

High Definition transcranial Direct Current Stimulation als mogelijke hulp bij afasie-herstel

Dirk-Bart den Ouden

University of South Carolina, Columbia SC, USA

Samenvatting

Nieuwe kennis over het plastische vermogen van het volwassen brein, ook na hersenschade, heeft geleid tot hernieuwde interesse in technieken om deze plasticiteit fysiek te sturen. Een van die technieken is *transcranial Direct Current Stimulation* (tDCS), waarmee de exciteerbaarheid van hersencellen beïnvloed wordt door een zwakke gelijkstroom door de hersenschors te leiden. Als met deze methode hersenplasticiteit bevordert en gestuurd kan worden, is het wellicht mogelijk om de uitkomsten van afasie-therapie te verbeteren, door het aanpakken van de fysieke bron van de stoornis. Dit artikel behandelt kort de geschiedenis en de werking van tDCS, alvorens een overzicht te geven van onderzoek met tDCS op het gebied van de neurolinguïstiek. Ook wordt een nieuwe ontwikkeling besproken, *High-Definition* tDCS, waarmee het mogelijk wordt om gericht bepaalde hersendelen te stimuleren, bijvoorbeeld gebieden waarvan bekend is dat ze een ondersteunende rol kunnen vervullen bij afasie-revalidatie. Terwijl er met tDCS ondertussen al klinisch toegepast onderzoek wordt verricht en sommige resultaten van therapie-studies inderdaad hoopvol stemmen, is het duidelijk dat er ook nog veel basis-onderzoek moet plaatsvinden voordat we echt kunnen spreken van een methode die klinische validiteit heeft.

Summary

Our increased knowledge of neural plasticity in adults, even after brain damage, has led to renewed interest in techniques through which this plasticity may be guided, physiologically. One of these techniques is transcranial Direct Current Stimulation (tDCS), shown to modulate neural excitability under the influence of a low current passed through the cortex. This has the potential of inducing or stimulating neural plasticity, which might help raise the cap on behavioral treatment outcomes after stroke, such as in persons with aphasia. This article briefly discusses the history of the technique, as well as its basic mechanism and practical applicability, before describing how it has been applied to the field of neurolinguistics and what we have learned, so far. A recent innovation, High-Definition tDCS, allows for greater focality of the stimulation, which increases its

potential to affect specific brain areas, for example those that have been identified as positively affecting recovery from aphasia. Treatment studies indeed show promise for tDCS to impact language and speech outcomes positively in persons with aphasia, while it is also clear that much work still needs to be done investigating basic mechanisms, maintenance, and functional generalization, as well as the optimal parameters for clinical use and effectivity.

Introductie

Hoewel verschillende vormen van afasietherapie succesvol kunnen zijn, is het voor veel afasiepatiënten, familieleden en logopedisten ook duidelijk dat er een bovengrens lijkt te bestaan aan wat bereikt kan worden met de gedragstherapie zoals die nu gebruikelijk is in de klinische praktijk. Deze bovengrens verschilt per individu en het is ook zeker een flexibele grens, zodat er altijd reden is om te blijven oefenen en er zelfs verbeteringen gemeten kunnen worden bij afasiepatiënten in de chronische fase (Holland et al., 1996). Als de afasie zich echter nog steeds manifesteert na de acute fase, dan neemt de kans op totaal herstel drastisch af. Dat is frustrerend, maar niet zo vreemd, als we bedenken dat de gebruikelijke therapieën gericht zijn op gedrag (taal- en spraakvermogen), terwijl de oorzaak van de stoornis gelegen is in puur fysieke schade aan het mechanisme dat het gedrag mogelijk maakt. Wij pakken dus noodgedwongen alleen de uiterlijke verschijnselen van de stoornis aan, maar niet haar oorzaak. Om die reden is er grote interesse voor technieken die ons in staat stellen om herstel van beschadigde hersendelen meer in directe zin te bevorderen, of om op zijn minst de (inherente) plasticiteit van hersenen gericht te bevorderen door fysiek ingrijpen, zodat taal- en spraakfuncties ondersteund kunnen worden door minder beschadigde hersendelen en -netwerken. Hierbij kan gedacht worden aan hersenmedicatie, het toedienen van stoffen die direct of indirect plasticiteit en zelfs de vorming van nieuwe hersencellen (neurogenese) bevorderen, maar ook aan het manipuleren van activiteit van hersencellen via externe stimulatie of inhibitie. Dit artikel gaat over een van de methoden die hiervoor mogelijk gebruikt kunnen worden, (*High-Definition*) *transcranial Direct Current Stimulation* ((HD)-tDCS).

Bij tDCS wordt een zeer lage elektrische stroom door de hersenschors gezonden, waardoor de activatiedrempel van hersencellen (de impuls die nodig is om ze te laten 'vuren') verhoogd of verlaagd kan worden. Op die manier kunnen hersencellen, maar ook de verbindingen tussen bepaalde hersencellen en -delen, getraind worden; hoe vaker hersencellen namelijk actief zijn, hoe makkelijker het voor ze wordt om tot actie over te gaan (Hebb, 1949; Markram et al., 1997). Als het mogelijk blijkt om hersenplasticiteit gericht te bevorderen en (cruciaal) te koppelen aan gedrag via taal- en spraaktherapie, dan betekent dit dat de bovengrens voor herstel in sprekers met afasie omhoog gebracht moet kunnen worden.

Na een korte beschrijving van de geschiedenis van hersenstimulatie met gebruik van electriciteit, zal ik de basis van de methode van tDCS behandelen en een overzicht geven van wat tDCS als onderzoeksmethode tot nu toe opgeleverd heeft binnen de neurolinguïstiek en op het gebied van afasieherstel. Vervolgens beschrijf ik een nieuwe vorm van deze methode,

High Definition tDCS, waarmee een meer focale hersenstimulatie bereikt kan worden dan met traditionele tDCS. Bij de bespreking van deze methode, die nog zeer aan het begin van haar ontwikkeling staat, zal met name aandacht besteed worden aan de methode zelf, en minder aan specifieke onderzoeksresultaten.

Een korte geschiedenis

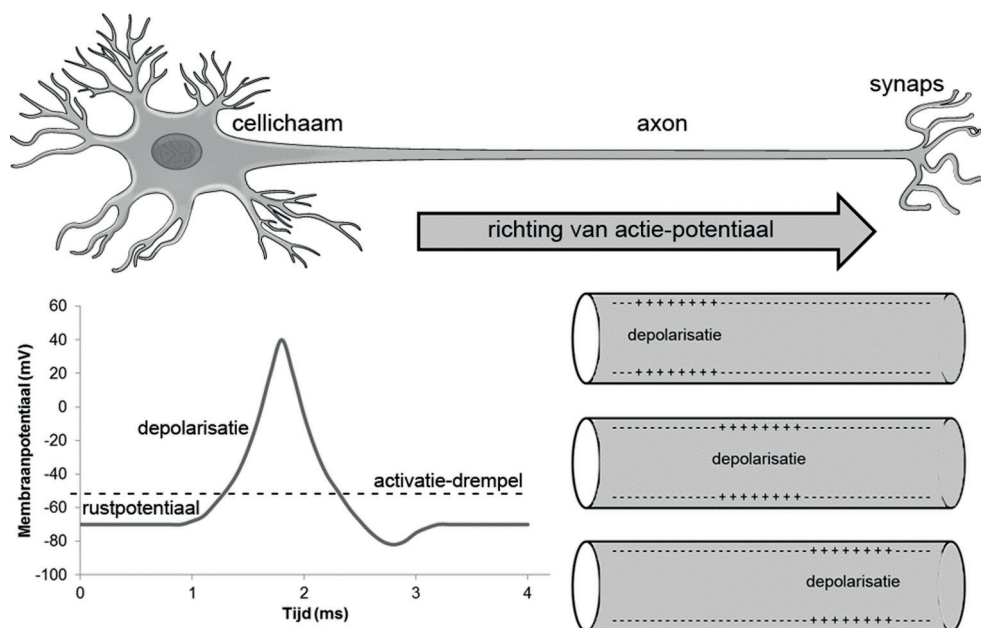
Scribonius Largus (circa 1-50 AD), de huisdokter van keizer Claudius, beschreef in zijn *Compositiones Medicamentorum* (circa 43 AD) een methode waarbij electriciteit gebruikt werd voor medische doeleinden. De schok van een sidderrog, waaraan de patiënt opzettelijk werd blootgesteld, leidde tot verdoving en kon dus gebruikt worden voor het verlichten van hoofdpijn en pijn bij artritis en jicht. Met hersenstimulatie heeft dit nog weinig te maken, maar toch is dit een vroeg voorbeeld van het gebruik van electriciteit om zenuwcellen en spieren te manipuleren (voor een meer uitgebreide beschrijving van deze geschiedenis, zie Alvaro Pascual-Leone & Najib, 2011). Zo paste tegen het einde van de 18e eeuw de Franse arts Charles Le Roy elektrische schokken rond het hoofd toe, om blindheid te genezen (een blinde proefpersoon bleek lichtflitsen te zien tijdens stimulatie), en werd Giovanni Aldini begin 19e eeuw berucht door het laten bewegen van de ledematen van terechtgestelde boeven, door het toedienen van elektrische schokken via geleiders. Aldini gebruikte de techniek ook om psychosen en depressie te behandelen, maar toch sprak zijn vermogen om de doden op te wekken meer tot de verbeelding en hiermee ging hij dan ook de boer op.

Wat systematischer ging de Franse neuroloog Guillaume-Benjamin Duchenne de Boulogne (1806-1875) te werk. Door het leiden van een elektrische stroom tussen twee op de natte huid geplaatste elektroden, twee tegenpolen dus, kon hij de tussenliggende spieren doen samentrekken zonder de huid te beschadigen (Alvaro Pascual-Leone & Najib, 2011). Niet alleen (perifere) spieren waren het doelwit van Duchenne de Boulogne's stimulatie, maar ook de hersenen zelf, en op die manier manipuleerde hij naast motorische functies en gezichtsuitdrukkingen ook het humeur van zijn patiënten.

In de jaren 60 van de vorige eeuw werd ook meer bekend over de werking van de tDCS methode door onderzoek op proefdieren (bijv. Morrel & Naitoh, 1962). Albert (1966a) toonde aan dat aangeleerd ontwijkgedrag in ratten gemanipuleerd kon worden door 'depressie' van de werking van een van beide hemisferen door middel van het plaatselijk toedienen van een negatief polaire gelijkstroom (met een kathode), vergelijkbaar met de effecten van een plaatselijke verdoving van de hemisfeer met kaliumchloride. Albert toonde aan dat deze effecten meer het gevolg waren van veranderingen in de exciteerbaarheid van hersencellen (het gemak waarmee ze tot activatie worden gebracht), dan van veranderingen in hun daadwerkelijke activatie, en ook dat de polariteit van de toegediende stroom verschillende effecten had (onderdrukkend of stimulerend) op deze exciteerbaarheid (Albert, 1966b).

Basis van de tDCS-methode

Tussen een hersencel en haar omgeving heerst een zogeheten rustpotentiaal, een elektrische spanning tussen de -40mV en -80mV , omdat de verhouding van negatieve ten opzichte van positief geladen deeltjes niet gelijk is binnen en buiten de cel. Hersencellen hebben uitlopers, axonen, waarmee ze informatie kunnen overdragen aan andere cellen. Dit laatste gebeurt via een actiepotentiaal, waarbij er depolarisatie plaatsvindt langs een axon – het potentiaal wordt dus minder gepolariseerd, dus kleiner of zelfs omgedraaid (positief). Bij depolarisatie laat het membraan van de cel negatief geladen deeltjes door naar buiten, waardoor het verschil in lading tussen de binnen- en buitenkant van de cel verandert. Zo wordt een signaal langs de gehele axon doorgegeven, tot aan de synaps, het eind van de uitloper, alwaar *neurotransmitters* worden losgelaten, die vervolgens opgepikt worden door de volgende cel, enzovoort (zie figuur 1).



Figuur 1: Illustratie van een actie-potentiaal. Als de depolarisatie van een hersencel de activatie-drempel overschrijdt (en de cel dus minder gepolariseerd is), ‘vuurt’ de cel door informatie door te geven via zijn synapsen. Dit gebeurt door het loslaten van neurotransmitters, die vervolgens door andere cellen opgevangen en herkend worden.

In tegenstelling tot wat er gebeurt bij *Transcranial Magnetic Stimulation* (TMS), zorgt tDCS er niet voor dat hersencellen geactiveerd worden, maar bevordert het de depolarisatie van cellen (waardoor er een kleinere impuls nodig is om tot een actiepotentiaal te komen) of bewerkstelt het hyperpolarisatie (waardoor het rustpotentiaal vergroot wordt en het dus

moelijkker wordt voor een cel om tot actie over te kunnen gaan). Het moet gezegd worden dat het op dit moment nog erg onduidelijk is wat het precieze mechanisme is dat ten grondslag ligt aan effecten van tDCS op hersenactiviteit, maar tot op zekere hoogte lijkt de depolariserende (stimulerende) of hyperpolariserende (dempende) werking van tDCS af te hangen van de richting waarin de stroom zich verplaatst, ten opzichte van de geraakte hersencel. Bij de klassieke tDCS methode, waarover dit eerste deel van het artikel vooral gaat, is er sprake van twee elektroden, een 'anode' waar elektronen uitgezonden worden en een 'kathode' waar elektronen naar binnen komen. Bij 'anodale' tDCS (A-tDCS) wordt de anode geplaatst op de scalp, de bovenzijde van de schedel, boven het gedeelte van de hersenschors dat als doelwit van de stimulatie geldt, en deze manipulatie blijkt over het algemeen hersenactiviteit te bevorderen (met een lelijk woord, excitatie). Bij 'kathodale' (*cathodal*) tDCS (C-tDCS) is het de kathode die boven het doelwit geplaatst wordt, en dit blijkt vaak dempend te werken op hersenactiviteit (inhibitie). Stimulatie kan dus zowel exciterend als inhiberend werken.

Hierbij moet gelijk rekening worden gehouden met een mogelijk verwarrende paradox. Functies worden in de hersenen niet ondersteund door speciale gebieden, maar door netwerken waarin deze gebieden (groepen cellen) interactief een rol vervullen. De 'samenwerking' binnen deze netwerken berust op zowel activatie (een actieve cel kan een andere cel doen vuren) als inhibitie (het uitoefenen van een bepaalde functie kan afhankelijk zijn van het *niet* vuren van een aantal cellen en de ene cel kan het vuren van een andere cel belemmeren). Zo ontstaat er dus een complexe situatie, waarbij een bevordering van gedrag veroorzaakt kan worden door excitatie, maar soms ook juist door inhibitie van bepaalde hersengedeeltes, en andersom. Het is dus niet per definitie zo dat C-tDCS altijd leidt tot een vermindering van functioneel gedrag in de proefpersoon en A-tDCS altijd tot een versterking. Daarbij geldt ook nog dat de onderliggende hersencellen niet allemaal dezelfde oriëntatie hebben, omdat de cellen binnen de sulci van windingen juist loodrecht kunnen staan ten opzichte van de cellen aan de oppervlakte. Bij dergelijke cel-oriëntaties is het ook minder duidelijk wat *a priori* als 'anodale' of 'kathodale' stimulatie moet gelden.

Bij traditionele tDCS worden de twee elektroden geplaatst in sponzen die geweekt zijn in zout water. Op deze manier wordt de geleiding bevorderd. Eén spons wordt aangebracht boven het doelwit van de stimulatie, en de ander op de contralaterale schouder (monopolaire stimulatie) of op een ander gedeelte van de scalp (bipolaire stimulatie). In het laatste geval vindt er dus per definitie zowel anodale als kathodale stimulatie plaats in de twee verschillende hersengebieden onder de sponzen. Een zeer lage gelijkstroom, maximaal 2mA, maar in veel studies slechts 1mA, wordt vervolgens van de ene elektrode naar de andere geleid. Hiervoor is een batterijtje van 9V voldoende. Deze stimulatie duurt in de tot nu toe gepubliceerde studies meestal niet langer dan 20 minuten, maar de veiligheidsgrenzen en de parameters die de effectiviteit optimaliseren van deze nog steeds erg nieuwe methode zijn voortdurend onderwerp van onderzoek (Brunoni et al., 2012). Interessant is dat effecten niet alleen gemeten worden tijdens de stimulatie, maar dat deze effecten vrij lang blijven duren, ook nadat de stimulatie afgebroken is. Terwijl de directe effecten geweten worden aan de depolarisatie of hyperpolarisatie van hersencellen, worden de effecten op langere termijn verklaard door langetermijnpotentiëring (LTP), een verhoging van de gevoeligheid van synapsen, waardoor cellen makkelijker informatie door kunnen sturen, en langetermijnde-

pressie (LTD), waarbij de ontvankelijkheid van synapsen juist verminderd wordt.

De eerste publicatie waarin deze nieuwe techniek beschreven werd was die van Nitsche en Paulus (2000). Zij lieten zien dat tijdens en na 5 minuten stimulatie met A-tDCS of C-tDCS over de motorische hersenschors de onderliggende hersencellen respectievelijk meer en minder ontvankelijk bleken voor stimulatie door middel van TMS. Met TMS kunnen hersencellen tot vuren gebracht worden, wat bij stimulatie van de motorschors leidt tot meetbare effecten in de ledematen die aangestuurd worden door de betreffende cellen. Nitsche en Paulus registreerden de zogeheten *Motor Evoked Potential* (MEP), via een sensor die geplaatst werd op de pink van de proefpersonen, en op deze manier konden ze meten hoe makkelijk TMS in staat was om beweging te veroorzaken in de pinkspier (*abductor minimi digiti*). Dit weerspiegelde dus hoe ontvankelijk de betreffende motorische hersencellen waren voor activering. Ten opzichte van de *baseline* werd dit gemak positief beïnvloed door A-tDCS, en negatief beïnvloed door C-tDCS. Deze effecten waren meetbaar tot ongeveer 5 minuten na het beëindigen van tDCS.

De publicatie van het artikel van Nitsche en Paulus leidde tot veel optimisme, en een groeiend aantal publicaties (vooral sinds 2004) van zowel studies waarin de methode werd toegepast, als van methodologische studies, dat wil zeggen, basisonderzoek naar de aard van het mechanisme en naar de optimale parameters voor succesvolle hersenstimulatie. In het jaar 2013 verschenen er 213 publicaties met de term “tDCS”, zonder daarbij review-artikelen mee te rekenen, en in september 2014 stond de teller voor dit jaar al op 144 (informele tellingen, *Web of Science*). De werking van de methode werd inmiddels al onderzocht met betrekking tot behandeling van depressie, MS, de ziektes van Parkinson en Alzheimer, migraine, tinnitus, drugsverslaving, enzovoort, maar ook op het gebied van herstel na een beroerte. Van de tDCS-publicaties in 2013 gingen er 23 over “afasie” - de eerste publicaties die hiervan melding maakten verschenen in 2008. Het aantal gepubliceerde studies groeit dus gestaag, maar daarbij moet aangetekend worden dat er in dit veld, net als in vele andere onderzoeksvelden, een zeer sterke publicatie-*bias* heerst in het voordeel van positieve resultaten, dus studies die laten zien dat de methode *werkt*, in tegenstelling tot studies die niet het ‘gewenste’ resultaat laten zien. Voor de zuivere beoordeling van een beginnende onderzoeksmethode, met alle onzekerheden die hierbij horen, kan dit niet anders worden gezien dan als een gevaar. Het is daarom van groot belang dat er meer studies verschijnen die verschillende onderzoeksparameters en -keuzes beschrijven, juist ook als deze *niet* blijken te werken. Makkelijker gezegd dan gedaan.

Neurolinguïstische bevindingen met tDCS

Met TMS is het niet alleen mogelijk om hersencellen actief te laten vuren, zodat ze hun normale functie kunnen uitoefenen, maar ook om de activiteit van cellen dusdanig te verstoren dat een functie geblokkeerd wordt. Eén van de toepassingen van TMS is daarom in zogeheten virtuele-lesie-studies, waarbij de focale inhibitie van de normale hersenactiviteit geldt als het equivalent van een (tijdelijke) hersenbeschadiging. Door een hersengebied tijdelijk ‘uit te schakelen’ kunnen we onderzoeken hoe *noodzakelijk* de werking van zo’n ge-

bied is voor de uitoefening van een bepaalde functie, dit in tegenstelling tot bijvoorbeeld *neuroimaging* studies, waaruit we slechts conclusies kunnen trekken over de *betrokkenheid* van een bepaald gebied bij functie-uitoefening. De TMS-techniek heeft op deze manier al veel bijgedragen aan onze kennis over hersennetwerken en functies, ook op het gebied van de neurolinguïstiek (Devlin & Watkins, 2007; Flöel, 2011). Veel klinische toepassingen van TMS werken op dezelfde manier; de techniek wordt gebruikt om het functioneren van bepaalde hersengebieden te onderdrukken, waardoor het functioneren van de patiënt verbetert (Naeser et al., 2012). TDCS werkt echter anders, omdat hiermee geen directe hersenactiviteit wordt opgewekt, en is dus minder geschikt als virtuele-lesie-methode. Door middel van tDCS worden hersencellen in een bepaalde staat gebracht, waardoor het makkelijker of juist moeilijker voor ze wordt om te activeren. De gedragseffecten van deze methode zijn daarom dus ook minder dramatisch dan die van TMS. Zo kan met TMS bijvoorbeeld iemand het spraakvermogen (tijdelijk) ontnomen worden (Epstein et al., 1999), terwijl dit met tDCS niet voorkomt.

Vanwege de unieke en subtiele capaciteit van de tDCS-methode is deze bijzonder geschikt voor studies met subtielere uitkomstmaten, studies waarbij de placebo-conditie van groot belang is, maar ook voor therapeutische doeleinden. De methode leent zich goed voor combinatie met gedragstherapie en de gedachte hierbij is dat de juiste hersencellen een voetje krijgen tijdens de functie-uitoefening, waardoor de koppeling tussen die functie en de activiteit van deze cellen versterkt wordt. Andersom is het ook mogelijk om de activiteit van een cel tijdens de functie-uitoefening te inhiberen, wat ook een positieve bijdrage kan zijn (zie boven). De cel-activiteit zelf, echter, is nog steeds onder controle van het brein en wordt niet direct opgewerkt door een externe impuls.

Toch zijn er al een aantal studies gepubliceerd op het gebied van de neurolinguïstiek, waarbij het niet om patiëntstudies gaat. Zo is aangetoond dat woordvloeiendheid bevorderd kan worden door A-tDCS op de dorsolaterale prefrontale hersenschors (Iyer et al., 2005) en op het gebied van Broca (Cattaneo, Pisoni, & Papagno, 2011). Iyer et al., (2005) vonden de effecten na 20 minuten stimulatie met een intensiteit van 2mA, maar niet met 1mA. In de studie van Cattaneo et al., (2011) kregen proefpersonen stimulatie met 2mA gedurende 20 minuten, terwijl ze een tekenfilm bekeken (om te zorgen dat alle proefpersonen hetzelfde deden tijdens de stimulatie). Binnen 5 minuten na het beëindigen van de stimulatie kregen de proefpersonen twee taken: 1) noem binnen een minuut zoveel mogelijk woorden die met een bepaalde klank beginnen, bijvoorbeeld "P", "F", "L" of "G" (fonematische/lettervloeiendheid), en 2) noem zoveel mogelijk elementen binnen dezelfde semantische categorie, bijvoorbeeld "Fruit", "Dieren", "Auto's", "Muziekinstrumenten" (semantische/categorische vloeiendheid). Na stimulatie van het gebied van Broca in de linkerhersenhelft bleek de woordvloeiendheid in beide taken significant hoger dan na placebo-stimulatie, terwijl dit na stimulatie van hetzelfde gebied in de rechterhersenhelft niet het geval was. De placebo-conditie bestond in dit geval, zoals gewoonlijk bij tDCS, uit het inschakelen van de elektrische stroom, zodat de proefpersonen dezelfde sensatie ondergaan als tijdens de echte stimulatie, waarna de stroom langzaam weer teruggebracht wordt naar nul. Deze techniek maakt dus gebruik van het feit dat de meeste proefpersonen bij tDCS vaak wel het begin van de stimulatie kunnen voelen, een licht tintelend of kriebelend gevoel, maar daarna niet meer

voelen of het apparaat aan of uit staat. De gevoeligheid van de huid varieert echter nogal tussen verschillende mensen, dus veel onderzoekers beamen dat deze placebo-techniek niet ideaal is, omdat er nog steeds een kans bestaat dat er een verschil is in sensatie tussen de echte stimulatie en de placebo-stimulatie (*sham*) (Davis et al., 2013).

Andere studies laten zien dat het benoemen van afbeeldingen (zowel een functie van woordvinding als van articulatievermogen) versneld kan worden door A-tDCS op, alweer, de linker-dorsolaterale prefrontale hersenschors (Fertonani et al., 2010; Wirth et al., 2011) en het gebied van Broca (Holland, et al., 2011), maar ook op het gebied van Wernicke, in de posterieure temporaalkwab van de linkerhersenhalft (Sparing, et al., 2008). Woordvinding zelf werd ook verbeterd door A-tDCS op het anterieure gedeelte van de rechtertemporaalkwab (Ross, et al., 2010), een gebied dat in verband wordt gebracht met het mentaal lexicon (samen met een heleboel andere gebieden!).

Belangrijk voor de eventuele toepassing van tDCS ter bevordering van afasie-herstel is ook het vermogen om het leren van nieuwe woorden te beïnvloeden. Liuzzi et al., (2010) lieten zien dat C-tDCS op de motorschors in de linkerhersenhalft het leren van nieuwe actiewoorden belemmerde; proefpersonen waren na C-tDCS minder goed in staat om nieuwe woorden te leren die te maken hadden met acties (denk aan *zwaaien* en *rennen*, maar ook aan *garde* en *voetbal*). De gedachte achter dergelijke experimenten is dat de hersenrepresentatie van een actie-concept mede berust op de motorische schors - de hersencellen die het uitvoeren van die actie mogelijk maken (Pulvermüller, 2005). In tegenstelling tot C-tDCS op de motorische hersenschors, leidt A-tDCS op het gebied van Wernicke in de linkerhersenhalft juist tot verbetering van het vermogen om nieuwe woorden te leren (Fiori et al., 2011; Floel, et al., 2008).

Studies als deze tonen aan dat tDCS de mogelijkheid biedt om functies te versterken en om ons iets te leren over hoe taalfuncties ondersteund worden door de hersenen, dus dat is hoopgevend. Er is op dit gebied echter ook nog veel technisch basisonderzoek te verrichten naar de invloed van een aantal variabelen. Welke invloed heeft bijvoorbeeld de leeftijd van de proefpersoon op de werking van tDCS? Welke duur van stimulatie is optimaal, en welke intensiteit? Is het mogelijk dat bij een bepaalde intensiteit tegengestelde effecten opgewekt worden, waarbij anodale stimulatie ook dempend gaat werken? In hoeverre is de werking van tDCS afhankelijk van waar men de elektroden plaatst? Hoe focaal is de stimulatie eigenlijk, en wat is de invloed hierop van de afstand tussen de elektroden en van de grootte van de elektroden zelf? Hoe lang blijven de gedragseffecten van tDCS meetbaar, dus in hoeverre is het mogelijk iets fundamenteels te veranderen (via neuroplasticiteit)? Ondanks deze vragen wordt de methode ondertussen ook al toegepast bij afasiologisch onderzoek, om te kijken of tDCS uiteindelijk in staat is om de bovengrens aan afasieherstel omhoog te duwen.

Toepassing van tDCS bij afasie

Zoals gezegd berust de potentie van hersenstimulatie om herstel van afasie te bevorderen op de plasticiteit van de hersenen. Waar lang gedacht werd dat volwassen hersenen geen plasticiteit meer vertoonden, is het de laatste jaren meer en meer duidelijk geworden dat onze

hersenen ook na hun jeugd een voortdurend ontwikkelend systeem vormen. Elke vorm van leren en het ondergaan van iedere ervaring gaat gepaard met structurele veranderingen in de hersenen en men is steeds beter in staat om deze effecten te meten, direct of indirect (zie ook Pascual-Leone, et al., 2005). Er worden zelfs nog steeds nieuwe hersencellen aangemaakt (in de bulbus olfactorius, waar geurreceptoren binnen komen, en in de gyrus dentatus in de hippocampus, die een rol speelt bij het aanmaken van nieuwe herinneringen; zie Aimone, Deng, & Gage, 2010), hoewel in veel mindere mate dan in een jong brein. Hiermee wordt de degeneratie van andere hersencellen ten dele gecompenseerd.

In een nu beroemde studie van Maguire et al., (2000) werd aangetoond dat taxi-chauffeurs in London, die de stadskaart uit hun hoofd moeten leren om hun vergunning te krijgen, een grotere posterieure hippocampus hebben dan controle-proefpersonen. Dit gebied wordt in verband gebracht met geheugenfuncties en deze studie suggereert dus dat leren op lange termijn structurele effecten heeft op het brein. Echter, ook op kortere termijn blijkt intensief gebruik van bepaalde hersendelen of netwerken te leiden tot structurele veranderingen. In proefpersonen die gedurende een periode van een paar weken tot een paar maanden leerden jongleren, werden veranderingen gemeten in hersensystemen die visueel-motorische coördinatie ondersteunen (Draganski et al., 2004). Sterker nog, het spelen van een videospelletje waarbij proefpersonen steeds over hetzelfde traject moeten racen, leidt na twee uur al tot een hogere dichtheid van celmateriaal in de hippocampus (Sagi et al., 2012). Neuroplasticiteit alom dus, maar hoe kunnen we dat vermogen van onze hersenen aanwenden en ten volle gebruiken om tot betere therapie-uitkomsten te komen?

Monti et al., (2008) pasten A-tDCS, C-tDCS en placebo-tDCS toe op een fronto-temporaal gebied in de linkerhersen helft van 8 niet-vloeiende sprekers met afasie. Stimulatie met C-tDCS resulteerde in een significante verbetering van resultaten op een benoemtest met meer dan 30%, vergeleken met A-tDCS en placebo. De auteurs verklaren de resultaten door aan te nemen dat C-tDCS de werking inhibeerde van hersencellen die zelf een inhiberende rol uitoefenden, waardoor andere hersendelen in staat werden gesteld om beter te functioneren (zie ook Monti et al., 2013; Suzuki et al., 2012).

Dergelijk voorwerk stond ook aan de basis van een aantal therapie-studies, waarbij de tDCS dus niet slechts eenmalig werd toegepast bij patiënten, maar herhaaldelijk, gedurende een langere periode. Baker et al., (2010) maken melding van verbeterde resultaten op een benoemtaak na benoemtherapie in combinatie met A-tDCS (vergeleken met placebo-stimulatie) op de nog intacte linkerfrontale hersenschors van 10 afasiepatiënten met verschillende gradaties van amnestische afasie. Vergelijkbare resultaten, alsmede versnelde reactietijden, werden behaald na therapie met A-tDCS boven het gebied van Wernicke bij 3 sprekers met amnestische afasie (Fiori et al., 2011) en ook therapie met A-tDCS-stimulatie boven andere posterieur-temporale gebieden aan de rand van de lesie (verschillend per patiënt) leidde tot versnelde reactietijden bij het benoemen van afbeeldingen door 8 patiënten met chronische afasie (Fridriksson et al., 2011).

Niet alleen het benoemen van plaatjes is het doelwit van therapie met tDCS, ook het articulatievermogen zelf werd verbeterd bij 3 patiënten met chronische verbale apraxie, na dagelijkse toediening van A-tDCS op de linker inferieur-frontale hersenschors, vergeleken met placebo-stimulatie (Marangolo et al., 2011). Interessant is dat bij deze dubbelblinde

studie de effecten twee maanden na het beëindigen van de behandeling nog steeds meetbaar waren. In een Japanse studie was auditief verbaal begrip van patiënten met globale afasie het doelwit van behandeling met tDCS en ook hier werden significante verbeteringen gemeten na C-tDCS ter hoogte van het gebied van Wernicke in de rechterhemisfeer, terwijl placebo stimulatie en A-tDCS op de linkerhemisfeer niet leidde tot meetbare verbeteringen (You et al., 2011). In deze studie startten 33 patiënten, die verdeeld werden over drie experimentele groepen (A-tDCS links, C-tDCS rechts en placebo), maar er vielen 12 patiënten uit (3 vanwege het ongemak van tDCS) en dus bleven er slechts 7 per groep over.

Mede aangemoedigd door veelbelovende resultaten van Naeser et al., (2005), die TMS gebruikten om activatie te onderdrukken in het rechterhemisfeer-equivalent van het gebied van Broca en daarmee succesvol de spraakvloeiendheid van afasiepatiënten bevorderden, is de rechterhemisfeer nu ook het doelwit van therapie-studies met tDCS. Hierbij is vaak de gedachte dat gebieden in de rechterhersenhelft een inhiberende functie uitoefenen op de linkerhersenhelft, terwijl juist intact gebleven gebieden in de linkerhemisfeer het best in staat horen te zijn om taalfuncties te ondersteunen en herstel te bevorderen (Fridriksson, 2010; Saur et al., 2006). De resultaten zijn echter niet uniform. C-tDCS op het gebied van Broca in de rechterhemisfeer, gedurende 5 dagen (20 minuten per dag) in combinatie met intensieve benoemtherapie, leidde tot verbeterde scores op een benoemtaak bij 10 sprekers met chronische afasie, vooral bij de twee patiënten die bij aanvang van de studie de meest ernstige mate van afasie vertoonden (Kang et al., 2011). Hetzelfde resultaat werd echter behaald met A-tDCS op de rechter-temporaal-pariëtale cortex bij 12 patiënten (Floel et al., 2011). In een Koreaanse studie van Jung et al., (2011) was de uitkomst van C-tDCS boven de rechter-inferieur-frontale hersenschors op een algemene maat van afasie-ernst positief gecorreleerd met de beginscore, dus hoe beter de patiënt bij aanvang was, hoe sterker de verbetering na de C-tDCS-therapie. Hierbij moet worden aangetekend dat deze studie geen placebo-conditie had, dus het is niet aangetoond dat de effecten het resultaat waren van de hersenstimulatie of gewoon van de taaltherapie. Vines et al., (2011) pasten ook tDCS op de rechter-inferieur-frontale hersenschors toe, maar anodaal, in combinatie met drie dagen *Melodic Intonation Therapy* (Albert, Sparks, & Helm, 1973). Vergeleken met placebo-stimulatie waren de uitkomsten van de therapie, gemeten in spraakvloeiendheid, significant beter na A-tDCS.

Het lijkt er dus op dat in tegenstelling tot bij gezonde proefpersonen, zowel C-tDCS als A-tDCS boven verschillende hersengebieden bij patiënten die een beroerte hebben gehad een positief effect hebben op de uitkomsten van afasietherapie (zie ook Monti, et al., 2013). Dat is natuurlijk mogelijk, maar hiermee wordt nog eens het gevaar onderstreept van de onwil om negatieve resultaten te publiceren (zeker op het gebied van afasie-therapie), zowel van auteurs als van tijdschriften. Het is meer dan waarschijnlijk dat sommige experimenten hebben geleid tot negatieve resultaten, waarbij de effecten van therapie niet beïnvloed werden door tDCS, of waarbij de hersenstimulatie zelfs een verslechterend effect op de therapie-uitkomsten had. Dergelijke studies vinden we echter niet terug in de literatuur.

Zelfs als het waar blijkt dat tDCS geen negatieve effecten kan hebben op het taal- en spraakvermogen van sprekers met afasie, is er uiteraard nog veel onderzoek nodig, bijvoorbeeld naar de duur en het behoud van effecten, de beste periode waarin de therapie kan

worden aangeboden (acuut, subacuut, chronische fase?) en mogelijke verschillende werkingen bij een ischemische beroerte en een hersenbloeding. Misschien nog wel het belangrijkste, echter, is onderzoek naar de functionele uitkomsten van de hersenstimulatietherapie: in hoeverre is de combinatie van taaltherapie met hersenstimulatie in staat om verbeterde testcores te generaliseren naar spontaan dagelijks taalgebruik en om de kwaliteit van leven te verbeteren?

Een nieuwe ontwikkeling: High-Definition tDCS

Afgezien van het feit dat de methodes verschillende effecten hebben op hersencellen, is een voordeel van tDCS dat het veel goedkoper is en minder 'om het lijf heeft' dan TMS (zie Zaghi, Heine, & Fregni, 2009). Voor minder dan 400 euro kan tDCS-materiaal aangeschaft worden, terwijl de kosten van een TMS-installatie beginnen rond de 20.000 euro. Een nadeel van de gebruikelijke tDCS-methode, echter, is dat de opgewekte stimulatie veel minder focaal is dan bij TMS. Het is daarom nog onduidelijker dan bij TMS hoe de techniek nou eigenlijk echt werkt op de hersencellen. Als een anodale spons-electrode van 5 X 7cm boven het op zich al behoorlijk grote gebied van Broca geplaatst wordt, is het in werkelijkheid niet zo dat alleen de hersencellen aan de oppervlakte van dit gebied anodale stimulatie ontvangen, maar dat de stroom zich met een dusdanige spreiding door de hersenen, schedel en hoofdhuid verplaatst dat ook andere gebieden verhoogde of verlaagde activatiedrempels kunnen krijgen.

Als antwoord hierop is een nieuwe variant van tDCS ontwikkeld, *High-Definition* tDCS (HD-tDCS), waarbij niet alleen één anode en één kathode worden gebruikt, maar meerdere elektroden (2 tot 5) tezamen dusdanig geplaatst worden dat de uitgaande en binnenkomende elektrische stroom beter binnen een bepaald gebied beperkt kan worden (Datta et al., 2009). Anders dan in een spons, zoals bij de 'traditionele' tDCS, worden deze elektroden geplaatst in een muts van het type dat ook gebruikt wordt voor plaatsing van elektroden bij elektro-encefalografie (EEG-onderzoek). De elektrode wordt met een geleidende gel in een houder gezet, die vervolgens in een opening in de muts past. Daarbij wordt ook hetzelfde 10-20 coördinatie-systeem gebruikt als bij EEG. Door middel van computer-simulatie (*HDTargets*™ software, Soterix Medical) wordt voorspeld door welk gedeelte van de hersenschors een bepaalde stroom geleid wordt met verschillende combinaties van elektroden (Caparelli-Daquer et al., 2012). Deze simulaties maken gebruik van het feit dat verschillende materialen (bot, hoofdhuid, hersenen) verschillende maten van geleiding hebben, en zo kan de optimale configuratie uitgerekend worden voor stimulatie van een bepaald gebied. Afhankelijk van of er zo focaal mogelijk gestimuleerd moet worden, of met zo hoog mogelijke intensiteit (binnen het veiligheidsmaximum van 2mA), wijst de simulatie uit hoeveel elektroden er gebruikt moeten worden, waar ze geplaatst dienen te worden, en hoeveel stroom er door elke elektrode geleid moet worden. Kuo et al., (2013) laten zien dat HD-tDCS op de motorschors in vergelijking met traditionale tDCS sterkere effecten teweeg brengt, zowel met anodale (exhiterende) als kathodale (inhiberende) stimulatie, en dat deze effecten langer duren, meetbaar tot 2 uur na stimulatie van 10 minuten met 2mA.

Anders dan bij traditionele tDCS, stelt de focale stimulatie van HD-tDCS en het modelleren van de elektrische stroom bij verschillende configuraties de onderzoeker in staat om de placebo-stimulatie voor de beleving van de proefpersoon volledig gelijk te maken aan de werkelijke stimulatie. Door de stroom te laten lopen tussen twee direct naast elkaar gelegen elektroden, leidt er nauwelijks stroom door de hersenschors, terwijl het gevoel van (blijvende) tinteling op de hoofdhuid tijdens de placebo-stimulatie voor de proefpersoon niet van de echte stimulatie te onderscheiden is. Om dit verifiëren hebben wij tijdens twee experimenten die we onlangs met HD-tDCS hebben uitgevoerd aan proefpersonen tijdens elke HD-tDCS-sessie gevraagd wat hun sensatie-niveau was, dus hoeveel pijn of ongemak de stimulatie veroorzaakte, op een schaal van 1-10. Ook werd de proefpersonen na afloop van het volledige experiment (met verschillende sessies van anodale, kathodale en placebo-stimulatie, op verschillende dagen) gevraagd om te raden welke de placebo-sessie was.

In het eerste experiment (foneemdetectie; Garnett & Den Ouden, in prep), waarbij iedereen stimulatie kreeg van de linker posterieure *gyrus temporalis superior* (vlak achter het gebied van Wernicke), veranderde de pijnbeoordeling van 3.4 (sd 2.1) aan het begin van de sessies naar 1.2 (sd 0.8) aan het eind, en de beoordeling van het ongemak van 4.6 (sd 2.4) naar 1.6 (sd 1.1). In het tweede experiment (benoemen en lexicale decisie; Malyutina & Den Ouden, in prep), waarbij in verschillende proefpersonen het gebied van Broca of de *gyrus angularis* gestimuleerd werd, veranderden de pijnbeoordelingen van gemiddeld 2.5 (sd 1.4) aan het begin van de sessies naar 1.0 (sd 0) aan het eind, op een schaal van 1-10, terwijl het ongemak beoordeeld werd als 2.7 (sd 2.5) aan het begin en 1.0 (sd 0) aan het eind. Er was geen verschil tussen de pijn- of ongemaksbeoordelingen tijdens de verschillende typen stimulatie. In beide experimenten bleek de HD-tDCS methode dus goed te doorstaan, met weinig ongemak, hoewel de stimulatie wel gevoeliger is dan stimulatie met traditionele tDCS, waarbij doorgaans slechts een zeer lichte tinteling wordt waargenomen, met name aan het begin van de sessie.

Van de 30 proefpersonen in het eerste experiment raadden er 7 welke van de drie sessies de placebo-sessie was, dus de placebo-conditie bleek goed gemaskeerd. Van de 27 proefpersonen in het tweede experiment raadden er 9 correct tijdens welke van de 3 sessies de placebo-stimulatie werd toegediend, dus dat is precies op kansniveau.

De resultaten van beide HD-tDCS experimenten worden hier niet in detail besproken omdat ze elders ter publicatie worden aangeboden, maar zijn zeker niet eenduidig. In het eerste experiment bleek er uiteindelijk geen effect van de stimulatie te zijn op de taakuitoefening. In het tweede experiment werd echter onder meer een interactie gevonden tussen het type stimulatie (anodaal, kathodaal, placebo) en de volgorde waarin de stimulatie-typen werden aangeboden. Een dergelijke interactie wijst op zogeheten *carry-over* effecten, waarbij het ene type stimulatie de gevoeligheid voor de andere beïnvloedt. Hoewel lastig interpreteerbaar, is dit ook weer niet zo vreemd, als we bedenken dat dit precies is wat we me hersenstimulatie proberen te bewerkstelligen - een verandering van het fysieke systeem zelf, in de exciteerbaarheid van hersencellen.

Een van analyses die wij vervolgens toepasten was om slechts te kijken naar de eerste sessie van iedere proefpersoon (de volgorde waarin anodale, kathodale en placebo-stimulatie werden aangeboden verschilde per proefpersoon). Daarmee verandert het experimentele

ontwerp van *within-subjects* in *between-subjects*, met een lager statistisch onderscheidend vermogen, maar het voordeel van deze aanpak is dat de analyse onafhankelijk is van de gemeten *carry-over* effecten (die uiteraard uiteindelijk wel degelijk onderzocht dienen te worden, met vervolggexperimenten en -analyses). Als we dus alleen naar de eerste sessie kijken, vinden we in dit experiment een stimulerende werking van kathodale HD-tDCS op benoemen lexicale-decisie-tijden, vergeleken met anodale HD-tDCS, terwijl de reactietijden in de placebo-conditie daar tussenin zitten.

Conclusies

Nieuwe kennis over het plastische vermogen van het volwassen brein, ook na hersenschade, heeft geleid tot hernieuwde interesse in technieken om deze plasticiteit fysiek te sturen. Op die manier kunnen mogelijk de positieve effecten van taal- en spraaktherapie bij sprekers met afasie versterkt worden. Een van de technieken waarvan een dergelijke toepassing momenteel onderzocht wordt is tDCS, met een zeer recente nieuwe vorm, *High-Definition* tDCS. Terwijl er met deze technieken ondertussen al toegepast (klinisch) onderzoek wordt verricht en sommige resultaten hoopvol stemmen, is het duidelijk dat er ook nog veel basisonderzoek moet plaatsvinden voordat we echt kunnen spreken van een methode die klinische validiteit heeft. Om de gevolgen van hersenschade op het spraak- of taalvermogen aan te pakken, echter, is het uiteindelijk onontkoombaar dat we ons niet alleen richten op de manifestatie van deze gevolgen, maar ook op de bron van al ons gedrag, de hersenen.

Dankwoord

De experimenten die besproken worden in het laatste deel van dit artikel werden mogelijk gemaakt door onderzoeksbeurzen van de University of South Carolina (*ASPIRE I* #11560-13-32582 (D.B. den Ouden); *SPARC Graduate Fellowship* #11560-13-32662 (Emily O. Garnett) en van de *National Stuttering Association Research Fund Award 2013* (Emily O. Garnett & D.B. den Ouden). De auteur bedankt Svetlana Maljutina en Emily Garnett, CCC-SLP, voor hun bijdragen aan de totstandkoming van dit artikel.

Referenties

- Aimone, J.B., Deng, W., & Gage, F.H. (2010). Adult neurogenesis: integrating theories and separating functions. *Trends in Cognitive Sciences*, 14(7), 325-337.
- Albert, D.J. (1966a). The effect of spreading depression on the consolidation of learning. *Neuropsychologia*, 4(1), 49-64.
- Albert, D.J. (1966). The effects of polarizing currents on the consolidation of learning. *Neuropsychologia*, 4(1), 65-77.
- Albert, M.L., Sparks, R.W., & Helm, N.A. (1973). Melodic intonation therapy for aphasia. *Archives of neurology*, 29(2), 130-131.

- Baker, J.M., Rorden, C., & Fridriksson, J. (2010). Using transcranial direct-current stimulation to treat stroke patients with aphasia. *Stroke*, *41*(6), 1229-1236.
- Brunoni, A.R., Nitsche, M.A., Bolognini, N., Bikson, M., Wagner, T., Merabet, L., ... Fregni, F. (2012). Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): challenges and future directions. *Brain stimulation*, *5*(3), 175-195.
- Caparelli-Daquer, E.M., Zimmermann, T.J., Mooshagian, E., Parra, L.C., Rice, J.K., Datta, A., ... Wassermann, E.M. (2012). A pilot study on effects of 4x1 high-definition tDCS on motor cortex excitability. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, *2012*, 735-738.
- Cattaneo, Z., Pisoni, A., & Papagno, C. (2011). Transcranial direct current stimulation over Broca's region improves phonemic and semantic fluency in healthy individuals. *Neuroscience*, *183*, 64-70.
- Datta, A., Bansal, V., Diaz, J., Patel, J., Reato, D., & Bikson, M. (2009). Gyri-precise head model of transcranial direct current stimulation: Improved spatial focality using a ring electrode versus conventional rectangular pad. *Brain Stimulation*, *2*(4), 201-207.
- Davis, N.J., Gold, E., Pascual-Leone, A., & Bracewell, R.M. (2013). Challenges of proper placebo control for non-invasive brain stimulation in clinical and experimental applications. *The European journal of neuroscience*. [Epub ahead of print: doi: 10.1111/ejn.12307]
- Devlin, J.T., & Watkins, K.E. (2007). Stimulating language: insights from TMS. *Brain*, *130*(3), 610-622.
- Draganski, B., Gaser, C., Busch, V., Schuierer, G., Bogdahn, U., & May, A. (2004). Neuroplasticity: Changes in grey matter induced by training - Newly honed juggling skills show up as a transient feature on a brain-imaging scan. *Nature*, *427*(6972), 311-312.
- Epstein, C.M., Meador, K.J., Loring, D.W., Wright, R.J., Weissman, J.D., Sheppard, S., ... Davey, K.R. (1999). Localization and characterization of speech arrest during transcranial magnetic stimulation. *Clinical Neurophysiology*, *110*(6), 1073-1079.
- Fertonani, A., Rosini, S., Cotelli, M., Rossini, P.M., & Miniussi, C. (2010). Naming facilitation induced by transcranial direct current stimulation. *Behavioural Brain Research*, *208*(2), 311-318.
- Fiori, V., Coccia, M., Marinelli, C.V., Vecchi, V., Bonifazi, S., Ceravolo, M.G., ... Marangolo, P. (2011). Transcranial Direct Current Stimulation Improves Word Retrieval in Healthy and Nonfluent Aphasic Subjects. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *23*(9), 2309-2323.
- Flöel, A. (2011). Non-invasive brain stimulation and language processing in the healthy brain. *Aphasiology*, *26*(9), 1082-1102.
- Flöel, A., Meinzer, M., Kirstein, R., Nijhof, S., Deppe, M., Knecht, S., & Breitenstein, C. (2011). Short-term anomia training and electrical brain stimulation. *Stroke*, *42*(7), 2065-2067.
- Flöel, A., Rosser, N., Miichka, O., Knecht, S., & Breitenstein, C. (2008). Noninvasive brain stimulation improves language learning. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *20*(8), 1415-1422.
- Fridriksson, J. (2010). Preservation and modulation of specific left hemisphere regions is vital for treated recovery from anomia in stroke. *Journal of Neuroscience*, *30*(35), 11558-11564.
- Fridriksson, J., Richardson, J.D., Baker, J.M., & Rorden, C. (2011). Transcranial direct cur-

- rent stimulation improves naming reaction time in fluent aphasia: a double-blind, sham-controlled study. *Stroke*, 42(3), 819-821.
- Garnett, E.O. & Den Ouden, D.B. (in preparation) Effects of Cortical Stimulation on Self-Monitoring Performance in People Who Stutter.
- Hebb, D.O. (1949). *The Organization of Behavior: A Neuropsychological Theory*. New York: Wiley.
- Holland, A., Fromm, D., DeRuyter, E., & Stein, M. (1996). The efficacy of treatment of aphasia: A brief synopsis. *Journal of Speech and Hearing Research*, 39, 525-534.
- Holland, R., Leff, A.P., Josephs, O., Galea, J.M., Desikan, M., Price, C.J., ... Crinion, J. (2011). Speech Facilitation by Left Inferior Frontal Cortex Stimulation. *Current Biology*, 21(16), 1403-1407.
- Iyer, M.B., Mattu, U., Grafman, J., Lomarev, M., Sato, S., & Wassermann, E.M. (2005). Safety and cognitive effect of frontal DC brain polarization in healthy individuals. *Neurology*, 64(5), 872-875.
- Jung, I.Y., Lim, J.Y., Kang, E.K., Sohn, H.M., & Paik, N.J. (2011). The Factors Associated with Good Responses to Speech Therapy Combined with Transcranial Direct Current Stimulation in Post-stroke Aphasic Patients. *Annals of rehabilitation medicine*, 35(4), 460-469.
- Kang, E.K., Kim, Y.K., Sohn, H.M., Cohen, L.G., & Paik, N.J. (2011). Improved picture naming in aphasia patients treated with cathodal tDCS to inhibit the right Broca's homologue area. *Restorative neurology and neuroscience*, 29(3), 141-152.
- Kuo, H.I., Bikson, M., Datta, A., Minhas, P., Paulus, W., Kuo, M.F., & Nitsche, M.A. (2013). Comparing cortical plasticity induced by conventional and high-definition 4 x 1 ring tDCS: a neurophysiological study. *Brain stimulation*, 6(4), 644-648.
- Liuzzi, G., Freundlieb, N., Ridder, V., Hoppe, J., Heise, K., Zimmerman, M., ... Hummel, F.C. (2010). The Involvement of the Left Motor Cortex in Learning of a Novel Action Word Lexicon. *Current Biology*, 20(19), 1745-1751.
- Maguire, et al., Gadian, D.G., Johnsrude, I.S., Good, C.D., Ashburner, J., Frackowiak, R.S., & Frith, C.D. (2000). Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(8), 4398-4403.
- Malyutina, S. & Den Ouden, D.B. (in preparation) Manipulation of Verb Processing and Production with HD-tDCS.
- Marangolo, P., Marinelli, C.V., Bonifazi, S., Fiori, V., Ceravolo, M.G., Provinciali, L., & Tomaiuolo, F. (2011). Electrical stimulation over the left inferior frontal gyrus (IFG) determines long-term effects in the recovery of speech apraxia in three chronic aphasics. *Behavioural Brain Research*, 225(2), 498-504.
- Markram, H., Lübke, J., Frotscher, M., & Sakmann, B. (1997). Regulation of Synaptic Efficacy by Coincidence of Postsynaptic APs and EPSPs. *Science*, 275(5297), 213-215.
- Monti, A., Cogiamanian, F., Marceglia, S., Ferrucci, R., Mamelì, F., Mrakic-Spota, S., ... Priori, A. (2008). Improved naming after transcranial direct current stimulation in aphasia. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 79(4), 451-453.
- Monti, A., Ferrucci, R., Fumagalli, M., Mamelì, F., Cogiamanian, F., Ardolino, G., & Priori, A.

- (2013). Transcranial direct current stimulation (tDCS) and language. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 84(8), 832-842.
- Morrell, F., & Naitoh, P. (1962). Effect of cortical polarization on a conditioned avoidance response. *Experimental Neurology*, 6(6), 507-523.
- Naeser, M.A., Martin, P.I., Ho, M., Treglia, E., Kaplan, E., Bashir, S., & Pascual-Leone, A. (2012). Transcranial magnetic stimulation and aphasia rehabilitation. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 93(1 Suppl), S26-34.
- Naeser, M.A., Martin, P.I., Nicholas, M., Baker, E.H., Seekins, H., Kobayashi, M., ... Pascual-Leone, A. (2005). Improved picture naming in chronic aphasia after TMS to part of right Broca's area: an open-protocol study. *Brain and Language*, 93(1), 95-105.
- Nitsche, M.A., & Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *Journal of Physiology-London*, 527(3), 633-639.
- Pascual-Leone, A., Amedi, A., Fregni, F., & Merabet, L.B. (2005). The plastic human brain cortex. *Annual Review of Neuroscience*, 28, 377-401.
- Pascual-Leone, A., & Najib, U. (2011). Paradoxical functional facilitation with noninvasive brain stimulation. In N. Kapur (Ed.), *The Paradoxical Brain* (pp. 234-260). Cambridge: Cambridge University Press.
- Pulvermüller, F. (2005). Brain mechanisms linking language and action. *Nature Reviews Neuroscience*, 6(7), 576-582.
- Ross, L.A., McCoy, D., Wolk, D.A., Coslett, H.B., & Olson, I.R. (2010). Improved proper name recall by electrical stimulation of the anterior temporal lobes. *Neuropsychologia*, 48(12), 3671-3674.
- Sagi, Y., Tavor, I., Hofstetter, S., Tzur-Moryosef, S., Blumenfeld-Katzir, T., & Assaf, Y. (2012). Learning in the Fast Lane: New Insights into Neuroplasticity. *Neuron*, 73(6), 1195-1203.
- Saur, D., Lange, R., Baumgaertner, A., Schraknepper, V., Willmes, K., Rijntjes, M., & Weiller, C. (2006). Dynamics of language reorganization after stroke. *Brain*, 129(6), 1371-1384.
- Sparing, R., Dafotakis, M., Meister, I.G., Thirugnanasambandam, N., & Fink, G.R. (2008). Enhancing language performance with non-invasive brain stimulation—a transcranial direct current stimulation study in healthy humans. *Neuropsychologia*, 46(1), 261-268.
- Suzuki, K., Fujiwara, T., Tanaka, N., Tsuji, T., Masakado, Y., Hase, K., ... Liu, M. (2012). Comparison of the after-effects of transcranial direct current stimulation over the motor cortex in patients with stroke and healthy volunteers. *International Journal of Neuroscience*, 122(11), 675-681.
- Vines, B.W., Norton, A.C., & Schlaug, G. (2011). Non-invasive brain stimulation enhances the effects of melodic intonation therapy. *Frontiers in Psychology*, 2, 230.
- Wirth, M., Rahman, R.A., Kuenecke, J., Koenig, T., Horn, H., Sommer, W., & Dierks, T. (2011). Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on behaviour and electrophysiology of language production. *Neuropsychologia*, 49(14), 3989-3998.
- You, D.S., Kim, D.Y., Chun, M.H., Jung, S.E., & Park, S.J. (2011). Cathodal transcranial direct current stimulation of the right Wernicke's area improves comprehension in subacute stroke patients. *Brain and Language*, 119(1), 1-5.

Zaghi, S., Heine, N., & Fregni, F. (2009). Brain stimulation for the treatment of pain: A review of costs, clinical effects, and mechanisms of treatment for three different central neuromodulatory approaches. *Journal of Pain Management*, 2(3), 339-352.