

Tuukka Kotilainen ja Soili M. Lehto

Heikkoon sähkövirtaan perustuvat aivojen stimulaatiomenetelmät – tulevaisuuden kliinikon työkalu?

Heikkoon sähkövirtaan perustuvat aivojen stimulaatiomenetelmät ovat ei-kajoavia neuromodulaatiomenetelmiä. Niihin kuuluvat aivojen tasavirta-, vaihtovirta ja kohinavirtastimulaatio. Nämä stimulaatiomenetelmät muokkaavat hermosolujen kalvopotentiaalia laukaisematta aktiopotentiaalia. Heikkoon sähkövirtaan perustuvalla stimulaatiolla on pystytty vaikuttamaan esimerkiksi terveiden koehenkilöiden kognitioon ja tunteiden säätelyyn. Kliinisissä tutkimuksissa on saatu viitteitä näiden menetelmien tehosta muun muassa masennuksen, skitsofrenian, muistisairauksien ja kivun hoidossa sekä aivoverenkiertohäiriöiden (AVH) kuntoutuksessa. Menetelmien tutkimiseen liittyy monia haasteita, mutta niiden toivotaan tulevaisuudessa vakiintuvan osaksi psykiatrista ja neurologista hoidon ja kuntoutuksen työkaluvalikoimaa.

Neurotieteellinen tutkimus on tuottanut viime vuosikymmeninä uusia neuromodulaatiosovelluksia, joilla saattaa tulevaisuudessa olla nykyistä suurempi merkitys kliinisessä työssä. Näistä tavalliselle kliinikolle tutuin lienee transkraniaalinen magneettistimulaatio (TMS), jonka paikka yliopistosairaaloiden hoitovalikoimassa on jossain määrin vakiintunut. Viimeisen vuosikymmenen aikana tutkimus on yhä enemmän suuntautunut myös heikkoa sähkövirtaa hyödyntäviin, ei-kajoaviin aivojen stimulaatiomenetelmiin.

Katsauksemme keskittyy pääasiassa kolmeen heikkoa sähkövirtaa hyödyntävään aivojen stimulaatiomenetelmään: aivojen tasavirtastimulaatioon (transcranial direct current stimulation eli tDCS), aivojen vaihtovirtastimulaatioon (transcranial alternating current stimulation eli tACS) ja aivojen satunnaiskohinastimulaatioon (transcranial random noise stimulation eli tRNS). Näistä menetelmistä ovat tehneet houkuttelevia käytettävän laitteiston pienikokoisuus, edullisuus ja helppokäyttöisyys: siinä missä painava, monimutkainen TMS-laitteisto maksaa vähintään kymmeniätuhansia euroja,

oppii maallikkokin käyttämään kenkälaatikkoa pienempää, halvimmillaan muutaman sadan euron hintaista sähköstimulaattoria nopeasti.

Historiaa

Ensimmäiset kirjalliset kuvaukset sähkövirran vaikutuksesta keskushermostoon ovat vuosilta 43–48 jälkeen ajanlaskun alun, jolloin Scribonius Largus havainnoi pään alueelle sähköankeriaan avulla annettujen sähköiskujen johtavan päänsäryn lievittymiseen (1). Vuonna 1804, Giovanni Aldini pyrki hoitamaan melankolisia oireita aivoihin johdetun virran avulla (1). Seuraavan vuosisadan aikana myös lukuisat muut henkilöt tutkivat sähkövirran vaikutusta keskushermostoon ja käyttäytymiseen. Myöhemmin, 1930-luvulla heikkoon sähkövirtaan perustuvien aivojen stimulaatiomenetelmien tutkimus jäi kuitenkin syrjään aivojen sähköhoidon käyttöön ottamisen myötä. 1960-luvulla suoritettiin jälleen uusia kliinisiä tutkimuksia tasavirralla muun muassa masennuksesta (2, 3) ja skitsofreniasta (4) kärsivien potilaiden hoidossa, mutta metodin käyttö laantui jälleen vä-

hitellen 1970-luvulta alkaen, mahdollisesti tehokkaampien lääkehoitojen kehityksen myötä.

Nykymuotoisten heikkoon sähkövirtaan perustuvien aivojen stimulaatiomenetelmien tutkimuksen voidaan sanoa alkaneen 2000-luvun vaihteessa Priorin, Pauluksen ja Nitschen tutkimuksen myötä (5). He onnistuivat valottamaan näiden stimulaatiomenetelmien perusmekanismeja neurofysiologisten mittausten avulla.

Keskushermostovaikutusten mittaaminen

Näkemyks heikkoon sähkövirtaan perustuvien aivojen stimulaatiomenetelmien vaikutusmekanismeista perustuu pääosin TMS:n avulla tuotettujen motoristen herätevasteiden ja solutason mittauksiin (6). TMS:n avulla tuotettujen motoristen herätevasteiden mittaamisen hyödyllisyyttä osana heikkoon sähkövirtaan perustuvien stimulaatiomenetelmien perustutkimusta rajoittaa se, että menetelmä kuvaa ainoastaan liikeaivokuoren vasteita, eivätkä tulokset välttämättä ole yleistettävissä esimerkiksi aivojen sähköisen stimulaation behavioraalsiin vasteisiin. Lisäksi myöhemmät tutkimukset ovat osoittaneet, ettei sähkövirran nettovaikutus ole useinkaan helposti ennustettavissa. Esimerkiksi aivojen tasavirtastimulaation vaikutus voi olla stimulaation kestosta riippuen jopa päinvastainen (6). Liikeaivokuoren herätevasteiden mittaamisen ohella aivojen sähköisten stimulaatiomenetelmien keskushermostovaikutuksia on selvitetty aivosähkökäyrämittausten avulla (7). Verenkierron ja metabolisten vasteiden mittaamiseen on käytetty aivojen toiminnallisen magneettikuvauksen (fMK) veren happitasosta riippuvaista (BOLD) kontrastikvantamista, jonka avulla on osoitettu, että aivojen tasavirtastimulaatio voi esimerkiksi moduloida aivojen lepotilan konnektiviteettia (8). Lisäksi tutkimuksissa on hyödynnetty lähi-infrapunaspektroskopiaa (NIRS) (9). Mittaus- ja kuvantamistulosten tulkinnassa on kuitenkin olennaista muistaa, että heikkoon sähkövirtaan perustuvien aivojen stimulaatiomenetelmien vaikutuksen ilmeneminen riippuu useista tekijöistä, kuten elektrodien asettelusta tai käytetystä virranvoimakkuudesta.



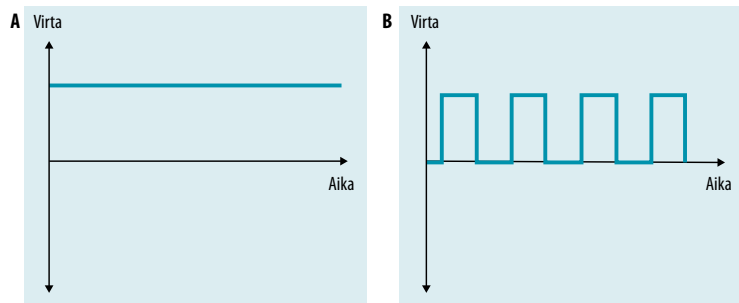
KUVA 1. Aivojen sähköisessä stimulaatiossa elektrodit kiinnitetään päänahalle useimmiten elastisilla hihnoilla.

Stimulaatiomenetelmät

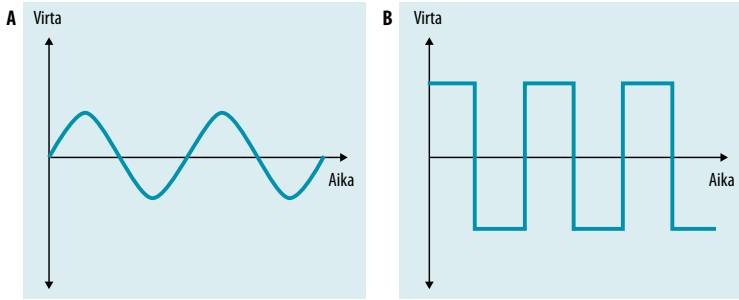
Aivojen tasavirtastimulaatio (KUVA 1) on heikkoon sähkövirtaan perustuvista aivojen stimulaatiomenetelmistä yksinkertaisin, vanhin ja eniten käytetty. Menetelmä hyödyntää nimensä mukaisesti tasavirtaa (KUVA 2).

Siinä missä TMS saa hermosolussa aikaan aktiopotentialin laukeamisen, muokkaavat heikkoon sähkövirtaan perustuvat aivojen stimulaatiomenetelmät hermosolujen kalvopotentiaalia laukaisematta aktiopotentialia. Nykyteorian mukaan virta laskee positiivisen navan elektrodin (anodi) alla aivokuoren hermosolujen laukeamiskynnystä ja negatiivisen navan elektrodin (katodi) alla nostaa sitä ja vaikuttaa näin laajojen aivokuoren alueiden herkkyyteen reagoida saapuvaan informaatioon (6). On myös ehdotettu, että virta vaikuttaa aivojen gliasolujen toimintaan (10). Tyypillisimmin kliinisissä tutkimuksissa käytetään 20 minuutin mittaisia stimulaatiojaksoja ja 1–2 milliampeerin (mA) virtaa (vrt. 800–900 mA aivojen sähköhoidossa). Virrantiheyttä (mA/cm^2) voidaan hallita käytettävien elektrodien kokoa muuttamalla. Tällaisten stimulaatiojaksoiden on

KUVA 2. Aivojen tasavirtastimulaatio. **A)** klassinen tasavirtastimulaatio, **B)** pulsoiva tasavirtastimulaatio.



KUVA 3. Aivojen vaihtovirtastimulaatio. **A)** sinusoidaalinen vaihtovirtastimulaatio, **B)** suorakulmainen vaihtovirtastimulaatio.



motoristen herätevastemittausten perusteella todettu johtavan noin 1–2 tuntia kestäviin jälkivaikutuksiin (6). Lisäksi on esitetty spekulatioita aivojen muovautuvuuden tilapäisestä lisääntymisestä stimulaation yhteydessä, mikä voisi mahdollistaa myös pidempiaikaisten muutosten aikaansaamisen. Tällaisia muutoksia onkin havaittu esimerkiksi neuropaattisen kivun hiirimalleissa (11).

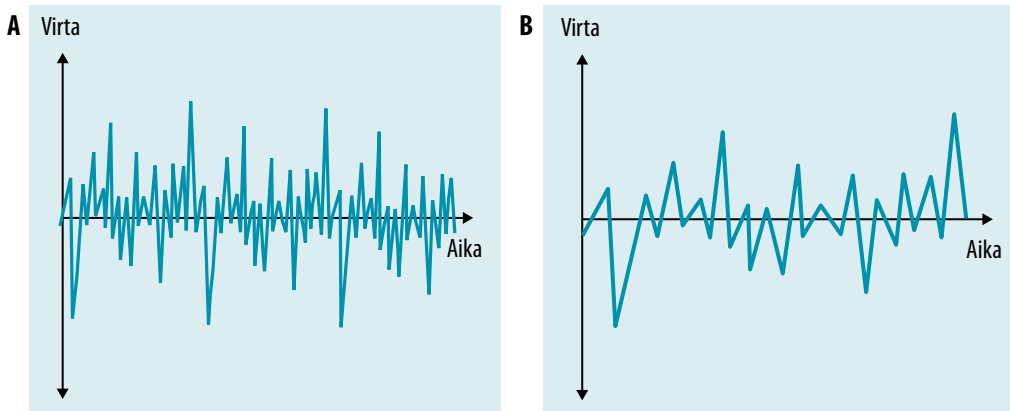
Klassisen kaksielektrodisen tasavirtastimulaation pohjalta on kehitetty myös stimulaation tarkkuutta lisäävä (high definition, HD) menetelmä, HD-tDCS. Menetelmän avulla on pyritty vähentämään virran leviämistä elektrodin alapuolisen alueen ulkopuolelle käyttämällä viiden elektrodin yhdistelmää, jossa yksi anodi on ympäröity neljällä katodilla. Mallintamistutkimusten perusteella näin syötetty virta keskittyy, mikä mahdollistaa tarkemmin määriteltyjen alueiden stimulaation (12).

Aivojen vaihtovirtastimulaatioissa virran suunta vaihtelee asetetulla taajuudella, jolloin kumpikin elektrodi on vuorollaan anodi tai katodi (KUVA 3). Polariteetiltaan vaihtuvan virran avulla voidaan tahdistaa aivokuoren sisäsyntyistä sähköistä aktiviteettia: koehenkilön yksilöllisellä alfa-aivosähkökäyrätaajuudella vaihteleva virta lisää tämän aivosähkökäyrätaajuuden vahvuutta, mikä on havaittavissa myös

30 minuuttia stimulaation jälkeen (13). Aivojen vaihtovirtastimulaatiota on hyödynnetty esimerkiksi spesifisten aivosähkökäyrärytmien ja kognitiivisten sekä motoristen toimintojen yhteyksien selvittämiseen (13).

Aivojen kohinavirtastimulaatioissa sekä virran suunta että voimakkuus vaihtuvat stimulaation aikana satunnaisesti, asetettujen rajojen sisällä, tuottaen ”kohinavirtaa” (KUVA 4). Virran taajuus vaihtelee matalataajuisessa stimulaatioissa tyypillisesti välillä 0,1–100 Hz ja korkeataajuisessa välillä 101–640 Hz. Kohinavirtastimulaation avulla on pyritty välttämään hermoston adaptaatiota tasaiseen virtaan. Motoristen herätevastemittausten perusteella on arvioitu, että korkeataajuisen kohinavirran vaikutus on luonteeltaan eksitatorinen (14). Ei kuitenkaan tiedetä, vastaako aivojen kohinavirtastimulaatio muilta osin anodaalista aivojen tasavirtastimulaatiota.

Muut aivojen sähköiset stimulaatiomenetelmät. Viimeisten vuosien aikana on tuotu markkinoille myös uusia heikkoon sähkövirtaan perustuvia menetelmiä, jotka tähtäävät aivojen ei-kajoavaan stimulaatioon. Esimerkki tällaisesta menetelmästä on trigeminushermostimulaatio, jonka osalta ensimmäiset kliiniset kokeet on tehty vasta hiljattain (15). Teknisesti menetelmä on hyvin erilainen kuin



KUVA 4. Aivojen kohinavirtastimulaatio. **A)** korkeataajuuksinen kohinavirtastimulaatio, **B)** matalataajuuksinen kohinavirtastimulaatio.

muut edellä kuvatut menetelmät, ja käytetty laite vastaa lähinnä perifeeristen hermojen stimulaattoreita. Trigemini-stimulaattorin elektrodit asetetaan ihon pinnalle, jonkin trigeminihaarun kuten supraorbitaalisen hermon alueelle. Stimulaatiossa käytetään tyypillisesti 120 hertsin taajuisia virtapulsaatioita. Stimulaation on ehdotettu vaikuttavan limbiseen järjestelmään aivorungon kautta ”bottom-up”-mekanismilla (16). Jotkin alustavat tutkimukset ovat viitanneet siihen, että menetelmällä saattaisi olla käyttöä epilepsian ja masennuksen hoidossa (16). Ajatus aivohermostimulaation edullisista vaikutuksista ei ole kuitenkaan uusi, sillä vagushermon kajoavaa stimulaatiota on jo aiemmin käytetty samoihin käyttöaiheisiin (17). Myös vagushermon ei-kajoavan stimulaation on ehdotettu olevan soveltuva hoitomenetelmä sekä masennuksen että epilepsian hoidossa (16).

Stimulaatiomenetelmien sovellusalueet

Tutkimukset terveillä vapaaehtoisilla. Heikkoon sähkövirtaan perustuvien aivojen stimulaatiomenetelmien on katsottu olevan hyviä työkaluja eri aivoalueiden ja erilaisten kognitiivisten prosessien välisten yhteyksien selvittämiseen. Dorsolateraalille prefrontaalikorteksille (DLPFC) suunnatun aivojen tasavirtastimulaation avulla on onnistuttu parantamaan terveiden koehenkilöiden työmuistia tilapäisesti ja tehostamaan myös erilaisten

motoristen tehtävien oppimista (18). Lisäksi harjoitteluun yhdistetyn, DLPFC:lle suunnatun aivojen kohinavirtastimulaation on todettu nopeuttavan merkittävästi aritmeettisten tehtävien oppimista (19). Saman tutkimuksen seurantaosiossa todettujen vaikutusten havaittiin olevan mitattavissa vielä kuusi kuukautta stimulaatio- ja harjoittelujakson jälkeen (19). Oikealle etu-aivokuorelle suunnatun, katodaalisen tasavirtastimulaation on todettu lisäävän koehenkilöiden kykyä säädellä tunnekokemuksiaan (20). On saatu myös viitteitä siitä, että aivojen tasavirtastimulaatio ei vaikuta ainoastaan aivokuoren toimintaan vaan moduloi ainakin epäsuorasti myös syvempien aivoalueiden, kuten palkkiojärjestelmään kuuluvan ventraalisen tegmentumin aktiivisuutta (21).

Vaikka erityisesti aivojen tasavirtastimulaatiota on käytetty parantamaan erilaisia kognitiivisia suorituksia, näyttää siltä, että suorituksen tehostaminen jonkin tietyn älyllisen suorituskyvyn osa-alueen kohdalla saattaa johtaa suorituskyvyn heikkenemiseen muissa älyllistä suoriutumista vaativissa tehtävissä. DLPFC:lle suunnattu stimulaatio voi esimerkiksi hidastaa symbolien oppimisnopeutta mutta nopeuttaa opitun sisällön hyödyntämistä Stroopin testissä (22).

Tutkimukset psykiatrisilla potilailla. Masennus on tutkituin heikkoon sähkövirtaan perustuvien aivojen stimulaatiomenetelmien psykiatrinen käyttöaihe. Useimmin käytetyssä tasavirtastimulaation elektrodiasettelussa anodi

on sijoitettu vasemman DLPFC:n alueelle ja katodi oikean DLPFC:n tai oikean silmän yläpuoliselle alueelle. Elektrodiasettelu perustuu aiempiin TMS-tutkimuksiin, joissa on pyritty kiihdyttämään vasemman etuaivokuoren toimintaa tai hillitsemään oikean vastaavaa.

Tuoreen meta-analyysin mukaan aivojen tasavirtastimulaation efektiivisyys (effect size) masennuksen hoidossa on 0,30 eli hieman pienempi kuin masennuslääkehoidolle raportoitu (23, 24). Satunnaistetussa, kontrolloidussa 120 potilaan tutkimuksessa puolestaan havaittiin, että aivojen tasavirtastimulaatio oli teholtaan sertraliinin veroinen ja että yhdistetty sertraliini-tasavirtastimulaatiohoito oli tehokkaampi kuin kumpikaan hoitomuoto yksin annettuna (25).

Aivojen tasavirtastimulaation tehoa skitsofrenian hoidossa on tutkittu vähemmän. Tämän hetkinen tieto perustuu useisiin pieniin tutkimuksiin, joista monet eivät ole olleet sokkoutettuja. Monet näistä tutkimuksista ovat raportoineet mahdollista hyötyä sekä positiivisten että negatiivisten oireiden hoidossa (26). Käytetyimmässä elektrodiasettelussa anodi on asetettu vasemman DLPFC:n ja katodi vasemman temporoparietaalialueen ylle. Positiivisia tuloksia on saatu myös aivojen tasavirtastimulaation vaikutuksesta skitsofreniapotilaiden kognitioon (27).

Tutkimukset neurologisilla potilaila. Havainnot siitä, että stimulaation avulla on pystytty tehostamaan motorista oppimista terveillä koehenkilöillä, ovat johtaneet useisiin kliinisiin tutkimuksiin AVH-kuntoutujilla. Tutkimusta on tehty eniten potilaiden motorisista oireista, kuten raajojen halvauksista (28). Useimmiten näillä potilailla leesion vastakkaisella aivoalueella voidaan havaita hyperaktiivisuutta, jota on pyritty hillitsemään lateralisoivalla tasavirtastimulaatiolla (28). Myös muita AVH-potilaiden oireita, kuten dysfagiaa ja afasiaa, on tutkittu mahdollisina hoidon kohteina (29).

Koska aivojen tasavirtastimulaation on terveillä tehdyissä tutkimuksissa havaittu parantavan muistitoimintoja (18), on aivojen sähköisiä stimulaatiomenetelmiä tutkittu useissa kliinisissä tutkimuksissa lievistä kognitiivisista heikentymästä ja muistisairauksista kärsivillä potilailla. Satunnaistetuissa, kaksoissokkoutetuissa tutkimuksissa tasavirtastimulaation on yhden hoitokerran jälkeen havaittu esimerkiksi tehostavan Alzheimer-potilaiden visuaalista muistia ja kykyä tunnistaa sanoja (30). Viiden stimulaatiokesityksen sarjan todettiin parantavan potilaiden visuaalista muistia siten, että vaikutus oli mitattavissa vielä neljän viikon kuluttua.

Tasavirtastimulaatiota on tutkittu myös kroonisesta kivusta kärsivillä potilailla. Alustavia positiivisia tuloksia on saatu muun muassa diabeettisen neuroopaattisen kivun ja fibromyalgian hoidossa (31, 32). Motoriselle aivokuorelle kohdennetun aivojen tasavirtastimulaation on havaittu myös aktivoivan keskushermoston omaa opioidijärjestelmää vasemmalla etuaivokuorella (33).

Stimulaatiomenetelmien tutkimus ja soveltaminen

Sokkouttaminen. Useat tekijät ovat hankaloittaneet käsiteltyjen stimulaatiomenetelmien tutkimusta. Onnistuneen tutkimuksen kannalta on oleellista, että se on asianmukaisesti sokkouttavissa. Vaikka menetelmät eivät aiheuta kipua, liittyy esimerkiksi aivojen tasavirtastimulaation aloitukseen selkeitä tuntemuksia elektrodien alla. Tästä syystä sokkoutuksen onnistumiseksi lumentimulaationa onkin käytetty lyhyttä, usein noin 15–30 sekuntia kestävästä stimulaatiosta, jonka jälkeen virta katkaistaan. Tämä sokkoutusmenetelmä on riittävän hyvä sekä koehenkilöillä, jotka eivät aiemmin ole saaneet stimulaatiota, että kokeneilla koehenkilöillä käytettäessä 1 milliampeerin virtaa (34). Suuremmilla virran määrillä kokeneiden koehenkilöiden ja tutkijoiden sokkouttaminen on haastavaa (35). Sokkoutuksen onnistumisen kontrollointi kyselylomakkeen on tärkeää tulosten luotettavuuden kannalta, sillä stimulaatioon liittyy tyypillisesti vahva lumevaikutus.

Virran leviämisen hallitseminen on vaikeaa. Pehmytkudoksen ja aivo-selkäydinnes-teen hyvän sähkönjohtokyvyn vuoksi virta leviää usein laajalle alueelle, ja kallon resistanssin vuoksi vain osa virrasta saavuttaa aivokuoren. Ongelman hallitsemiseksi on kehitetty aikaisemmin tässä artikkelissa kuvattu HD-tDCS-menetelmä, jossa anodi ympäröidään neljällä

katodilla virran leviämisen rajoittamiseksi. On olemassa myös useita tietokonesovelluksia, joilla virran kulkua aivoissa voidaan mallintaa. Osa ohjelmista ei ota huomioon yksilöllistä pään alueen anatomista vaihtelua. Mallintamista voidaan kuitenkin tehdä myös yksilöllistetyksi käyttäen apuna pään magneettikuvausta.

Stimulaation vaikutusta moduloivat tekijät. Useiden lääkkeiden on todettu muokkaavan virran vaikutusta. Natriumkanavan estäjä karbamatsepsiiniin ja flunaritsiiniin on todettu estävän tasavirtastimulaation jälkivaikutukset kokonaan, kun taas d-sykloseriiniin ja amfetamiiniin on todettu pidentävän eksitatorisen jälkivaikutuksen jopa 20 kertaiseksi (6). Sertraliiniin on puolestaan havaittu muuttavan katoaalisen inhibition eksitatoriseksi ja pidentävän jälkivaikutuksia 24 tunnin mittaisiksi (6). Myös monien yksilöön liittyvien tekijöiden, kuten yksilöllisen anatomian, iän ja perimän on todettu moduloivan vaikutusta (36). Tästä syystä riittävän homogeenisen koehenkilöjoukon kokoaminen on vaikeaa.

Tee se itse -yhteisö. Menetelmien kiinnostavuuden lisääntymiseen liittyy myös erikoinen yhteisöllinen ongelma: median sävyllään innokas uutisointi menetelmien käyttömahdollisuuksista, sekä tarvittavan laitteiston edullisuus ja tekninen yksinkertaisuus ovat johtaneet maallikoiden yrityksiin rakentaa itselleen stimulaattoreita. Tee se itse yhteisössä stimulaatiolaitteita on pyritty käyttämään esimerkiksi psyykkisen oireilun itselääkintään tai kognitiivisen kapasiteetin kohentamiseen. Itse rakennetut laitteet voivat kuitenkin olla vaarallisia ja johtaa esimerkiksi palovammoihin. Tutkimustiedon tuottaminen ja asiallinen tuloksista tiedottaminen ovat tärkeitä epärealististen odotusten hillitsemiseksi ja aivojen sähköisten stimulaatiomenetelmien mahdollisesti vahingollisen käytön ehkäisemiseksi.

Lopuksi

Nykymuotoiset heikkoon sähkövirtaan perustuvat aivojen stimulaatiomenetelmät ovat melko tuoreita innovaatioita ja uusi tutkimusala. Vaikka kliinisten stimulaatiotutkimusten määrä on lisääntynyt viime vuosina kiihtyväl-

Ydinasiat

- ▶ Aivojen sähköisiin stimulaatiomenetelmiin kuuluvat aivojen tasavirta-, vaihtovirta- ja kohinavirtastimulaatio.
- ▶ Stimulaatiomenetelmät muokkaavat hermosolujen kalvopotentiaalia laukaisematta aktiopotentiaalia.
- ▶ Terveillä koehenkilöillä aivojen sähköisiä stimulaatiomenetelmiä on käytetty esimerkiksi muistitoimintojen ja aritmeettisten taitojen tehostamiseen.
- ▶ Potilasaineistoissa aivojen sähköisiä stimulaatiomenetelmiä on käytetty masennuksen hoidossa ja AVH:n kuntoutuksessa.

lä vauhdilla, eivät tutkimustulokset ole tähän mennessä johtaneet virallisiin kliinisiin käyttöaiheisiin. Keskeisinä ongelmina ovat edelleen esimerkiksi laadukkaiden kaksoissokkoutettujen tutkimusten vähäisyys sekä vaikeus verrata keskenään tutkimuksia, jotka ovat käyttäneet toisistaan poikkeavia stimulaatioparametreja ja tulosmuuttajia. Myös julkaisuharhan rooli on herättänyt huolta alan tutkijoiden keskuudessa. Jotta menetelmien mahdollinen sija kliinisen hoidon piirissä selkiytyisi, tarvitaan lisää perustutkimusta aivojen sähköisten stimulaatiomenetelmien vaikutusmekanismeista. Yhtälailla tarvitaan myös laadukkaita kliinisiä tutkimuksia, joiden avulla sähköisten stimulaatiomenetelmien optimointi erilaisten tautitilojen ja potilaiden hoitoon mahdollistuu. Koska monia näillä menetelmillä hoidettavia sairaustiloja – erityisesti psykiatrisia – luonnehtii merkittävä heterogeenisuus, tulisi tulevissa tutkimuksissa kiinnittää huomiota erityisesti siihen, millaiset yksilölliset tekijät ovat mahdollisesti yhteydessä hyvään hoitovasteeseen. ■

TUUKKA KOTILAINEN, LK, tohtorikoulutettava

Kliinisen lääketieteen yksikkö, psykiatrian oppiaine
Itä-Suomen yliopisto, Kuopio

SOILI M. LEHTO, LT, dosentti, erikoislääkäri

Kliinisen lääketieteen yksikkö, psykiatrian oppiaine
Itä-Suomen yliopisto, Kuopio
Psykiatrian klinikka, Kuopion yliopistollinen sairaala

SIDONNAISUUDET

Kirjoittajilla ei ole sidonnaisuuksia

KIRJALLISUUTTA

1. Priori A. Brain polarization in humans: a reappraisal of an old tool for prolonged non-invasive modulation of brain excitability. *Clin Neurophysiol* 2003;114:589–95.
2. Redfearn JW, Lippold OC, Costain R. A preliminary account of the clinical effects of polarizing the brain in certain psychiatric disorders. *Br J Psychiatry* 1964;110:773–85.
3. Costain R, Redfearn JW, Lippold OC. A controlled trial of the therapeutic effect of polarization of the brain in depressive illness. *Br J Psychiatry* 1964;110:786–99.
4. Herjanic M, Moss-Herjanic B. Clinical report on a new therapeutic technique: polarization. *Can Psychiatr Assoc J* 1967;12:423–4.
5. Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol* 2000;527:633–9.
6. Paulus W. Transcranial electrical stimulation (tES - tDCS; tRNS, tACS) methods. *Neuropsychol Rehabil* 2011;21:602–17.
7. Amatachaya A, Jensen MP, Patjanasoon-torn N, ym. The short-term effects of transcranial direct current stimulation on electroencephalography in children with autism: a randomized crossover controlled trial. *Behav Neurol* 2015;2015:928631.
8. Keeser D, Meindl T, Bor J, ym. Prefrontal transcranial direct current stimulation changes connectivity of resting-state networks during fMRI. *J Neurosci* 2011;31:15284–93.
9. Khan B, Hodics T, Hervev N, Kondraske G, Stowe AM, Alexandrakis G. Functional near-infrared spectroscopy maps cortical plasticity underlying altered motor performance induced by transcranial direct current stimulation. *J Biomed Opt* 2013;18:116003.
10. Ruohonen J, Karhu J. tDCS possibly stimulates glial cells. *Clin Neurophysiol* 2012;123:2006–9.
11. Filho PR, Vercelino R, Cioato SG, ym. Transcranial direct current stimulation (tDCS) reverts behavioral alterations and brainstem BDNF level increase induced by neuropathic pain model: long-lasting effect. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2016;64:44–51.
12. Villamar MF, Volz MS, Bikson M, Datta A, Dasilva AF, Fregni F. Technique and considerations in the use of 4x1 ring high-definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS). *J Vis Exp* 2013:e50309.
13. Herrmann CS, Rach S, Neuling T, Strü-ber D. Transcranial alternating current stimulation: a review of the underlying mechanisms and modulation of cognitive processes. *Front Hum Neurosci* 2013;7:279.
14. Chaieb L, Antal A, Paulus W. Transcranial random noise stimulation-induced plasticity is NMDA-receptor independent but sodium-channel blocker and benzodiazepines sensitive. *Front Neurosci* 2015;9:125.
15. Pop J, Murray D, Markovic D, DeGiorgio CM. Acute and long-term safety of external trigeminal nerve stimulation for drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav* 2011;22:574–6.
16. Shiozawa P, Silva ME, Carvalho TC, ym. Transcutaneous vagus and trigeminal nerve stimulation for neuropsychiatric disorders: a systematic review. *Arq Neuropsiquiatr* 2014;72:542–7.
17. Vonck K, Raedt R, Naulaerts J, ym. Vagus nerve stimulation...25 years later! What do we know about the effects on cognition? *Neurosci Biobehav Rev* 2014;45:63–71.
18. Coffman BA, Clark VP, Parasuraman R. Battery powered thought: enhancement of attention, learning, and memory in healthy adults using transcranial direct current stimulation. *Neuroimage* 2014;85(Pt 3):895–908.
19. Snowball A, Tachtsidis I, Popescu T, ym. Long-term enhancement of brain function and cognition using cognitive training and brain stimulation. *Curr Biol* 2013;23:987–92.
20. Feeser M, Prehn K, Kazzar P, Mungee A, Bajbouj M. Transcranial direct current stimulation enhances cognitive control during emotion regulation. *Brain Stimul* 2014;7:105–12.
21. Chib VS, Yun K, Takahashi H, Shimojo S. Noninvasive remote activation of the ventral midbrain by transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex. *Transl Psychiatry* 2013;3:e268.
22. Iuculano T, Cohen Kadosh R. The mental cost of cognitive enhancement. *J Neurosci* 2013;33:4482–6.
23. Meron D, Hedger N, Garner M, Baldwin DS. Transcranial direct current stimulation (tDCS) in the treatment of depression: systematic review and meta-analysis of efficacy and tolerability. *Neurosci Biobehav Rev* 2015;57:46–62.
24. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med* 2008;358:252–60.
25. Brunoni AR, Valiengo L, Baccaro A, ym. The sertraline vs. electrical current therapy for treating depression clinical study: results from a factorial, randomized, controlled trial. *JAMA Psychiatry* 2013;70:383–91.
26. Mondino M, Brunelin J, Palm U, Brunoni AR, Poulet E, Fecteau S. Transcranial direct current stimulation for the treatment of refractory symptoms of schizophrenia. Current evidence and future directions. *Curr Pharm Des* 2015;21:3373–83.
27. Smith RC, Boules S, Mattiuz S, ym. Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on cognition, symptoms, and smoking in schizophrenia: a randomized controlled study. *Schizophr Res* 2015;168:260–6.
28. Wessel MJ, Zimerman M, Hummel FC. Non-invasive brain stimulation: an interventional tool for enhancing behavioral training after stroke. *Front Hum Neurosci* 2015;9:265.
29. Feng WW, Bowden MG, Kautz S. Review of transcranial direct current stimulation in poststroke recovery. *Top Stroke Rehabil* 2013;20:68–77.
30. Kuo MF, Paulus W, Nitsche MA. Therapeutic effects of non-invasive brain stimulation with direct currents (tDCS) in neuropsychiatric diseases. *Neuroimage* 2014;85(Pt 3):948–60.
31. Kim YJ, Ku J, Kim HJ, ym. Randomized, sham controlled trial of transcranial direct current stimulation for painful diabetic polyneuropathy. *Ann Rehabil Med* 2013;37:766–76.
32. Fagerlund AJ, Hansen OA, Aslaksen PM. Transcranial direct current stimulation as a treatment for patients with fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Pain* 2015;156:62–71.
33. DosSantos MF, Martikainen IK, Nascimento TD, ym. Building up analgesia in humans via the endogenous μ -opioid system by combining placebo and active tDCS: a preliminary report. *PLoS One* 2014;9:e102350.
34. Ambrus GG, Al-Moyed H, Chaieb L, Sarp L, Antal A, Paulus W. The fade-in – short stimulation – fade out approach to sham tDCS – reliable at 1 mA for naïve and experienced subjects, but not investigators. *Brain Stimul* 2012;5:499–504.
35. O’Connell NE, Cossar J, Marston L, ym. Rethinking clinical trials of transcranial direct current stimulation: participant and assessor blinding is inadequate at intensities of 2mA. *PLoS One* 2012;7:e47514.
36. Li LM, Uehara K, Hanakawa T. The contribution of interindividual factors to variability of response in transcranial direct current stimulation studies. *Front Cell Neurosci* 2015;9:181.

SUMMARY

Methods of brain stimulation based on weak electric current – future tool for the clinician?

Methods of brain stimulation based on a weak electric current are non-invasive neuromodulation techniques. They include transcranial direct current, alternating current and random noise stimulation. These methods modify the membrane potential of neurons without triggering the action potential, and have been successfully utilized to influence cognition and regulation of emotions in healthy experimental subjects. In clinical studies, indications of the efficacy of these techniques have been obtained in the treatment of depression, schizophrenia, memory disorders and pain as well as in stroke rehabilitation. It is hoped that these techniques will become established as part of the care and rehabilitation of psychiatric and neurologic patients in the future.