

**Transcranial direct current stimulation – en behandlingsmetode
ved depresjon og Alzheimers sykdom også i Norge?**

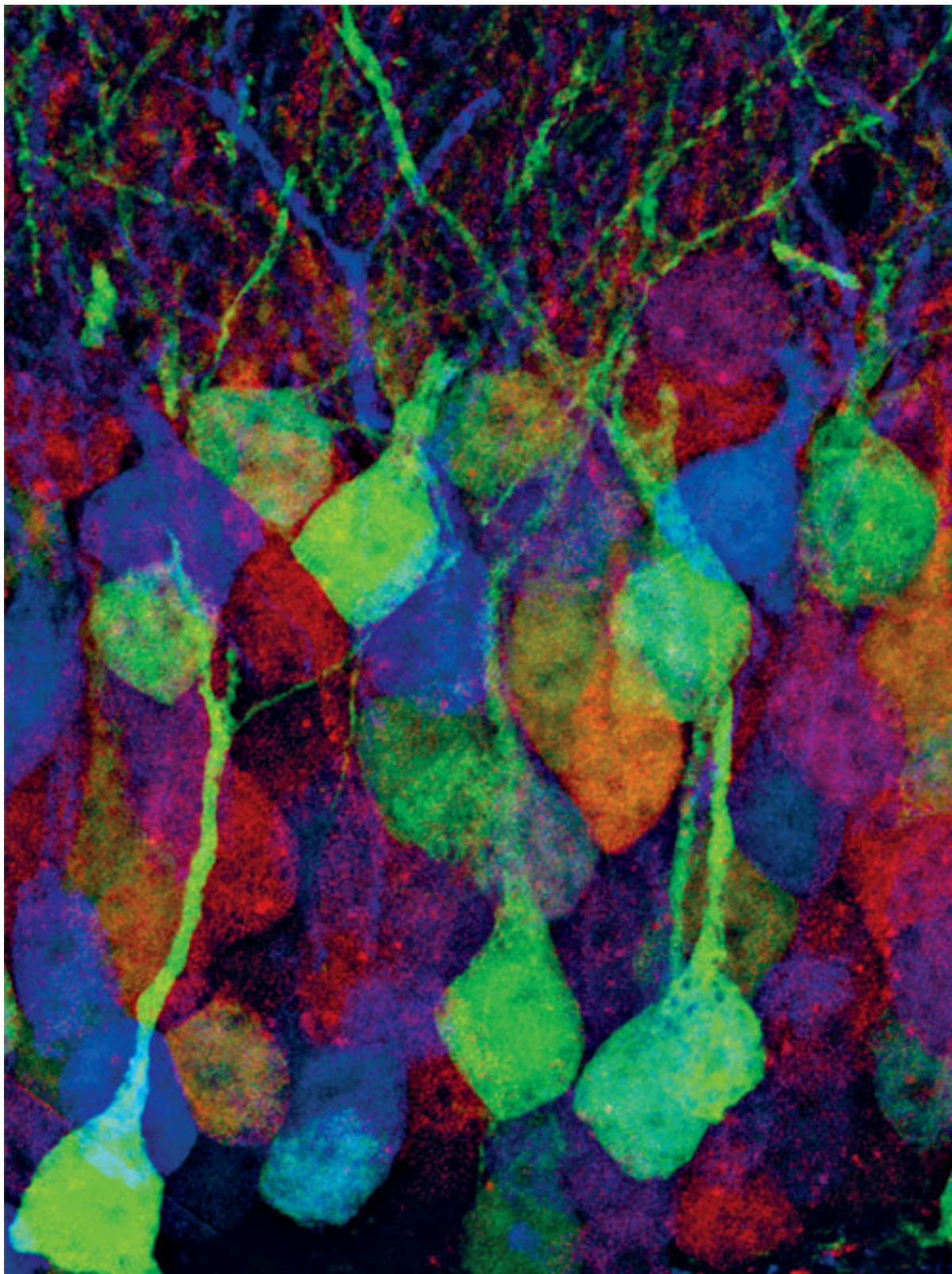
Martin Bystad , Asbjørn Fagerlund og Per M. Aslaksen

Transcranial direct current stimulation – en behandlingsmetode ved depresjon og Alzheimers sykdom også i Norge?

Det er mulig å endre hjernens plastisitet ved hjelp av enkle virkemidler. Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS), som på norsk kan oversettes til «transkranial likestrømstimulering», er en ikke-invasiv nevromodulerende metode.

STIMULERT: Ved Transcranial Direct Current Stimulation påføres hodebunnen en svak elektrisk likestrøm. Dette påvirker kortikal aktivering i bestemte områder av hjernen, og kan ha betydning for ulike psykiske lidelser eller funksjonstap etter hjerneskader.

Illustrasjonsfoto: Flickr



Det har lenge vært kjent at elektrisk stimulering kan endre cerebral aktivitet ved å påvirke nevralt hvilemembranpotensialer. Slik modulering av bestemte hjerneområder kan være av betydning

for ulike psykiske lidelser eller funksjonstap etter hjerneskader (Nitsche & Paulus, 2011). En behandlingsform som påvirker cerebral aktivitet er transcranial Direct Current Stimulation (tDCS), som på norsk kan oversettes til «transkranial likestrømstimulering». Dette er en ikke-invasiv nevromodulerende metode som innebærer at to eller flere elektroder festes i hodebunnen, der plasseringen av elektroden bestemmes av det området man ønsker å stimulere. Deretter gis en svak elektrisk likestrøm. Selv om dette kun er en svak elektrisk strøm som påføres hodebunnen, vil strømmen påvirke underliggende kortikale områder (Fregni & Pascual-Leone, 2007).

Virkningsmekanismen i tDCS er endringer i hvilemembranpotensialet, slik at den nevronale aktiviteten påvirkes (Nitsche & Paulus, 2011). Hvis man utsetter hjernen for dette over tid, vil endringene i hvilemembranpotensialet vedvare etter stimuleringsperioden. Denne antakelsen bygger på kunnskaper om at hjernens plastisitet påvirkes gjennom såkalt langtidspotensiering (LTP) (Andersen, Blackstad & Lømo, 1966). Fordi selve tDCS-behandlingen er lite merkbar, kan den lett placebokontrolleres, og effekten kan derfor undersøkes i randomiserte placebokontrollerte studier.

To eller flere elektroder festes i hodebunnen. Deretter gis en svak elektrisk likestrøm som påvirker underliggende kortikale områder

Det har vært en økende interesse for tDCS de siste årene. En av årsakene til dette er at tDCS er en risikofri og smertefri metode, som er enkel å gjennomføre (Nitsche & Paulus, 2011). Det er også observert få bivirkninger ved bruk av tDCS. Kortvarig rødhet eller kløe der elektroden har vært plassert, er de vanligste bivirkningene (Brunoni et al., 2011). Det har vært rapportert om episoder med mani, hodepine og tretthet, men slike bivirkninger er sjeldne (Kalu, Sexton, Loo & Ebmeier, 2012).

Som behandlingsmetode har tDCS vist seg å være effektiv for tilstander som rehabilitering etter hjerneslag (Fregni & Pascual-Leone, 2007) og kroniske smertetilstander (Fregni et al., 2006). I tillegg har man sett at tDCS kan bedre kognitive funksjoner, bl.a. arbeidshukommelse (Chi, Fregni & Snyder, 2010) og deklarativ hukommelse (Javadi & Walsch, 2011). En vanlig behandlingsprosedyre er stimulering med en strømstyrke på 1–2 mA og med en varighet på 20–30 minutter (Nitsche & Paulus, 2011).

Som behandlingsmetode må ikke tDCS forveksles med elektrokonvulsiv terapi (ECT). Mens tDCS gir en vedvarende og svak strøm over et fokalt område av hjernen, gis ECT som en kortpulsstimulering bilateralt eller unilateralt (Higgins & George, 2008). Ved ECT medfører stimuleringen epileptiske anfall, mens behandlingen med tDCS sjelden er fysisk merkbar. I motsetning til ECT krever tDCS ingen anestesi og kan administreres av psykologer.

Foreløpig er tDCS lite utprøvd i Norge. I denne artikkelen oppsummerer vi forskning på tDCS som en mulig behandlingsmetode ved depresjon og Alzheimers sykdom. Vi konsentrerer oss om de nyeste oversiktsstudiene og enkeltstudiene som er gjort på dette feltet.

tDCS ved depresjon

I en del tilfeller kan man se redusert aktivitet i fremre deler av hjernen ved en unipolar depresjon, spesielt i området dorsolateral prefrontal cortex (Grimm et al., 2008; Landrø & Andersson, 2012). En unipolar depresjon kjennetegnes av vedvarende nedstemthet, tap av energi, søvnproblemer, pessimistisk tenkemåte, følelse av verdiløshet, selvmordstanker og konsentrasjonsvansker (Seligman, Walker & Rosenhan, 2001). Det er gjennomført flere studier av tDCS-behandling ved depresjon gjennom å stimulere dorsolateral prefrontal cortex. Tre randomiserte placebokontrollerte studier (Boggio et al., 2008; Fregni et al., 2006; Rigonatti et al., 2008) viste at aktiv tDCS-behandling gir en signifikant reduksjon av depressive symptomer hos pasienter med unipolar depresjon. På bakgrunn av disse funnene ble det konkludert med at tDCS var en lovende behandlingsform ved denne lidelsen (Nitsche, Boggio, Fregni & Pascual-Leone, 2009). I en metaanalyse ble flere av de nyere studiene på tDCS og depresjon gjennomgått (Kalu, Sexton, Loo & Ebmeier, 2012). I de fleste av studiene ble det gitt fem påfølgende stimuleringer med en varighet på 20 minutter. Selv om konklusjonen fra metaanalysen var at tDCS har potensial som en effektiv behandlingsmetode ved depresjon, var resultatene fra studiene sprikende. Noen av studiene fant ingen signifikant forskjell mellom aktiv og placebo tDCS. I tillegg hadde de fleste av studiene i underkant av 20 deltakere.

Det er antatt at en optimalisering av behandlingsparadigme kan gi bedre resultater ved depresjonsbehandling (Murphy, Boggio & Fregni, 2009). Lengre og flere tDCS stimuleringer samt mer fokal stimulering, kan være måter å forbedre behandlingen på, ettersom endringene kan gjøre stimuleringen av målområdet i dorsolateral prefrontal cortex mer effektiv og dermed gi større behandlingseffekt. Den nåværende kunnskapen om tDCS som behandlingsmetode ved depresjon er beheftet med usikkerhet. Randomiserte placebokontrollerte studier med flere deltagere vil kunne imøtegå noe av denne usikkerheten. Hvis man i tillegg inkluderer en kontrollgruppe uten intervensjon, vil man også kunne sammenligne naturlig sykdomsutvikling med aktiv og placebo tDCS. Dette vil gi verdifull kunnskap om placeboeffekten av tDCS, som man kan anta er betydelig siden behandling med «hjernestimulering» kan utløse forventninger hos pasientene.

tDCS ved Alzheimers sykdom

Alzheimers sykdom (AS) er en degenerativ hjernesykdom som medfører gradvis reduksjon av kognitiv kapasitet. Det innebærer at både hukommelsesfunksjoner, visuospatiale og språklige evner og eksekutive funksjoner svekkes progressivt (Engedal & Haugen, 2009; Lezak, 2004). AS er den vanligste årsaken til demens og utgjør om lag 60 % av alle tilfeller av demens (Hestad & Reinvang, 2008). Aldring er en meget viktig risikofaktor for å få AS (Engedal & Haugen, 2009).

Svekket deklarativ hukommelse er ofte det første merkbare tegnet på lidelsen (Lezak, 2004; Wetterberg, 2005). Det er særlig utsatt verbal og visuell gjenkalling og gjenkjenning som svekkes (Engedal & Haugen, 2009). Noe av årsaken til hukommesssvikten hos AS-pasienter er nettopp at sykdommen medfører redusert kortikal aktivitet i temporal korteks (Carlson, 2009; Ferruci et al., 2008). Siden temporal korteks er et viktig område for hukommelsesfunksjoner (Baddeley, 1999) kan det være hensiktsmessig å stimulere dette området hos pasienter med AS.

Det foreligger tre randomiserte placebokontrollerte studier av tDCS-stimulering av temporal korteks hos pasienter med AS (Boggio et al., 2009; Boggio et al., 2012; Ferruci et al., 2008). Alle tre studiene benyttet kognitive tester som mål på effekten av behandlingen. I to av dem (Boggio et al., 2009; Boggio et al., 2012) ble det funnet at tDCS-stimulering forbedret visuell gjenkjenningsevne. Den tredje studien fant forbedring i verbal gjenkjenning (Ferruci et al., 2008). I en av studiene (Boggio et al., 2012) ble temporal korteks stimulert i 30 minutter i fem påfølgende dager. I denne studien fant man også at bedringen i gjenkjenningsevnen vedvarte i en måned etter stimuleringen. Oppmerksomhetsfunksjoner ble testet i alle de tre nevnte studiene, men tDCS behandlingen bedret ikke disse funksjonene. Det betyr at endringer i oppmerksomhet ikke kan forklare forbedringen i hukommelsesfunksjon (Boggio et al., 2012).

Funnene fra de tre studiene er lovende og viser at tDCS kan bedre hukommelsen, men generaliserbarheten er begrenset siden de kun hadde mellom 10 og 15 deltagere. Det er anbefalt at tDCS ved Alzheimers sykdom utforskes nærmere, spesielt siden vi vet lite om langtidseffektene av denne typen behandling (Freitas, Mondragón-Llorca & Pascual-Leone, 2011; Nardone et al., 2012). Det anbefales å gjennomføre flere randomiserte placebokontrollerte studier på sykdomsmodifiserende behandling ved AS (Alzheimer Association, 2012).

Konklusjon

Som behandlingsmetode er tDCS enkel å anvende i klinisk praksis. Behandlingen er forbundet med få og ufarlige bivirkninger. Det foreligger foreløpig generelt få effektstudier av tDCS, men metoden har vist lovende resultater på en rekke tilstander. I behandling av unipolar depresjon har tDCS så langt gitt variable resultater, men flere studier med større utvalg er nødvendig for å konkludere vedrørende nytten av denne behandlingsformen. Ved Alzheimers sykdom (AS) har tDCSbehandling gitt lovende resultater, men få studier begrenser generaliserbarheten. Ved AS er det behov for flere sykdomsmodifiserende behandlingsmetoder, og det er grunn til å anbefale at tDCS gjennomgår videre klinisk utprøving.

Referanser

- Alzheimer's Association (2012). Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*, 8, 1–69.
- Andersen, P., Blackstad, T. W. & Lømo, T. (1966). Location and identification of excitatory synapses on hippocampal pyramide cells. *Experimental Brain Research*, 1, 236.
- Baddeley, A. D. (1999). *Essentials of human memory*. London: Psychology Press.
- Boggio, P. S., Ferrucci, R., Mameli, F., Martins, D., Martins, O., Vergari, M. et al., (2012). Prolonged visual memory enhancement after direct current stimulation in Alzheimer's disease. *Brain Stimulation*, 5, 223–230.
- Boggio P. S., Khoury, L. P., Martins, D. C., Martins, O. E., de Macedo, E. C. & Fregni, F. (2009). Temporal cortex direct current stimulation enhances performance on a visual recognition memory task in Alzheimer disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 80, 444–447.
- Boggio, P. S., Rigonatti, S. P., Ribeiro, R. B., Myczkowski, M. L., Nitsche, M. A., Pascual-Leone, A. et al., (2008). A randomized, double-blind clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of major depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 11(2), 249–254.
- Brunoni, A. R., Amadera, J., Berbel, B., Volz, M. S., Rizzerio, B. G. & Fregni, F. (2011). A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 14, 1133–1145.

- Carlson, N. (2009). *Physiology of behavior*. Berkeley: Pearson Education.
- Chi, R. P., Fregni, F. & Snyder, A.W. (2010). Visual memory improved by non-invasive brain stimulation. *Brain Research, 1353*, 168–175.
- Engedal K. & Haugen, P. K. (2009). *Demens – fakta og utfordringer*. Tønsberg: Forlaget Aldring og Helse.
- Ferrucci, R., Mameli, F., Guidi, I., Mrakic-Sposta, S., Vergari, M., Marceglia, S. et al. (2008). Transcranial Direct Current Stimulation improves recognition memory in Alzheimer disease. *Neurology, 71*, 493–498.
- Fregni, F., Boggio, P. S., Lima, M. C., Ferreira, M. J., Wagner, T., Rigonatti, S. P. et al. (2006). A sham-controlled phase II trial of transcranial direct current stimulation of treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. *Pain, 122*, 197–209.
- Fregni, F., Boggio, P. S., Nitsche, M. A., Marcolin, S. P., Rigonatti, A. & Pascual-Leone. (2006). Treatment of major depression with transcranial direct current stimulation. *Bipolar Disorder, 8*, 203–204.
- Fregni, F. & Pascual-Leone, A. (2007). Technology Insight: non-invasive brain stimulation in neurology – perspectives on the therapeutic potentials of rTMS and tDCS. *Nature Clinical Practice Neurology, 7*, 383 - 393.
- Freitas, C., Mondragòn-Llorca, H. & Pascual-Leone, A. (2011). Noninvasive brain stimulation in Alzheimer`s disease: a systematic review and perspectives for the future. *Experimental Gerontology, 48*(8), 611–627.
- Grimm, S., Beck, J., Schuebach, D., Hell, D., Boesiger, P., Bermpohl, F. et al. (2008). Imbalance between left and right dorsolateral prefrontal cortex in major depression is linked to negative emotional judgment: an fMRI study in severe major depressive disorder. *Biological Psychiatry, 63*, 369–376.
- Hestad, K. & Reinvang, I. (2008). Normal og patologisk kognitiv aldring – kan de skilles? *Tidsskrift for Norsk Psykologforening, 45*, 1133–1142. Higgins, E. S. & George, M. S. (2008). *Brain stimulation therapies for clinicians*. Arlington: American Psychiatric Publication.
- Javadi, A. H. & Walsch, V. (2011). Transcranial direct current stimulation (tDCS) of the left dorsolateral prefrontal cortex modulates declarative memory. *Brain Stimulation*, doi: 10.1016 / j.brs.2011.06.007.

- Kalu, U. G., Sexton, C. E., Loo, K. C. & Ebmeier, K. P. (2012). Transcranial Direct Current Stimulation in the treatment of major depression: a meta-analysis. *Psychological Medicine*, 42(9), 1–10.
- Landrø, N. I. & Andersson, S. (2012). Et nevrokognitiv perspektiv på utvikling og behandling av unipolare depresjoner. *Tidsskrift for Norsk Psykologforening*, 49, 14–20.
- Lezak, M.D. (2004). *Neuropsychological Assessment* (4. utg.). New York: Oxford University Press.
- Murphy, D. N., Boggio, P. S. & Fregni, F. (2009). Transcranial direct current stimulation as a therapeutic tool for treatment of major depression: insights from past and recent clinical studies. *Current Opinion in Psychiatry*, 22, 306–311.
- Nardone, R., Bergmann, J., Christova, M., Caleri, F., Tezzon, F. & Ladurner, G. et al. (2012). Effects of transcranial brain stimulation for the treatment of Alzheimer disease: a review. *International Journal of Alzheimer Disease*, (2012). Nedlastet 10. oktober 2012 fra <http://www.hindawi.com/journals/ijad/2012/687909/>.
- Nitsche, M. A., Boggio, P. S., Fregni, F. & Pascual-Leone, A. (2009). Treatment of depression with transcranial direct current stimulation (tDCS): A review. *Experimental Neurology*, 219, 14–19.
- Nitsche, M. A. & Paulus, W. (2011). Transcranial Direct Current Stimulation – update 2011. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 29, 463–492.
- Rigonatti, S. P., Boggio, P. S., Myczkowski, M. L., Otta, E., Fiquer, J. T., Ribeiro, R. B. et al. (2008). Transcranial Direct Current Stimulation and fluoxetine for the treatment of depression. *European Psychiatry*, 23, 74–76.
- Seligman, M.E.P., Walker, E.F. & Rosenhan, D.L. (2001). *Abnormal Psychology*. New York: Norton & Company.
- Wetterberg, P. (2005). *Hukommelsesboken – hvorfor vi husker godt og glemmer lett*. Oslo: Gyldendal Akademiske Forlag.