

UPORABA TRANSKRANIALNE STIMULACIJE Z DIREKTNIM ELEKTRIČNIM TOKOM PRI OTROCIH IN MLADOSTNIKI

THE USE OF TRANSCRANIAL DIRECT CURRENT STIMULATION IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

asist. dr. Nataša Bizovičar, dr. med.

Univerzitetni rehabilitacijski inštitut Republike Slovenije – Soča, Ljubljana

Povzetek

Transkranijska stimulacija z direktnim električnim tokom (angl. transcranial direct current stimulation - tDCS) je neinvazivna metoda stimulacije možganov, ki dovaja šibke električne tokove na možgane (1-2 mA), pri čemer uporablja dve elektrodi (anodo in katodo) na površini skalpa. Mehanizem delovanja poteka preko spremembe vzdražnosti možganske skorje. Do sedaj je bilo pri otrocih narejenih le majhno število raziskav, ki so pokazale, da je uporaba tDCS relativno varna in ima pozitivne učinke pri boleznih, kot je cerebralna paraliza, avtizem in epilepsija. Za distonijo so prisotni mešani rezultati glede učinkovitosti tDCS. V prihodnje bo potrebno narediti večje število randomiziranih kontroliranih raziskav, s katerimi bi dokazali učinkovitost in določili točne parametre stimulacije pri otrocih.

Ključne besede:

transkranijska stimulacija z direktnim električnim tokom; otroci; epilepsija; cerebralna paraliza; avtizem; motnje gibanja; plastičnost možganov

Abstract

Transcranial direct current stimulation (tDCS) is a non-invasive method of brain stimulation that uses weak electrical currents (1-2 mA) and two electrodes (anode and cathode). The mechanism of action is via change in the cortical excitability of the brain. Up to now, very few studies have been performed showing that the use of tDCS in children is relatively safe and has positive effects in diseases such as cerebral palsy, autism and epilepsy. For dystonia there are mixed data regarding efficacy of tDCS. Further randomised controlled trials should be performed in the future to demonstrate the effectiveness and determine the exact parameters of the tDCS stimulation in children.

Keywords:

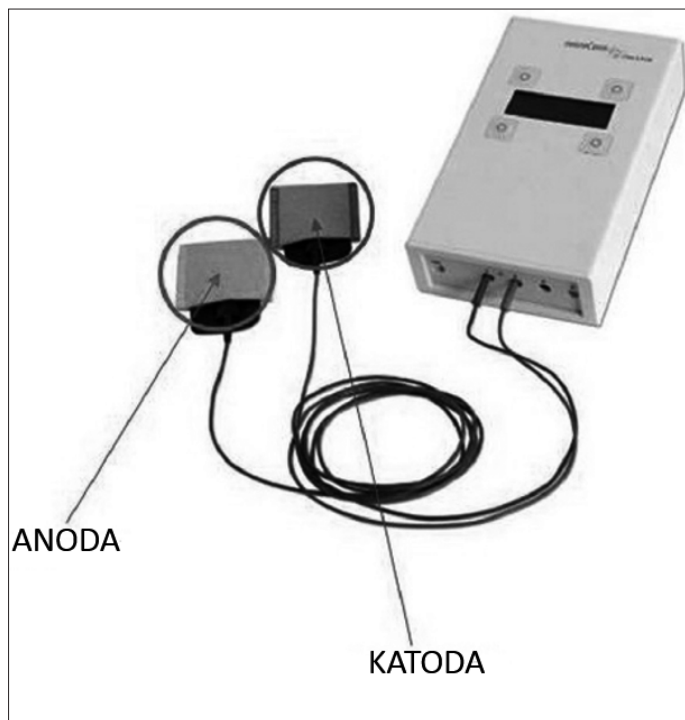
transcranial stimulation with direct electric current; children; epilepsy; cerebral palsy; autism; movement disorders; brain plasticity

UVOD

Transkranijska stimulacija z direktnim električnim tokom (angl. Transcranial direct current stimulation - tDCS) je neinvazivna tehnika stimulacije, ki spreminja vzdražnost možganske skorje preko konstantnega delovanja šibkega električnega toka (1). Nizke amplitude električnih tokov (1-2 mA) v trajanju 20-40 min delujejo na možgansko tkivo transkranijsko preko dveh velikih elektrod (pozitivna anoda, negativna katoda) na skalpu

(Slika 1). Elektroda, ki stimulira možgane, se imenuje aktivna elektroda; elektroda, ki zaključuje tokokrog, pa referenčna elektroda. Če sta obe elektrodi na skalpu, govorimo o bipolarni montaži, če je referenčna elektroda zunaj skalpa in aktivna elektroda na skalpu, govorimo o unipolarni montaži (2). Aktivna elektroda je običajno nameščena nad tarčnim kortikalnim področjem in referenčna elektroda nad kontralateralnim supraorbitalnim področjem ali izven glave (rama ali zgornji del nadlahti). tDCS povzroči spremembo mirovnega membranskega potenciala nevronov

(na anodi v smeri depolarizacije, kar zmanjša vzdražnost, in na katodi v smeri hiperpolarizacije, kar poveča vzdražnost) preko spremembe sinaptičnega prenosa, vpliva na gostoto kalcijevih in natrijevih kanalčkov ter na koncentracijo živčnih prenašalcev (gama-aminobutirčna kislina - GABA, glutamat) (1, 3, 4). Tok teče od pozitivno nabite anode do negativno nabite katode. Anodna stimulacija poveča pretok krvi v možganih (5) ter beta in gama aktivnost možganskih valov (6). Katodna stimulacija zmanjša pretok krvi in poveča delta ter theta možgansko aktivnost (7).



Slika 1: Naprava za transkraniialno stimulacijo z neposrednim električnim tokom.

Figure 1: A device for transcranial stimulation with direct electric current (anoda – anode; katoda – cathode).

Na vzdražnost možganske skorje vpliva položaj, velikost in orientacija elektrod ter trajanje in jakost stimulacije (8). tDCS lahko spremeni vzdražnost možganske skorje do 40 % in ima relativno slabo prostorsko ločljivost, saj se večina (80 %) toka razširi po skalpu, gostota tokov tudi hitro pada z globino (9). Približno 45 % toka na skalpu doseže površino možganske skorje (10). Tok je največji in najbolj homogen v področju pod stimulacijsko elektrodo. Položaj stimulacijskih elektrod na skalpu se običajno določa glede na mednarodni 10-20 EEG sistem. Najpogostejši velikosti elektrod sta 5 x 5 cm in 5 x 7 cm (11). Če se stimulacijo s tDCS izvaja vsaj 10 min ali več, je učinek tDCS na vzdražnost možganske skorje podaljšan in traja do 90 min. Več zaporednih izvajanj tDCS ima lahko dolgoročne učinke preko modifikacije sinaps, kar daje možnost uporabe tDCS kot dodatne terapevtske metode v rehabilitaciji (12). Katodna tDCS ima po 5-ih zaporednih ponovitvah kumulativen učinek na motorično funkcijo, ki traja do 2 tedna po koncu tDCS (13). V nevrološki rehabilitaciji se uporabljajo predvsem učinki tDCS na plastičnost možganov (14). Mnoge raziskave so pokazale, da tDCS lahko izzove specifične spremembe nevropsihološke in motorične aktivnosti kot funkcijo

tarčnih možganskih področij (11). Komplet opreme za tDCS vsebuje dve kovinski ali prevodni gumijasti elektrodi, gobici za elektrode, na elektrolitih osnovan kontaktni medij (fiziološka raztopina, gel, prevodna krema), da se olajša prehod toka od elektrode do skalpa, elastični trak za pritrditev, kable in baterijsko tDCS stimulacijsko napravo (15).

V dosedanjih raziskavah na odraslih bolnikih so dokazali pozitivne učinke tDCS pri rehabilitaciji številnih nevroloških boleznih, kot je možganska kap, Alzheimerjeva bolezen, motnje gibanja, depresija, bolečina, shizofrenija, boleznis odvisnosti ter druge nevrološke in psihiatrične bolezni (16). Prednost tDCS v primerjavi z ostalimi podobnimi metodami neinvazivne stimulacije možganov (npr. transkraniialna magnetna stimulacija) je v tem, da gre za metodo, ki jo bolniki običajno dobro prenašajo, ima prehodni učinek in le malo stranskih učinkov. Hkrati je cenovno ugodna, prenosljiva in enostavna za uporabo (17). Naprava omogoča uporabo t.i. sham/placebo stimulacije, kar je pomembno za t.i. dvojno slepe kontrolirane raziskave (18).

Do sedaj še niso izdelali jasnih smernic glede protokolov uporabe tDCS, ki bi vsebovale parametre glede trajanja, intenzitete, sistematičnega ocenjevanja stranskih učinkov in poročanja. Rutinska klinična uporaba tDCS pri otrocih in odraslih še ni odobrena. Stopnja priporočila B (verjetna učinkovitost) je postavljena za uporabo anodne tDCS pri bolnikih s fibromialgijo, pri na zdravila odporni veliki depresivni epizodi ter pri boleznih odvisnosti. Stopnja priporočila C (možen učinek) je postavljena za klinični učinek anodne tDCS pri kronični nevropatski bolečini spodnjega uda po okvari hrbtenjače. Za ostala bolezenska stanja še ni dostopnih priporočil (19). Zaenkrat se tDCS uporablja v večini v raziskovalne namene in je pred uporabo potrebno pridobiti mnenje etične komisije in pisno privolitev bolnika (16).

Namen preglednega članka je opisati splošne nevrofiziološke, tehnične in varnostne vidike tDCS ter opisati možnosti klinične uporabe pri otrocih. Do sedaj pri otrocih ni bilo opravljenih veliko raziskav, tDCS so uporabili pri shizofreniji, cerebralni paralizi (CP), motnji pozornosti s hiperaktivnostjo, avtizmu, epilepsiji, distoniji in razvojni disleksiji. Pregledni članek opisuje predvsem bolezenska stanja, ki bi jih lahko srečali pri rehabilitacijski obravnavi otrok.

VARNOST

tDCS je varna metoda za bolnike in zdrave preiskovance. Od stranskih učinkov tDCS se pri odraslih v literaturi najpogosteje pojavlja zbadajoča bolečina oz. mravljinčenje na mestu stimulacije, eritematozni kožni izpuščaj (zaradi vazodilatacije), zmerna utrujenost, redkeje glavobol, slabost in nespečnost (20). Kot težji zaplet lahko nastanejo opekline, ki so sicer redko opisane v literaturi in običajno nastanejo, če se ne upošteva navodil standardne tehnike (neprimerna velikost elektrod, napačna priprava kože pred aplikacijo tDCS, suha gobica itd.) (21). Kontraindikacije za uporabo tDCS so: kovinski vsadki znotraj možganov, vstavljen srčni spodbujevalnik ali druge vgradljive bio-električne naprave,

kranialni defekt ali fisura, nedavna operacija možganov, občutljiva koža na skalpu in znaki aktivne epilepsije ter nosečnost. Do sedaj še niso ugotavljali, da bi tDCS sprožila epileptične napade pri ljudeh (22). Na učinke tDCS lahko vplivajo tudi nekatera zdravila, kot so nevroleptiki in antiepileptiki, antidepresivi, benzodiazepini in L-Dopa (23).

Tudi pri otrocih so opisani stranski učinki tDCS redki, blagi, prehodne narave in stimulacijo dobro prenašajo. V članku, v katerem so povzeli stranske učinke pri uporabi tDCS pri 14 raziskavah, je bila incidenca stranskih učinkov pri otrocih redka in podobna tisti pri odraslih: zbadajoča bolečina (11,5 %), mravljinčenje (5,8 %), lokalna rdečina (4,7 %), neprijetni občutki na skalpu (3,1 %). Občutki zbadanja in mravljinčenja po koži so bili v večini kratkotrajni in prehodni in so se hitro umirili po prenehanju stimulacije (24). Carvalho Andrade in sod. so pri 14 otrocih med 5. in 12. letom, z različnimi govornimi motnjami, ugotavljali, da so bili pri aplikaciji 10 terapij anodne 2 mA tDCS nad Brocovim področjem in katodne desno supraorbitalno poleg prej opisanih stranskih učinkov prisotni tudi zaspanost, težave s koncentracijo, akutne spremembe razpoloženja in razdražljivost, vendar so bili v tej raziskavi v večini vključeni otroci z motnjo avtističnega spektra in motnjo pozornosti s hiperaktivnostjo (25). Zaradi možnih negativnih učinkov tDCS na plastičnost nezrelih možganov se priporoča dolgotrajnejše sledenje otrok, vključenih v raziskave.

CEREBRALNA PARALIZA

Cerebralna paraliza (CP) je nenapredujoča bolezen, ki prizadene nezrele možgane zgodaj v otroški dobi zaradi primarne okvare možganov, kar vodi do motnje gibanja, drže, tonusa ter omejitev pri aktivnostih dnevnega življenja. Prevalenca je od 1,5 do 2,5/1000 rojstev (26). Otroci imajo težave zaradi spastičnosti, mišične oslabelosti in motene mišične koordinacije, kar omejuje motorični razvoj. Otroci s CP imajo v celoti spremenjeno vzdražnost možganske skorje, tudi če je prisotna le enostranska okvara, kar posledično vodi do zmanjšane aktivacije kortikospinalnih in somatosenzornih omrežij (27). Slabša vzdražnost možganske skorje je povezana s slabšim razvojem gibanja. Uporaba tDCS lahko poveča sinaptično učinkovitost preko delovanja na okvarjeno področje možganske skorje in vpliva na vzorec slabo prilagodljive plastičnosti, ki nastane po okvari možganske skorje. Anodna tDCS, nameščena nad motorično možgansko skorjo, spreminja vzdražnost skorje in spodbuja motorično učenje (28).

V dosedanjih raziskavah, ki so bile v večini randomizirano kontrolirane, so pri nameščanju 1 mA anodne tDCS nad primarno motorično skorjo (M1) ali nad cerebelarnim področjem sočasno z vadbo na tekočem traku ali v okolju navidezne resničnosti ugotavljali dober učinek na izboljšanje statičnega in dinamičnega ravnotežja ter na izboljšanje mobilnosti in funkcije hoje pri otrocih s CP. Po enkratni 20-minutni stimulaciji s tDCS je bil učinek stimulacije prisoten v trajanju 20 min. Po 10 zaporednih tDCS stimulacijah je bil učinek prisoten vsaj 1 mesec po zadnji stimulaciji (kasnejših testiranj niso opravili) (29-36). S pomočjo MEP so izmerili tudi pomembno spremembo vzdražnosti možganske

skorje v primerjavi s kontrolno placebo tDCS skupino. Collange Grecco in sod. so na podlagi 3 preteklih raziskav z anodno tDCS pri 56 otrocih s spastično CP opisali, da je prisotnost MEP pred začetkom stimulacije ali subkortikalna okvara povezana z boljšim odgovorom na anodno tDCS stimulacijo v kombinaciji z vadbo hoje v okolju navidezne resničnosti ali na tekočem traku. Bili so mnenja, da je korist tDCS stimulacije večja pri ohranjenem M1 in pri izvajljivem MEP, ki kaže na ohranjeno integriteto kortikospinalnega trakta (37).

Podobne pozitivne učinke tDCS na izboljšanje sposobnosti za hojo ter ravnotežje so opisali tudi po anodni tDCS nad ipsilateralnim M1 in pri bipolarni tDCS (anoda nad mestom okvare, katoda nasprotno od mesta okvare) pri bolnikih po možganski kapi (38).

Poleg raziskav, ki so vključevale otroke s CP, ki so imeli distonijo zgornjega uda, sta v literaturi opisani le dve raziskavi, ki sta proučevali učinek tDCS na izboljšanje motoričnih funkcij zgornjega uda pri bolnikih s CP. Prva je ugotavljala pozitiven učinek anodne tDCS nad M1 na zmanjšanje spastičnosti in na izboljšanje motoričnih sposobnosti prizadetega zgornjega uda (39), pri drugi so po katodni tDCS nad M1 ugotavljali pomembno izboljšanje pri zadovoljstvu in izvedbi vprašalnika Canadian Occupational Performance Measure (40). Da tDCS lahko poveča motorično učenje pri hemiparezi, je dokazala tudi raziskava pri zdravih šolskih otrocih (41).

Tudi pri odraslih bolnikih s hemiparezo po možganski kapi je imela 1-2 mA anodna ali katodna tDCS nad ipsilateralnim M1 pozitiven učinek na izboljšanje spretnosti in moči zgornjega uda. Pozitiven učinek se je pojavil že po eni 20-minutni stimulaciji. V literaturi opisujejo, da je katodna tDCS bolj učinkovita od anodne, glede vpliva bipolarne tDCS na izboljšanje funkcije zgornjega uda pri bolnikih po možganski kapi še ni dovolj dokazov (38). Pozitivne učinke anodne tDCS na zmanjšanje spastičnosti zgornjega uda so do sedaj opisali pri bolnikih z multiplo sklerozo in pri glasbenikih s fokalno distonijo roke, pri bolnikih po možganski kapi pa ni bilo takšnih učinkov (38, 42).

Na področju govorno-jezikovnih sposobnosti je opisan le en klinični primer pri otroku s tetraplegično spastično CP (GMFCS IV) z oralno komunikacijsko motnjo (Viking Speech Scale II), kjer so ugotavljali izboljšanje fluentnosti govora in oralni motorični funkciji po 10 terapijah, ki so vsebovale 20 min integrativne govorne terapije, ki ji je sledilo 20 min 1 mA anodne tDCS nad Brocovim področjem (anoda nad F5). Brocovo področje sodeluje pri načrtovanju, lingvističnih in motoričnih vidikih govora (43). Anodna tDCS nad enakim področjem je bila učinkovita tudi pri bolnikih z nefluentno afazijo po možganski kapi in je vplivala na izboljšanje poimenovanja, tvorbe besed, pravilnost in hitrost artikulacije, ne pa na verbalno fluentnost (38).

AVTIZEM

Avtizem je spekter nevro-razvojnih motenj, s prevalenco 60-70/10.000 v splošni populaciji. Vzroki in patofiziologija avtizma

še vedno ni povsem pojasnjena (44). Motnje avtističnega spektra se kažejo kot socialno komunikacijski deficiti in v omejenih ter ponavljajočih se stereotipnih vzorcih vedenja ter interesih (45). Za avtizem so značilne nenormalnosti v razvoju možganov. Slikovne preiskave so dokazale večji volumen struktur v desni možganski polobli, udeleženih pri jeziku in socialnih funkcijah v primerjavi z zdravimi preiskovanci in zmanjšano funkcijo specifičnih možganskih področij (npr. amigdala, fusiformni girus), ki so udeležena pri procesiranju obrazov in socialni kogniciji (46). Spremenjeni mehanizmi plastičnosti možganov so lahko povezani z motenimi funkcionalnimi povezavami med regijami možganov, disfunkcijo sinaps, opisana je tudi vloga motnje zrcalnih nevronov pri moteni empatiji (47-49). Do sedaj ne obstaja specifično zdravljenje avtizma in se uporablja kombinacija različnih terapij glede na individualne cilje zdravljenja (50).

Amatachaya in sod. so v randomizirani kontrolirani raziskavi pri 20 dečkih z avtizmom ugotavljali pozitiven učinek anodne tDCS nad dorzolateralno prefrontalno možgansko skorjo (DLPFS) (1 mA, 5 stimulacij, 20 min) na izboljšanje simptomov avtizma (51). V kasnejši raziskavi so z anodno tDCS po enakem protokolu stimulacije dodatno ugotavljali še povečanje alfa frekvenčnega spektra pod mestom stimulacije, s čimer so povezovali vedenjske spremembe pri otrocih z avtizmom (52). Raziskava na 10 preiskovancih z avtizmom je pokazala ugoden učinek enkratne anodne tDCS (2 mA, 30 min) nad levim DLPFS na izboljšanje besednega zaklada in sintakse pri otrocih in mladostnikih z zaostankom v razvoju jezika (53). D'Urso in sod. so preizkušali varnost in učinkovitost katodne tDCS (10 dni, 20 min) nad levim DLPFS za zdravljenje vedenjskih abnormalnosti avtističnih bolnikov. Pri večini preiskovancev je po stimulaciji prišlo do izboljšanja abnormalnega vedenja (razdražljivost, jok, socialna izolacija, letargija, hiperaktivnost in odklonilnost). Moteno vedenje bi lahko povezovali z zmanjšanjem z GABAA posredovane inhibicije v kortikalnih omrežjih (54).

Te raziskave so pokazale, da je možno doseči plastičnost v socialnem funkcioniranju pri bolnikih z avtizmom. Anodna tDCS nad levo možgansko poloblo je lahko uporabna za povečanje zmanjšane aktivnosti avtističnih možganov posameznika.

EPILEPSIJA

Epilepsija je ena najpogostejših nevroloških stanj pri otrocih s prevalenco okoli 1 %. Pri 10 % otrok je epilepsija odporna na antiepileptično terapijo (55). Pretekle nevrofiziološke raziskave so pokazale, da so nevroni v epileptičnem žarišču zelo vzdražni zaradi čezmernega sproščanja ekscitatornih nevrotransmiterjev (predvsem glutamata). Za mehanizem epilepsije je odgovorna povečana sinhrona aktivacija nevronskih omrežij in zmanjšana inhibicija nevronov. Raziskave pri odraslih so pokazale, da je katodna tDCS lahko uporabna za zmanjševanje praga epileptičnih napadov (56). Pri epilepsiji z žariščnimi napadi so prisotne ponavljajoče ekscitatorne interakcije med piramidnimi celicami, hipokampusom, kortikalnimi ali subkortikalnimi strukturami (57).

Za tDCS so pri živalskih raziskavah dokazali, da lahko zmanjša

vzdražnost možganske skorje z zmanjšanjem pogostosti proženja v nevronih in sproženjem dolgotrajne depresije vzdražnosti nevronov, s čimer se poveča prag za epileptične napade. Opisan je tudi posreden učinek preko modulacije povezav med kortikalnimi in subkortikalnimi strukturami (58).

V raziskavi z 18 otroci s CP, organsko možgansko lezijo in generalizirano epilepsijo so uporabili anodno tDCS nad posteriornim temporalnim področjem in katodo nad parietalno skorjo (0,3-0,7 mA, do 15 terapij po 20-40 min). Pri vseh otrocih se je v EEG zapisu zmanjšala pogostost epileptiformnih proženj in aktivnost počasnih valov (59). Auvichayapat in sod. so v raziskavi opisali varnostni vidik in antiepileptično delovanje katodne tDCS (enkratna aplikacija, 1 mA, 20 min) nad žarišče epileptičnih napadov pri otrocih z žariščno epilepsijo. tDCS je značilno zmanjšala pogostost epileptičnega proženja na EEG, učinek je trajal do 48 ur (60). Tudi pri bolnikih z Lennox-Gastaut sindromom, ki je otroški epileptični sindrom z veliko farmakorezistenco, se je po 5 zaporednih katodnih tDCS (2 mA, 20 min) nad M1 pomembno zmanjšala pogostost epileptičnih napadov. Učinek je bil statistično pomemben do 4. tedna po stimulaciji, v tem času se je pomembno zmanjšala tudi klinična pogostost epileptičnih napadov (61). Pozitivne učinke katodne tDCS na zmanjšanje epileptiformne aktivnosti so opisovali tudi v študijah primerov (62, 63). V nasprotju s temi raziskavami Varga s sod. z uporabo katodne tDCS (1 mA, 20 min) nad epileptičnim žariščem pri otrocih s sindromom refraktornih kontinuiranih ostrih valov med spanjem ni dokazal vpliva na razširjeno epileptiformno aktivnost (64).

Tudi pri odraslih z rezistentno epilepsijo je bilo do sedaj narejenih le omejeno število raziskav, ki navajajo zmanjšanje pogostosti epileptiformnega proženja na EEG tudi za 50-64 % takoj po katodni tDCS 1 mA nameščeni nad epileptogenim žariščem in zmanjšanje števila epileptičnih napadov za 5-44 % s trajanjem učinka do 1 meseca (65). Po podatkih raziskav naj bi bila tDCS pri otrocih bolj učinkovita pri zmanjševanju pogostosti epileptičnih napadov (66).

tDCS se je v vseh opisanih raziskavah izkazala za varno metodo. Na področju otroške epilepsije je prisotno le majhno število raziskav glede zdravljenja s tDCS, stimulacijski protokoli so heterogeni in raziskave narejene na majhnem vzorcu bolnikov, hkrati bi bila potrebna tudi daljša obdobja sledenja.

MOTNJE GIBANJA

Distonija je heterogena skupina bolezní, ki se kaže kot nehotene sočasne mišične kontrakcije antagonistov in agonistov, ponavljajoči se gibi ter nenormalne drže in vzorci gibanja (67). Pri bolnikih z distonijo so raziskave pokazale zmanjšano aktivnost možganske skorje na EEG pred izvedbo hotenega giba in spremembe v vzdražnosti motorične skorje (68). Funkcionalne slikovne preiskave so pri primarni distoniji pokazale zmanjšano inhibicijo talamusa s posledično povečano aktivnostjo medialnih in prefrontalnih področij možganske skorje ter zmanjšano aktivnost M1 med gibanjem (69). Najpogosteje najdemo distonijo pri otrocih z

diskinetično CP, ki nastane pri okvari bazalnih ganglijev (70). V zadnjih letih so pri odraslih ugotavljali učinke tDCS na motorično učenje, Parkinsonovo bolezen, distonijo vratu, grafospazmu in pri distoniji pri glasbenikih. Katodna tDCS nad motorično skorjo zmanjša vzdražnost in učinki trajajo od nekaj minut do nekaj ur po stimulaciji. Možen mehanizem učinka bi bil preko vpliva na kortikalno inhibicijo, ki je motena pri distoniji (71).

Young in sod. so v dveh raziskavah pri preiskovancih s primarno ali sekundarno distonijo ugotavljali pozitivne učinke katodne tDCS nad M1 na nasprotni strani od bolj prizadetega zgornjega uda zaradi distonije (1 mA, 2x10 min, 10 terapij). Na EMG nadzorovani računalniški nalogi sledenja s prstom je po katodni tDCS prišlo do izboljšanja v aktivnem nadzoru mišične aktivnosti in pri manjšem številu preiskovancev tudi do pomembnega zmanjšanja nehotene aktivacije mišic, ki ne sodelujejo pri izvajanju naloge sledenja s prstom. Ni pa bilo negativnega učinka na hoteni mišični nadzor. V obeh raziskavah so ugotavljali, da rezultati niso klinično pomembni, saj na lestvici Barry-Albreight Dystonia Scale ni bilo statistično pomembnih razlik (72, 73). V nasprotju z rezultati teh dveh raziskav Bhanpuri in sod. niso ugotavljali klinične učinkovitosti tDCS pri zdravljenju distonije pri otrocih. V raziskavi je sodelovalo 9 bolnikov z distonijo, ki so prejeli katodno, anodno in navidezno tDCS (1 mA, 9 min, 10 terapij) s položajem anode ali katode nad M1 kontralateralno od bolj prizadetega zgornjega uda. Pri katodni tDCS je pri treh bolnikih prišlo do izboljšanja in pri dveh do poslabšanja nehotene aktivacije mišic, ki niso sodelovale pri izvajanju naloge sledenja s prstom. Pri anodni tDCS od šestih preiskovancev nihče ni pokazal izboljšanja, pet jih je pokazalo poslabšanje (74).

Uporaba katodne tDCS nad M1 prizadete možganske poloble pri odraslih bolnikih s fokalno distonijo (grafospazem, distonija pri glasbenikih) v večini raziskav ni pokazala kliničnega učinka. Pri kombinaciji katodne tDCS nad prizadeto M1 z anodno tDCS nad neprizadeto M1 (bipolarna tDCS) se je ritmična pravilnost sekvenčnega gibanja prstov izboljšala. Učinek je bil boljši ob sočasni motorični vadbi. Pri dveh raziskavah z anodno tDCS nad cerebelumom ni bilo sprememb glede kliničnih simptomov. V raziskavah so bili mnenja, da ima bipolarna tDCS nad senzori-motorično skorjo sočasno s senzori-motorično vadbo dober učinek na zdravljenje distonije, vendar je še vedno narejenih premalo raziskav na tem področju (38, 75).

Heterogeni rezultati bi lahko bili posledica različnih etiologij in ravni okvare pri bolnikih, ki so bili vključeni v raziskave. Možno je, da je tDCS koristna za nekatere otroke z distonijo. Potrebne bodo nadaljnje raziskave za dokaz primerljive učinkovitosti tDCS z metodami invazivne stimulacije. Smiselno bi bilo tudi kombinirati uporabo tDCS z zdravili.

ZAKLJUČEK

Dosedanje raziskave glede uporabe tDCS pri otrocih so pokazale, da ima stimulacija lahko pozitivne učinke pri določenih boleznih, kot so npr. epilepsija, CP in avtizem. Za distonijo so še vedno

prisotni mešani rezultati glede učinkovitosti. Uporabljeni terapevtski protokoli v dosedanjih raziskavah so bili zelo različni. Raziskave so bile narejene na majhnih vzorcih bolnikov, zato je težko ocenjevati učinkovitost tDCS. Stimulacijo s tDCS so otroci večinoma dobro prenašali, stranski učinki so bili redki. V prihodnje bo potrebno izvesti dodatne raziskave, v katerih se bo dokazalo dolgoročne vidike učinkovitosti, določilo točne parametre tDCS in varnostne vidike pri otrocih.

Literatura:

1. Stagg CJ, Nitsche MA. Physiological basis of transcranial direct current stimulation. *Neuroscientist*. 2011; 17(1): 37-53.
2. Nasser P, Nitsche MA, Ekhtiari H. A framework for categorizing electrode montages in transcranial direct current stimulation. *Front Hum Neurosci*. 2015; 6(9): 54.
3. Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol*. 2000; 15(3): 633-9.
4. Arul-Anandam AP, Loo C, Sachdev P. Transcranial direct current stimulation - what is the evidence for its efficacy and safety? *F1000 Med Rep*. 2009; 27(1): 58.
5. Zheng X, Alsop DC, Schlaug G. Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on human regional cerebral blood flow. *Neuroimage*. 2011; 58(1): 26-33.
6. Keeser D, Meindl T, Bor J, Palm U, Pogarell O, Mulert C, et al. Prefrontal transcranial direct current stimulation changes connectivity of resting-state networks during fMRI. *J Neurosci*. 2011; 31(43): 15284-93.
7. Ardolino G, Bossi B, Barbieri S, Priori A. Non-synaptic mechanisms underlie the after-effects of cathodal transcutaneous direct current stimulation of the human brain. *J Physiol*. 2005; 568(2): 653-63.
8. Opitz A, Paulus W, Will S, Antunes A, Thielscher A. Determinants of the electric field during transcranial direct current stimulation. *Neuroimage*. 2015; 109: 140-50.
9. Kuo HI, Bikson M, Datta A, Minhas P, Paulus W, Kuo MF, et al. Comparing cortical plasticity induced by conventional and high-definition 4 × 1 ring tDCS: a neurophysiological study. *Brain Stimul*. 2013; 6(4): 644-8.
10. Rush S, Driscoll DA. Current distribution in the brain from surface electrodes. *Anesth Analg*. 1968; 47(6): 717-23.
11. Brunoni AR, Nitsche MA, Bolognini N, Bikson M, Wagner T, Merabet L, et al. Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): challenges and future directions. *Brain Stimul*. 2012; 5(3): 175-95.
12. Roche N, Geiger M, Bussel B. Mechanisms underlying transcranial direct current stimulation in rehabilitation. *Ann Phys Rehabil Med*. 2015; 58(4): 214-9.
13. Boggio PS, Nunes A, Rigonatti SP, Nitsche MA, Pascual-Le-

- one A, Fregni F. Repeated sessions of noninvasive brain DC stimulation is associated with motor function improvement in stroke patients. *Restor Neurol Neurosci*. 2007; 25(2): 123-9.
14. Fritsch B, Reis J, Martinowich K, Schambra HM, Ji Y, Cohen LG, et al. Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: potential implications for motor learning. *Neuron*. 2010; 66(2): 198-204.
 15. Woods AJ, Antal A, Bikson M, Boggio PS, Brunoni AR, Celnik P, et al. A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools. *Clin Neurophysiol*. 2016; 127(2): 1031-48.
 16. Fregni F, Nitsche MA, Loo CK, Brunoni AR, Marangolo P, Leite J, et al. Regulatory considerations for the clinical and research use of transcranial direct current stimulation (tDCS): review and recommendations from an expert panel. *Clin Res Regul Aff*. 2015; 32(1): 22-35.
 17. Nitsche MA, Cohen LG, Wassermann EM, Priori A, Lang N, Antal A, et al. Transcranial direct current stimulation: state of the art 2008. *Brain Stimul*. 2008; 1(3): 206-23.
 18. Gandiga PC, Hummel FC, Cohen LG. Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clin Neurophysiol*. 2006; 117(4): 845-50.
 19. Lefaucheur JP, Antal A, Ayache SS, Benninger DH, Brunelin J, Cogiamanian F, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clin Neurophysiol*. 2017; 128(1): 56-92.
 20. Brunoni AR, Amadera J, Berbel B, Volz MS, Rizzerio BG, Fregni F. A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2011; 14(8): 1133-45.
 21. Tadini L, El-Nazer R, Brunoni AR, Williams J, Carvas M, Boggio P, et al. Cognitive, mood, and electroencephalographic effects of noninvasive cortical stimulation with weak electrical currents. *J ECT*. 2011; 27(2): 134-40.
 22. Minhas P, Bikson M, Woods AJ, Rosen AR, Kessler SK. Transcranial direct current stimulation in pediatric brain: a computational modeling study. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2012; 2012: 859-62.
 23. Hesse S, Werner C, Schonhardt EM, Bardeleben A, Jenrich W, Kirker SG. Combined transcranial direct current stimulation and robot-assisted arm training in subacute stroke patients: a pilot study. *Restor Neurol Neurosci*. 2007; 25(1): 9-15.
 24. Krishnan C, Santos L, Peterson MD, Ehinger M. Safety of noninvasive brain stimulation in children and adolescents. *Brain Stimul*. 2015; 8(1): 76-87.
 25. Andrade AC, Magnavita GM, Allegro JV, Neto CE, Lucena Rde C, Fregni F. Feasibility of transcranial direct current stimulation use in children aged 5 to 12 years. *J Child Neurol*. 2014; 29(10): 1360-5.
 26. Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, Goldstein M, Bax M, Damiano D, et al. A report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006. *Dev Med Child Neurol Suppl*. 2007; 109: 8-14. Erratum in: *Dev Med Child Neurol*. 2007; 49(6): 480.
 27. Nevalainen P, Pihko E, Mäenpää H, Valanne L, Nummenmaa L, Lauronen L. Bilateral alterations in somatosensory cortical processing in hemiplegic cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2012; 54(4): 361-7.
 28. Hummel FC, Cohen LG. Non-invasive brain stimulation: a new strategy to improve neurorehabilitation after stroke? *Lancet Neurol*. 2006; 5(8): 708-12.
 29. Grecco LA, Oliveira CS, Duarte NA, Lima VL, Zanon N, Fregni F. Cerebellar transcranial direct current stimulation in children with ataxic cerebral palsy: a sham-controlled, crossover, pilot study. *Dev Neurorehabil*. 2016: 1-7.
 30. Duarte Nde A, Grecco LA, Galli M, Fregni F, Oliveira CS. Effect of transcranial direct-current stimulation combined with treadmill training on balance and functional performance in children with cerebral palsy: a double-blind randomized controlled trial. *PLoS One*. 2014; 9(8): e105777.
 31. Collange Grecco LA, de Almeida Carvalho Duarte N, Mendonça ME, Galli M, Fregni F, Oliveira CS. Effects of anodal transcranial direct current stimulation combined with virtual reality for improving gait in children with spastic diparetic cerebral palsy: a pilot, randomized, controlled, double-blind, clinical trial. *Clin Rehabil*. 2015; 29(12): 1212-23.
 32. Grecco LA, Duarte Nde A, de Mendonça ME, Pasini H, Lima VL, Franco RC, et al. Effect of transcranial direct current stimulation combined with gait and mobility training on functionality in children with cerebral palsy: study protocol for a double-blind randomized controlled clinical trial. *BMC Pediatr*. 2013; 13: 168.
 33. Grecco LA, Duarte NA, Zanon N, Galli M, Fregni F, Oliveira CS. Effect of a single session of transcranial direct-current stimulation on balance and spatiotemporal gait variables in children with cerebral palsy: a randomized sham-controlled study. *Braz J Phys Ther*. 2014; 18(5): 419-27.
 34. Lazzari RD, Politti F, Belina SF, Collange Grecco LA, Santos CA, Dumont AJ, et al. Effect of transcranial direct current stimulation combined with virtual reality training on balance in children with cerebral palsy: a randomized, controlled, double-blind, clinical trial. *J Mot Behav*. 2016: 1-8.
 35. Lazzari RD, Politti F, Santos CA, Dumont AJ, Rezende FL, Grecco LA, et al. Effect of a single session of transcranial direct-current stimulation combined with virtual reality training on the balance of children with cerebral palsy: a randomized, controlled, double-blind trial. *J Phys Ther Sci*. 2015; 27(3): 763-8.
 36. Grecco LA, Duarte NA, Zanon N, Galli M, Fregni F, Oliveira CS. Effect of a single session of transcranial direct-current stimulation on balance and spatiotemporal gait variables in children with cerebral palsy: a randomized sham-controlled study. *Braz J Phys Ther*. 2014; 18(5): 419-27.

37. Grecco LA, Oliveira CS, Galli M, Cosmo C, Duarte Nde A, Zanon N, et al. Spared primary motor cortex and the presence of MEP in cerebral palsy dictate the responsiveness to tDCS during gait training. *Front Hum Neurosci.* 2016; 10: 361.
38. Lefaucheur JP. A comprehensive database of published tDCS clinical trials (2005-2016). *Neurophysiol Clin.* 2016; 46(6): 319-98.
39. Aree-uea B, Auvichayapat N, Janyacharoen T, Siritaratiwat W, Amatachaya A, Prasertnoo J, et al. Reduction of spasticity in cerebral palsy by anodal transcranial direct current stimulation. *J Med Assoc Thai.* 2014; 97(9): 954-62.
40. Kirton A, Ciechanski P, Zewdie E, Andersen J, Nettel-Aguirre A, Carlson H, et al. Transcranial direct current stimulation for children with perinatal stroke and hemiparesis. *Neurology.* 2017; 88(3): 259-67.
41. Ciechanski P, Kirton A. Transcranial direct-current stimulation can enhance motor learning in children. *Cereb Cortex.* 2016; 114.
42. Elsner B, Kugler J, Pohl M, Mehrholz J. Transcranial direct current stimulation for improving spasticity after stroke: a systematic review with meta-analysis. *J Rehabil Med.* 2016; 48(7): 565-70.
43. Carvalho Lima VL, Collange Grecco LA, Marques VC, Fregni F, Brandão de Ávila CR. Transcranial direct current stimulation combined with integrative speech therapy in a child with cerebral palsy: a case report. *J Bodyw Mov Ther.* 2016; 20(2): 252-7.
44. Levy SE, Mandell DS, Schultz RT. Autism. *Lancet.* 2009; 374(9701): 1627-38.
45. Oberman LM, Ifert-Miller F, Najib U, Bashir S, Heydrich JG, Picker J, et al. Abnormal mechanisms of plasticity and metaplasticity in autism spectrum disorders and fragile X syndrome. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2016; 26(7): 617-24.
46. Pierce K, Haist F, Sedaghat F, Courchesne E. The brain response to personally familiar faces in autism: findings of fusiform activity and beyond. *Brain.* 2004; 127(12): 2703-16.
47. Uddin LQ, Supekar K, Menon V. Reconceptualizing functional brain connectivity in autism from a developmental perspective. *Front Hum Neurosci.* 2013; 7: 458.
48. Zoghbi HY, Bear MF. Synaptic dysfunction in neurodevelopmental disorders associated with autism and intellectual disabilities. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2012; 4(3): a009886.
49. Dapretto M, Davies MS, Pfeifer JH, Scott AA, Sigman M, Bookheimer SY, et al. Understanding emotions in others: mirror neuron dysfunction in children with autism spectrum disorders. *Nat Neurosci.* 2006; 9(1): 28-30.
50. Myers SM, Johnson CP, American Academy of Pediatrics Council on Children With Disabilities. Management of children with autism spectrum disorders. *Pediatrics.* 2007; 120(5): 1162-82.
51. Amatachaya A, Auvichayapat N, Patjanasoontorn N, Suphakunpinyo C, Ngernyam N, Aree-Uea B, et al. Effect of anodal transcranial direct current stimulation on autism: a randomized double-blind crossover trial. *Behav Neurol.* 2014; 2014: 173073.
52. Amatachaya A, Jensen MP, Patjanasoontorn N, Auvichayapat N, Suphakunpinyo C, Janjarasjitt S, et al. The short-term effects of transcranial direct current stimulation on electroencephalography in children with autism: a randomized crossover controlled trial. *Behav Neurol.* 2015 (2): 1-11.
53. Schneider HD, Hopp JP. The use of the Bilingual Aphasia Test for assessment and transcranial direct current stimulation to modulate language acquisition in minimally verbal children with autism. *Clin Linguist Phon.* 2011; 25(6-7): 640-54.
54. D'Urso G, Bruzzese D, Ferrucci R, Priori A, Pascotto A, Galderisi S, et al. Transcranial direct current stimulation for hyperactivity and noncompliance in autistic disorder. *World J Biol Psychiatry.* 2015; 16(5): 361-6.
55. Camfield CS, Camfield PR, Gordon K, Wirrell E, Dooley JM. Incidence of epilepsy in childhood and adolescence: a population-based study in Nova Scotia from 1977 to 1985. *Epilepsia.* 1996; 37(1): 19-23.
56. Fregni F, Thome-Souza S, Nitsche MA, Freedman SD, Valente KD, Pascual-Leone A. A controlled clinical trial of cathodal DC polarization in patients with refractory epilepsy. *Epilepsia.* 2006; 47(2): 335-42.
57. McCormick DA, Contreras D. On the cellular and network bases of epileptic seizures. *Annu Rev Physiol.* 2001; 63: 815-46.
58. Liebetanz D, Klinker F, Hering D, Koch R, Nitsche MA, Pöschka H, et al. Anticonvulsant effects of transcranial direct-current stimulation (tDCS) in the rat cortical ramp model of focal epilepsy. *Epilepsia.* 2006; 47(7): 1216-24.
59. Shelyakin AM, Preobrazhenskaya IG, Kassil' MV, Bogdanov OV. The effects of transcranial micropolarization on the severity of convulsive fits in children. *Neurosci Behav Physiol.* 2001; 31(5): 555-60.
60. Auvichayapat N, Rotenberg A, Gersner R, Ngodklang S, Tiamkao S, Tassaneeyakul W, et al. Transcranial direct current stimulation for treatment of refractory childhood focal epilepsy. *Brain Stimul.* 2013; 6(4): 696-700.
61. Auvichayapat N, Sinsupan K, Tunkamnerdthai O, Auvichayapat P. Transcranial direct current stimulation for treatment of childhood pharmacoresistant Lennox-Gastaut Syndrome: a pilot study. *Front Neurol.* 2016; 7: 66.
62. Yook SW, Park SH, Seo JH, Kim SJ, Ko MH. Suppression of seizure by cathodal transcranial direct current stimulation in an epileptic patient - a case report. *Ann Rehabil Med.* 2011; 35(4): 579-82.
63. San-Juan D, Calcáneo Jde D, González-Aragón MF, Bermúdez Maldonado L, Avellán AM, Argumosa EV, et al. Transcranial

- direct current stimulation in adolescent and adult Rasmussen's encephalitis. *Epilepsy Behav.* 2011; 20(1): 126-31.
64. Varga ET, Terney D, Atkins MD, Nikanorova M, Jeppesen DS, Uldall P, et al. Transcranial direct current stimulation in refractory continuous spikes and waves during slow sleep: a controlled study. *Epilepsy Res.* 2011; 97(1-2): 142-5.
65. San-Juan D, Morales-Quezada L, Orozco Garduño AJ, Alonso-Vanegas M, González-Aragón MF, Espinoza López DA, et al. Transcranial direct current stimulation in epilepsy. *Brain Stimul.* 2015; 8(3): 455-64.
66. Gschwind M, Seeck M. Transcranial direct-current stimulation as treatment in epilepsy. *Expert Rev Neurother.* 2016; 16(12): 1427-41.
67. Uc EY, Rodnitzky RL. Childhood dystonia. *Semin Pediatr Neurol.* 2003; 10(1): 52-61.
68. Jankowski J, Paus S, Scheef L, Bewersdorff M, Schild HH, Klockgether T, et al. Abnormal movement preparation in task-specific focal hand dystonia. *PLoS One.* 2013; 8(10): e78234.
69. Chen R, Wassermann EM, Caños M, Hallett M. Impaired inhibition in writer's cramp during voluntary muscle activation. *Neurology.* 1997; 49(4): 1054-9.
70. Bertucco M, Sanger TD. Current and emerging strategies for treatment of childhood dystonia. *J Hand Ther.* 2015; 28(2): 185-93.
71. Wu AD, Fregni F, Simon DK, Deblieck C, Pascual-Leone A. noninvasive brain stimulation for Parkinson's disease and dystonia. *Neurotherapeutics.* 2008; 5(2): 345-61.
72. Young SJ, Bertucco M, Sheehan-Stross R, Sanger TD. Cathodal transcranial direct current stimulation in children with dystonia: a pilot open-label trial. *J Child Neurol.* 2013; 28(10): 1238-44.
73. Young SJ, Bertucco M, Sanger TD. Cathodal transcranial direct current stimulation in children with dystonia: a sham-controlled study. *J Child Neurol.* 2014; 29(2): 232-9.
74. Bhanpuri NH, Bertucco M, Young SJ, Lee AA, Sanger TD. Multiday transcranial direct current stimulation causes clinically insignificant changes in childhood dystonia: a pilot study. *J Child Neurol.* 2015; 30(12): 1604-15.
75. Cho HJ, Hallett M. Non-invasive brain stimulation for treatment of focal hand dystonia: update and future direction. *J Mov Disord.* 2016; 9(2): 55-62.