

18º Congresso Nacional de Iniciação Científica

TÍTULO: FEITOS DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE DIRETA NA FUNCIONALIDADE EM PACIENTES COM CERVICALGIA CRÔNICA: ENSAIO PLACEBO-CONTROLADO ALEATORIZADO

CATEGORIA: EM ANDAMENTO

ÁREA: CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E SAÚDE

SUBÁREA: Fisioterapia

INSTITUIÇÃO(ÕES): UNIVERSIDADE PAULISTA - UNIP

AUTOR(ES): EVENOSK ROSA DE OLIVEIRA

ORIENTADOR(ES): JULIANA BARBOSA CORRÊA

UNIVERSIDADE PAULISTA

EVENOSK ROSA DE OLIVEIRA

**FEITOS DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE DIRETA NA
FUNCIONALIDADE EM PACIENTES COM CERVICALGIA CRÔNICA: ENSAIO
PLACEBO-CONTROLADO ALEATORIZADO.**

SÃO PAULO

2018

EVENOSK ROSA DE OLIVEIRA

**FEITOS DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE DIRETA NA
FUNCIONALIDADE EM PACIENTES COM CERVICALGIA CRÔNICA: ENSAIO
PLACEBO-CONTROLADO ALEATORIZADO.**

Proposta de Projeto de pesquisa para o
Programa Institucional de Iniciação Científica e
Tecnologia da Universidade Paulista - UNIP

Orientadora: Prof^ª M.^a Juliana Barbosa Corrêa

SÃO PAULO

2018

RESUMO

A cervicalgia é uma das queixas mais relatadas quando o assunto em foco é dor na coluna, dor cervical é apontada como uma das maiores queixas física mundial relacionada à incapacidade, mostrando grande impacto pessoal e socioeconômico podendo causar prejuízos ou restringir na vida cotidiana. O objetivo do estudo é avaliar os efeitos da Estimulação Transcraniana por Corrente Direta (ETCD) na funcionalidade em pacientes com cervicalgia crônica. A ETCD consiste na aplicação de corrente elétrica contínua, gerada pela colocação de dois eletrodos em regiões diferentes do escalpo, é uma técnica amplamente estudada em diversos centros ao redor do mundo, e tem se mostrado segura e com efeitos colaterais mínimos quando utilizados protocolos de segurança de parâmetros de estimulação. A avaliação será feita utilizando testes como o de Alcance Funcional que traz consigo a finalidade de identificar as alterações dinâmicas do controle postural, de uma forma simples e de baixo custo, e usando os métodos dos testes Neurodinâmicos que são para a avaliação do envolvimento neural dos membros superiores, através da aplicação de estresse sobre as estruturas neurológicas, originadas de C5 a T1. O presente estudo trata-se de um ensaio placebo-controlado aleatorizado com avaliador e paciente cegos de dois braços, onde serão incluídos no estudo indivíduos com cervicalgia crônica em acompanhamento na Clínica de Fisioterapia da Universidade Paulista e também através da divulgação em meios de comunicação, que apresentarem quadro de dor cervical não específica há pelo menos 3 meses e obtiverem nível mínimo do dor 3 na escala verbal numérica da dor.

Palavras-chaves: Eletroestimulação, Cervicalgia, dor.

ABSTRACT

Cervicalgia is one of the most reported complaints when the subject in focus is spine pain, cervical pain is pointed out as one of the world's largest physical complaints related to disability, showing great personal and socioeconomic impact that can cause harm or restrict in everyday life. The aim of the study is to evaluate the effects of Transcranial Direct Current Stimulation (DTE) on functionality in patients with chronic neck pain. The DTE consists of the application of continuous electric current, generated by the placement of two electrodes in different regions of the scalp, a technique widely studied in several centers around the world, and has shown to be safe and with minimal side effects when used safety protocols of pacing parameters. The evaluation will be done using tests such as the Functional Range that brings with it the purpose of identifying the dynamic changes of the postural control, in a simple and low cost way, and using the methods of the Neurodynamic tests that are for the evaluation of the neural involvement of the superior limbs, through the application of stress on the neurological structures, originating from C5 to T1. The present study is a randomized placebo-controlled trial with two-arm blind evaluator and patient, in which individuals with chronic neck pain in follow-up at the Physiotherapy Clinic of the Paulista University will be included in the study, as well as through the media, who presented with non-specific cervical pain for at least 3 months and had minimal pain level 3 on the numerical verbal scale of pain.

Key-words: Electrostimulation, Cervicalgia, pain.

LISTA DE SIGLAS E SÍMBOLOS

% - Porcentagem

ETCD - Estimulação Transcraniana por Corrente Direta

EVA - Escala Visual Analógica

M1 - Motor Primário

NMDA - N-metil D-Aspartato

fMRI - Ressonância Magnética Funcional

VNA - Verbal Analógico

MCD - Modulação Condicionada da Dor

PPT - Pressure Pain Threshold

ICC - Coeficientes de Correlação Intraclasse

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	6
3. OBJETIVOS	10
4. MÉTODOS	11
4.1. Tipo de estudo.....	11
4.3. Casuística.....	11
4.4. Randomização.....	12
4.5. Intervenção.....	12
5. INSTRUMENTOS DE MEDIDA	13
5.1. Escala visual analógica (EVA).....	13
5.2. Teste de alcance funcional.....	13
5.3. Testes Neurodinâmicos.....	13
6. ANÁLISE ESTATÍSTICA	14
7. CÁLCULO DO TAMANHO AMOSTRAL	15
8. REFERÊNCIAS	16

1. INTRODUÇÃO

A cervicália é caracterizada por dor entre a linha nucal superior até a espinha da escápula, sendo severamente incapacitante, apresentando grande impacto pessoal e socioeconômico e pode leva à diminuição da qualidade de vida e absenteísmo no trabalho; o quadro pode se irradiar para o membro superior, caracterizando uma cervicobraquialgia¹. A dor cervical é considerada a quarta maior queixa física na população mundial relacionada à incapacidade e sua incidência estimada, em 1 ano variou entre 10,4% a 21,3%¹.

A dor cervical inclui distúrbios associados ao efeito chicote, dor de cabeça e síndrome cervical radicular². Uma revisão sistemática relatou taxas de recuperação de dor cervical variando de 16% a 99%³. Aproximadamente 50% das pessoas com cervicália continuam a experimentar algum grau de dor de 6 a 12 meses após uma lesão^{4,5}. O prognóstico da doença é importante no processo de tomada de decisão clínica. Quando o prognóstico para um paciente com cervicália é favorável, a intervenção pode ser limitada à educação da dor e orientações; no entanto, um paciente com mau prognóstico pode necessitar de uma profunda avaliação seguida por uma terapia específica³.

Comparados a indivíduos saudáveis, pacientes com dores crônicas tem uma resposta exagerada da dor à estimulação dos tecidos que se encontram distantes do sítio do primário dos sintomas^{21,22}, o que sugere aumento dos processos nociceptivos centrais. Impulsos aferentes nociceptivos prolongados podem levar a um aumento da excitabilidade de neurônios sensoriais centrais e mudanças na plasticidade, levando à hipersensibilidade, assim produzindo uma resposta exagerada da dor²⁶⁻²⁷. Existem evidências que demonstram aumento da sensibilização central em uma variedade de condições de dor crônica, incluindo a dor cervical crônica^{23,24,28}.

A aplicação de correntes elétricas com o objetivo de modificar as funções cerebrais é uma técnica antiga, descrita há mais de duzentos anos²⁶. Os primeiros estudos em modelos animais demonstraram que a estimulação de baixa intensidade com eletrodos intracerebrais ou epidurais, induz uma atividade cortical e alterações de excitabilidade que podem permanecer estáveis por longos períodos após a estimulação⁵. A permanência destes efeitos mostraram-se dependentes da síntese de proteínas e acompanhados de alterações intracelulares dos níveis de AMPc e cálcio.^{9,10,11} Também foi observado que a aplicação transcraniana de corrente elétrica

induz um fluxo de corrente intracerebral grande o suficiente para alterar a atividade neuronal e o comportamento de um indivíduo.

A estimulação transcraniana por corrente direta (ETCD) consiste na aplicação de corrente elétrica contínua, gerada pela colocação de dois eletrodos em regiões diferentes do escalpo. O efeito da estimulação depende de quatro variáveis principais: tipo de estimulação (anodal ou catodal), intensidade de corrente, posição dos eletrodos no escalpo e duração de estimulação. Dependendo das variáveis de estimulação, a ETCD pode modular áreas específicas do cérebro e seus efeitos podem durar além do tempo de estimulação.

Nas últimas décadas, os efeitos da ETCD foram reavaliados, confirmando os estudos iniciais e despertando novo interesse em pesquisadores. Mostrou-se segura e confiável na modulação da função cortical cerebral de humanos, induzindo mudanças focais e prolongadas, porém reversíveis, na excitabilidade cortical.^{21,22,23} A aplicação de uma sessão única ou múltipla de ETCD foi estudada para diversas condições médicas evidenciando melhora de processos cognitivos,^{7,13,15,24} efeitos benéficos na reabilitação de pacientes com acidentes encefalo-vasculares crônicos^{6,11} e se mostrou uma potencial ferramenta no tratamento da dor. Entretanto, o uso da ETCD no tratamento da incapacidade e funcionalidade é pouco explorado e pouco se entende quanto à base neurofisiológica deste procedimento.

A ETCD é uma técnica amplamente estudada em diversos centros ao redor do mundo, e tem se mostrado segura e com efeitos colaterais mínimos quando utilizados protocolos de segurança de parâmetros de estimulação.²⁵ De acordo com Agnew e McCreery (1987), a estimulação elétrica cerebral produziria eletroquimicamente produtos tóxicos ao cérebro e produtos da dissolução metálica dos eletrodos na interface eletrodo-tecidual que poderiam lesar o cérebro. Claramente, este fator não tem importância no caso da estimulação transcraniana devido a ausência de interface cérebro-eletrodo. A geração destes produtos são os únicos riscos da estimulação transcraniana em relação ao contato com a pele.¹ Se a ETCD é realizada com as esponjas dos eletrodos embebidas em soro fisiológico, as reações químicas na interface eletrodo-pele são amplamente minimizadas.

Ainda existem muitas dúvidas a respeito das densidades de corrente geradas na estimulação por ETCD, incluindo questionamentos se a magnitude da corrente é suficiente para atingir o córtex e para influenciar a atividade neural.^{3,17}; como as diferentes montagens de eletrodos influenciam nas correntes de estimulação^{22,23,26} e qual o papel das diferenças anatômicas resultantes de doenças neurológicas, como acidentes encefalo-vasculares, na distribuição das correntes.⁶ Mesmo com estudos comportamentais¹⁸ e de imagem²⁰ que mostram os efeitos cerebrais da ETCD, pouco foi feito para quantificar as densidades de

correntes durante a estimulação e compará-las a magnitude necessária para estimulação neural, ou analisar a influência de diferentes parâmetros de nas correntes estimulação.

Os mecanismos de ação da estimulação elétrica transcraniana ainda é um campo de pesquisa em expansão. Os poucos estudos da ETCD em dor são direcionados a estímulos no córtex motor primário (M1), e apesar de mostrar um efeito positivo, os reais motivos da melhora após estimulação não são completamente entendidos. Sabe-se que a ETCD atua na excitabilidade cortical modificando o potencial transmembrana de repouso, despolarizando-a e promovendo um efeito excitatório (ETCD anodal) ou hiperpolarizando-a resultando em efeito inibitório (estimulação catodal). Sugere-se que as modificações transitórias desencadeiem mudanças plásticas, dependentes de glutamato, devido a mudanças nas concentrações intracelulares de íons de cálcio. Estes efeitos são, teoricamente, dependentes de polarização, pois as estimulações anôda e catôda resultam, respectivamente, em facilitação ou inibição da transmissão sináptica. As consequências em longo prazo da estimulação parecem ser dependentes de modificações da neuroplasticidade relacionada a receptores NMDA.¹⁹

A cervicalgia tem se tornado o novo foco de estudo de aplicação da ETCD. No entanto, é pouco provável que os efeitos analgésicos observados sejam decorrentes apenas da estimulação direta desta área, mas sim, de regiões cerebrais estruturalmente conectadas a M1 e estimuladas secundariamente. A aplicação da ETCD sobre o córtex M1 tem um efeito local, mas também é capaz de promover mudanças metabólicas, detectáveis por até 50 minutos por PET scan, em regiões cerebrais distantes como o pólo frontal contralateral e o córtex motor sensorial.¹⁶ Alterações semelhantes foram observadas com o uso ressonância magnética funcional (fMRI), mostrando aumento do efeito BOLD em córtex parietal posterior contralateral e córtex motor suplementar ipsilateral após ETCD anôda de 1 mA em indivíduos normais.¹⁵

Estes efeitos espacialmente distantes parecem ter papel principal no efeito analgésico da ETCD. Em outro estudo de fMRI, a ETCD catodal em M1 provocou redução de 57% do fluxo sanguíneo na área motora suplementar durante a tarefa de oposição dos dedos, enquanto não foram observadas mudanças significativas nas áreas subjacentes ao local de estimulação no escalpo.⁴ Em outro estudo²⁷, os autores observaram que a estimulação catodal com 1.0 mA por sete minutos pode reduzir a discriminação tátil contralateral de estímulos vibratórios. Além disso, ETCD catodal de 1.0 mA por quinze minutos aplicada sobre o córtex sensorial primário, diminuiu a pontuação no escore numérico verbal analógico (VNA) para dor evocada por laser e aplicada no lado contralateral.

Fregni et al., estimulou com ETCD anodal, de 2.0 mA sobre M1 por vinte minutos, um grupo homogêneo de pacientes com lesão de medula espinhal. Redução importante (>50%) da escala visual analógica (EVA) foi encontrada em 63% dos pacientes após a quinta sessão, principalmente em dor paroxística localizada em membros inferiores. Não foram observados efeitos após 2 semanas. Este foi o primeiro relato do uso de ETCD em distúrbio de dor predominantemente neuropática mostrando bom efeito analgésico (58%) e de curta duração.

Em fibromialgia, o mesmo grupo mostrou que cinco sessões consecutivas diárias de ETCD sobre M1, proporcionaram efeito analgésico na dor difusa relacionada a esta patologia, chegando a reduções de até 58% na pontuação da escala visual analógica.⁸ Apesar do crescente número de estudos em ETCD, estas pesquisas ficaram restritas a alguns tipos muito particulares de Síndromes Dolorosas, a quase totalidade dos estudos avaliou pacientes com dor neuropática após lesão medular e fibromialgia. Algumas síndromes dolorosas extremamente prevalentes na população geral como as dores por excesso de nocicepção nunca foram avaliados.

2. JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

São poucos estudos relacionando o uso da ETCD na melhora da incapacidade e funcionalidade em pacientes com cervicalgia crônica. Além disso, será de suma importância para enriquecimento da literatura.

3. OBJETIVOS

A finalidade do presente estudo é avaliar os efeitos da Estimulação Transcraniana por Corrente Direta (ETCD) na incapacidade e funcionalidade utilizando o teste de alcance funcional e os testes neurodinamicos em pacientes com cervicalgia crônica.

4. MÉTODOS

4.1. Tipo de estudo

Trata-se de um ensaio placebo-controlado aleatorizado com avaliador e paciente cegos de dois braços.

4.2. Considerações éticas

O estudo terá início após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Paulista (UNIP). Todos os participantes deverão concordar e assinar com os itens especificados no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

4.3. Casuística

Serão incluídos no estudo indivíduos com cervicalgia crônica em acompanhamento na Clínica de Fisioterapia da Universidade Paulista e também através da divulgação em meios de comunicação, que apresentarem quadro de dor cervical não específica há pelo menos 3 meses e obtiverem nível mínimo dor 3 na escala verbal numérica da dor. Serão incluídos pacientes com dor em região cervical, com idades entre 18 e 60 anos e de ambos os sexos. Serão excluídos pacientes portadores de doenças graves de coluna, tais como fraturas, tumores e doenças inflamatórias, como espondilite anquilosante; condições radiculares da coluna confirmadas por testes neurológicos (hérnia discal e espondilolistese com comprometimento neurológico, estenose de canal medular e outros); antecedentes de crises convulsivas ou epilepsia, antecedente de traumatismo craniano; doenças neurológicas; doença psiquiátrica prévia ou depressão; doenças cardiorrespiratórias graves; gravidez; infecção no local de aplicação da corrente; câncer; marca-passo cardíaco; lesões de pele no local de aplicação da corrente; alterações de sensibilidade e alergia na região de posicionamento dos eletrodos.

Os participantes serão avaliados por um terapeuta responsável pelas avaliações durante a pesquisa para verificação de enquadramento nos critérios de inclusão do estudo. Caso forem elegíveis, os participantes serão informados sobre os objetivos do estudo. A seguir, serão orientados a assinar um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para participação no estudo.

O avaliador da pesquisa e o participante não terão acesso a qual grupo de tratamento o paciente será alocado. Devido à natureza da intervenção, somente o terapeuta responsável saberá em qual dos grupos de tratamento o sujeito será alocado.

4.4. Randomização

Após a avaliação, os voluntários serão encaminhados para o terapeuta responsável pelo tratamento, o qual abrirá o envelope lacrado antes do início do tratamento para ter conhecimento de qual grupo o paciente fará parte (Grupo ETCD ativo ou Grupo ETCD placebo). A randomização será realizada por um pesquisador não envolvido com o recrutamento e tratamento dos participantes. A alocação dos sujeitos será feita de forma aleatória, utilizando o programa *radomization.com* e os códigos dos grupos serão guardados em envelopes lacrados e opacos. Os envelopes lacrados serão guardados em local seguro, de acesso apenas ao pesquisador responsável pela randomização e concedidos ao terapeuta responsável pelo tratamento.

4.5. Intervenção

Os participantes serão distribuídos aleatoriamente em 2 grupos: 1) ETCD bipolar ativo (n=20) e 2) ETCD bipolar placebo. Serão realizadas 6 sessões de indução, 2 vezes por semana, totalizando 3 semanas de tratamento. O *follow-up* será de 1 mês após aleatorização.

As avaliações de funcionalidade, dor, limiar de dor por pressão, teste de alcance funcional e questionários serão aplicadas antes e após a intervenção, além de seguimento pós, que será realizado 1 mês após o término da intervenção.

Durante todo o protocolo, os pacientes manterão seu tratamento farmacológico habitual, uma vez que como o uso do ETCD é experimental, ele será adicionado ao esquema de tratamento farmacológico ou não farmacológico utilizado pelo doente previamente à intervenção.

5. INSTRUMENTOS DE MEDIDA

5.1. Escala visual analógica (EVA)

Corresponde a uma linha contínua de 10 centímetros sendo graduado de zero (sem dor) e dez (dor insuportável).

5.2. Teste de alcance funcional

O teste de alcance funcional (TAF) foi originalmente proposto por Ducan et al. (1990), com o objetivo de identificar as alterações dinâmicas do controle postural, de uma forma simples e de baixo custo. Para a realização do teste, o paciente deve ser posicionado paralelo à parede, sendo orientado a estabilizar o membro superior em flexão de ombro a 90° com a ponta do dedo médio indicando o ponto A. O outro membro superior deve estar livre, sem apoio. Orienta-se o máximo deslocamento anterior do tronco, sem rotação do corpo, sendo que a ponta do dedo médio indicará o ponto B. Três tentativas são realizadas para o cálculo da média da distância entre A e B.

5.3. Testes Neurodinâmicos

Upper Limb Tension Tests (ULTTs) são testes para a avaliação do envolvimento neural dos membros superiores, através da aplicação de estresse sobre as estruturas neurológicas, originadas de C5 a T1. Neste estudo, serão utilizados três testes: ULTT1, utilizado para avaliar o nervo mediano; ULTT2, direcionado para o nervo radial e ULTT3, usado para o nervo ulnar. Os testes são considerados positivos quando o indivíduo apresenta diminuição da amplitude de movimento (ADM). Sintomas dolorosos e de alongamento profundo são reproduzidos quando a resposta no lado envolvido varia unilateralmente entre respostas normais e/ou quando há diferenciação estrutural de uma fonte neurogênica (Butler, 1989; Beleski, 2004; Shacklock, 1996).

6. ANALISE ESTATÍSTICA

A análise dos dados será realizada por um estatístico cego. Todos os procedimentos estatísticos serão realizados seguindo os princípios de intenção de tratamento. Inicialmente, será utilizada a estatística descritiva das variáveis em estudo. A normalidade dos dados será analisada através de inspeção visual de histogramas. As diferenças entre grupos das medidas dos desfechos primário e secundários serão comparadas através de modelos lineares mistos utilizando termos de interação “grupo versus tempo”. Para análise do cegamento de estudo, será utilizado o teste qui-quadrado. Para a análise de dados, será utilizada como ferramenta o pacote de estatístico *SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows* versão 19.0 e o Microsoft Excel 2007. Todos os testes serão realizados assumindo o nível de significância de $p < 0,05$.

7. CÁLCULO DO TAMANHO AMOSTRAL

Para o cálculo do tamanho de amostra foi utilizada a magnitude de efeito (effect size) pelo d de Cohen, levando em conta os dados encontrados nos estudos utilizando ETCD para dor central e fibromialgia (Cohen's d): 0,65. Foi considerado poder estatístico de 80%, alfa de 5% e possível perda amostral de até 15%. Sendo assim, foram necessários 20 pacientes por grupo (40 no total) (Minitab, v.15, State College, PA).

8. REFERÊNCIAS

1. Bier JD, Scholten-Peeters WGM, Staal JB, Pool J, van Tulder MW, Beekman E, Knoop J, Meerhoff G, Verhagen AP⁸. Clinical Practice Guideline for Physical Therapy Assessment and Treatment in Patients With Nonspecific Neck Pain. *Phys Ther*. 2017
2. International Association for the Study of Pain (IASP). IASP pain terminology. IASP website. <https://www.iasp-pain.org/Taxonomy>. Accessed November 29, 2017.
3. Walton D. A review of the definitions of “recovery” used in prognostic studies on whiplash using an ICF framework. *Disabil Rehabil*. 2009;31:943–957.
4. Carroll LJ, Holm LW, Hogg-Johnson S, et al. Course and prognostic factors for neck pain in whiplash-associated disorders (WAD): results of the Bone and Joint Decade 2000–2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008;33(4 suppl):S83–S92.
5. Walton DM, Macdermid JC, Taylor T; ICON. What does 'recovery' mean to people with neck pain? Results of a descriptive thematic analysis. *Open Orthop J*. 2013;7:420–427
6. Baudewig J, Nitsche MA, Paulus W, Frahm J. Regional modulation of BOLD MRI responses to human sensorimotor activation by transcranial direct current stimulation.. *Magn Reson Med*. 2001 Feb;45(2):196-201.
7. Bindman LJ, Lippold OCJ, Redfearn JWT. The action of brief polarizing currents on the cerebral cortex of the rat (1) during current flow and (2) in the production of long-lasting after-effects. *J Physiol* 1964; 172:369-382.
8. Carney MW. Negative polarisation of the brain in the treatment of manic states. *Ir J Med Sci* 1969;8:133-135
9. Durand S, Fromy B, Bouye´ P, Saumet JL, Abraham P. Vasodilatation in response to repeated anodal current application in the human skin relies on aspirin-sensitive mechanisms. *J Physiol* 2002;540:261-269

10. Fregni, F., Boggio, P.S., Mansur, C.G., Wagner, T., Ferreira, M.J., Lima, M.C., Rigonatti, S.P., Marcolin, M.A., Freedman, S.D., Nitsche, M.A., et al., 2005a. Transcranial direct current stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients. *NeuroReport* 16 (14), 15–1555
11. Fregni F, Boggio PS, Nitsche M, et al. Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory. *Exp Brain Res* 2005;166:23-30.
12. Fregni F, Gimenes R, Valle AC, Ferreira MJL, Rocha RR, Natalle L, Bravo R, Rigonatti SP, Freedman SD, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Boggio PS. A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* Dec;54(12):3988-98
13. 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;117:845-850.
14. Gartside IB. Mechanisms of sustained increases of firing rate of neurons in the rat cerebral cortex after polarization: role of protein synthesis *Nature* 1968;220:383-384.
15. Hummel F, Celnik P, Giraux P, et al. Effects of non-invasive cortical stimulation on skilled motor function in chronic stroke. *Brain* 2005; 128:490-499.
16. Islam N, Aftabuddin M, Moriwaki A, Hattori Y, Hori Y. Increase in the calcium level following anodal polarization in the rat brain. *Brain Res* 1995;684:206-208.
17. Lolas F. Brain polarization: behavioral and therapeutic effects. *Biol Psychiatry* 1977;12:37-47.
18. Lutkenhoner B, Pantev C, Hoke M. Comparison between different methods to approximate an area of the human head by a sphere. *Adv Audiol* 1990;6:103–18.
19. Miranda P C, Lomarev M , Hallett M. Modeling the current distribution during transcranial direct current stimulation. *Clinical Neurophysiology* 117 (2006) 1623–1629

20. Nitsche, M.A., 2002. Transcranial direct current stimulation: a new treatment for depression? *Bipolar Disord.* 4 (Suppl 1), 98–99.
21. Nitsche MA, Cohen LG, Wassermann EM, Priori A, Lang N, Antal A, Paulus W, Hummel F, Boggio PS, Fregni F, Pascual-Leone A, Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimulation* (2008) 1, 206–23
22. Nitsche MA, Fricke K, Henschke U, Schlitterlau A, Liebetanz D, Lang N, Henning S, Tergau F, Paulus W. Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *J Physiol.* 2003 Nov 15;55(Pt 1):293-301
23. Nitsche MA, Liebetanz D, Antal A, et al. Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation: technical, safety and functional aspects. *Suppl Clin Neurophysiol* 2003;56:255-276.
24. Nitsche, M.A., Niehaus, L., Hoffmann, K.T., Hengst, S., Liebetanz, D., Paulus, W., Meyer, B.U., 2004b. MRI study of human brain exposed to weak direct current stimulation of the frontal cortex. *Clin. Neurophysiol.* 115 (10), 2419–2423.
25. Nitsche MA, Nitsche MS, Klein CC, et al. Level of action of cathodal DC polarisation induced inhibition of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol* 2003;114:600-604.
26. Nitsche MA, Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology* 2001;57:1899-1901.
27. Nitsche MA, Schauenburg A, Lang N, et al. Facilitation of implicit motor learning by weak transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex in the human. *J Cogn Neurosci* 2003;15:619-626.
28. Rogalewski A, Breitenstein C, Nitsche MA, Paulus W, Knecht S. Transcranial direct current stimulation disrupts tactile perception. *Eur J Neurosci.* 2004 Jul;20(1):313-6.