-Leone A. Technology insight: noninvasive brain stimulation in neurology – perspectives on the therapeutic potential of rTMS and tDCS. *Nat Clin Pract Neurol* 2007; 3: 383-393.
7. Nowak D.A., Grefkes C., Ameli M. i wsp. Interhemispheric competition after stroke: brain stimulation to enhance recovery of function of the affected hand. *Neurorehabil Neural Repair* 2009; 23: 641-656.
8. Webster B.R., Celnik P.A., Cohen L.G. Noninvasive brain stimulation in stroke rehabilitation. *NeuroRx* 2006; 3: 474-481.
9. Schlaug G., Renga V., Nair D. Transcranial direct current stimulation in stroke recovery. *Arch Neurol* 2008; 65: 1571-1576.
10. Boggio P.S., Khoury L.P., Martins D.S. i wsp. Temporal cortex direct current stimulation enhances performance on a visual recognition memory task in Alzheimer disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 444-447.
11. Straburzyńska-Lupa A., Straburzyński G. Fizjoterapia. Wyd. 3. *Wydawnictwo Lekarskie PZWL*, Warszawa 2004, ss. 439-601.
12. Lang N., Siebner H.R., Ward N.S. i wsp. How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in the human brain? *Eur J Neurosci* 2005; 22: 495-504.
13. Nitsche M.A., Liebetanz D., Lang N. i wsp. Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans. *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 2220-2222.
14. Nitsche M.A., Niehaus L., Hoffmann K.T. i wsp. MRI study of human brain exposed to weak direct current stimulation of the frontal cortex. *Clin Neurophysiol* 2004; 115: 2419-2423.
15. Gandiga P.C., Hummel F.C., Cohen L.G. Transcranial DC stimulation (tDCS): A tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clin Neurophysiol* 2006; 117: 845-850.
16. Poreisz C., Boros K., Antal A. i wsp. Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Res Bull* 2007; 72: 208-214.
17. Ridding M.C. Increased cortical excitability induced by transcranial DC and peripheral nerve stimulation. *J Neurosci Methods* 2003; 127: 193-197.
18. 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.
19. Ardolino G., Bossi B., Barberi S. i wsp. Non-synaptic mechanisms underlie the after-effects of cathodal transcutaneous direct current stimulation of the human brain. *J Physiol* 2005; 568: 653-663.
20. Baudewig J., Nitsche M.A., Paulus W. i wsp. Regional modulation of BOLD MRI responses to human sensorimotor activation by transcranial direct current stimulation. *Magn Reson Med* 2001; 45: 196-201.

21. Froc D.J., Chapman C.A., Trepel C. i wsp. Long term depression and depotentiation in the sensorimotor cortex of the freely moving rat. *J Neurosci* 2000; 20: 438-445.
22. Antal A., Nitsche M.A., Paulus W. Transcranial direct current stimulation and the visual cortex. *Brain Res Bull* 2006; 68: 459-463.
23. Nitsche M.A., Seeber A., Frommann K. i wsp. Modulating parameters of excitability during and after transcranial direct current stimulation of human motor cortex. *J Physiol* 2005; 568: 291-303.
24. Fregni F., Boggio P.S., Mansur C.G. i wsp. Transcranial direct current stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Neuroreport* 2005; 16: 1551-1555.
25. Nitsche M.A., Fricke K., Henschke U. i wsp. Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial DC stimulation. *J Physiol* 2003; 553: 293-301.
26. Liebetanz D., Nitsche M.A., Tergau F. i wsp. Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain* 2002; 125: 2238-2247.
27. Nitsche M.A., Jaussi W., Libetanz D. i wsp. Consolidation of human motor cortical neuroplasticity by D-cycloserine. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 1573-1578.
28. Kossut M. Wstęp do neuroplastyczności. *Neurol Neurochir Pol* 2002; 36: S11-S21.
29. Hurtado O., Pradillo J.M., Alonso-Escolano D. i wsp. Neuro-repair versus neuroprotection in stroke. *Cerebrovasc Dis* 2006; 21: S54-S63.
30. Kreisel S.H., Hennrici M.G., Bätzner H. Pathophysiology of stroke rehabilitation: the natural course of clinical recovery, use-dependent plasticity and rehabilitative outcome. *Cerebrovasc Dis* 2007; 23: 243-255.
31. Kwakkel G., Kollen B., Lindeman E. Understanding the pattern of functional recovery after stroke: facts and theories. *Restor Neurol Neurosci* 2004; 22: 281-299.
32. Reis J., Robertson E., Krakauer J.W. i wsp. Consensus: "Can tDCS and TMS enhance motor learning and memory formation?". *Brain Stimulat* 2008; 1: 363-369.
33. Reis J., Schambra H.M., Cohen L.G. i wsp. Noninvasive cortical stimulation enhances motor skill acquisition over multiple days through an effect on consolidation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 1590-1595.
34. Nitsche M.A., Liebetanz D., Schlitterlau A. i wsp. GABAergic modulation of DC stimulation-induced motor cortex excitability shifts in humans. *Eur J Neurosci* 2004; 19: 2720-2726.
35. Nitsche M.A., Lampe C., Antal A. i wsp. Dopaminergic modulation of long-lasting direct current-induced cortical excitability changes in the human motor cortex. *Eur J Neurosci* 2006; 23: 1651-1657.
36. Scheidtmann K., Fries W., Muller F. i wsp. Effect of levodopa in combination with physiotherapy on functional motor recovery after stroke: a prospective, randomized, double-blind study. *Lancet* 2001; 358: 787-789.
37. Floel A., Breitenstein C., Hummel F. i wsp. Dopaminergic influences of formation of a motor memory. *Ann Neurol* 2005; 58: 121-130.
38. Floel A., Hummel F., Breitenstein C. i wsp. Dopaminergic effects on encoding of a motor memory in chronic stroke. *Neurology* 2005; 65: 472-474.
39. Seniów J., Litwin M., Litwin T. i wsp. New approach to the rehabilitation of post-stroke focal cognitive syndrome: Effect of levodopa combined with speech and language therapy on functional recovery from aphasia. *J Neurol Sci* 2009; 283: 214-218.
40. Walker-Batson D., Cutris S., Natarajan R. i wsp. A double-blind placebo controlled study of the use of amphetamine in therapy of aphasia. *Stroke* 2001; 32: 2093-2098.
41. Kinsbourne M. Mechanisms of hemispheric interaction in man. W: Kinsbourne M., Smith W.I. [red.]. Hemispheric disconnection and cerebral function. *Thomas*, Springfield 1974, ss. 260-285.
42. Reis J., Swayne O.B., Vandermeeren Y. i wsp. Contribution of transcranial magnetic stimulation to the understanding of cortical mechanisms involved in motor control. *J Physiol* 2008; 586: 325-351.
43. Hummel F.C., Cohen L.G. Non-invasive brain stimulation: a new strategy to improve neurorehabilitation after stroke. *Lancet Neurol* 2006; 5: 708-712.
44. Rijntjes M. Mechanism of recovery in stroke patients with hemiparesis or aphasia: new insight, old questions and the meaning of therapies. *Curr Opin Neurol* 2006; 19: 76-83.
45. Saur D., Lange R., Baumgaertner A. i wsp. Dynamics of language reorganization after stroke. *Brain* 2006; 129: 1371-1384.
46. Hummel F., Celnik P., Giraux P. i wsp. Effects of non-invasive cortical stimulation on skilled motor function in chronic stroke. *Brain* 2005; 128: 490-499.
47. Boggio P.S., Nunes A., Rigonattia S.P. i wsp. Repeated sessions of noninvasive brain DC stimulation is associated with motor function improvement in stroke patients. *Restor Neurol Neurosci* 2007; 25: 123-129.
48. Hesse S., Werner C., Schonhardt E.M. i wsp. Combined transcranial direct current stimulation and robot-assisted arm training in subacute stroke patients: A pilot study. *Restor Neurol Neurosci* 2007; 25: 9-15.
49. Siebner H.R., Lang N., Rizzo V. i wsp. Preconditioning of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation with transcranial direct current stimulation: evidence for homeostatic plasticity in the human motor cortex. *J Neurosci* 2004; 24: 3379-3385.
50. Celnik P., Paik N.J., Vandermeeren Y. i wsp. Effects of combined peripheral nerve stimulation and brain polarization on performance of a motor sequence task after chronic stroke. *Stroke* 2009; 40: 1764-1771.