УДК 612.825.1

ТРАНСКРАНИАЛЬНАЯ ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ СТИМУЛЯЦИЯ ПОСТОЯННЫМ ТОКОМ С ВЫСОКИМ РАЗРЕШЕНИЕМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

© 2021 г. А. Г. Пойдашева^{а, *}, И. С. Бакулин^а, Д. Ю. Лагода^а, Е. Л. Павлова^б,
Н. А. Супонева^а, М. А. Пирадов^а

^аФГБНУ “Научный центр неврологии”, Москва, Россия

^бКафедра реабилитационной медицины, Каролинский институт, Университетский госпиталь Дандерюд, Стокгольм, Швеция

*e-mail: alexandra.poydasheva@gmail.com

Поступила в редакцию 27.07.2020 г.

После доработки 28.09.2020 г.

Принята к публикации 03.10.2020 г.

Транскраниальная электрическая стимуляция постоянным током (tDCS) – интенсивно развивающееся направление неинвазивной нейромодуляции. Несмотря на большое количество опубликованных исследований, к настоящему моменту данные относительно возможности клинического применения метода противоречивы. Одним из ограничений tDCS является низкая фокальность стимуляции при использовании стандартного монтажа. tDCS с высоким разрешением (HD-tDCS) – модификация метода, состоящая в использовании кольцевых электродов небольших размеров, позволяющая увеличить фокальность стимуляции. При наиболее часто используемом монтаже HD-tDCS 4 × 1 кольцевой электрод (анод или катод) расположен над целевой областью и окружен 4 референсными электродами противоположной полярности. В статье рассмотрены полученные к настоящему времени данные, касающиеся методологии, физиологических аспектов, клинической эффективности, безопасности и переносимости HD-tDCS.

Ключевые слова: транскраниальная электрическая стимуляция, tDCS, микрополяризация, HD-tDCS, tDCS с высоким разрешением

DOI: 10.31857/S0301179821010070

1. ВВЕДЕНИЕ

Транскраниальная электрическая стимуляция (ТЭС) мозга слабым током имеет длительную историю применения в исследовательской и клинической практике [38, 85, 28]. В нашей стране в течение длительного времени применяются такие методы, как “микрополяризация мозга” [3–5] и “импульсная транскраниальная электростимуляция” [2]. Значительный рост интереса к применению ТЭС во всем мире отмечается с начала XXI века после публикации ряда работ, показавших возможность с помощью этого метода модулировать возбудимость моторной коры [68, 69, 74]. Сегодня ТЭС является интенсивно развивающимся направлением неинвазивной нейромодуляции [35, 53, 55, 92, 94].

Наиболее распространенным методом ТЭС является стимуляция постоянным током (transcranial direct current stimulation, tDCS). При tDCS чаще всего используют два электрода, один из которых является анодом, а другой – катодом.

В большинстве случаев используются электроды с размером 5 × 5 или 5 × 7 см. Интенсивность стимуляции обычно составляет 1–2,5 мА, продолжительность одной сессии – 10–40 мин [9].

К настоящему времени получены противоречивые данные относительно возможности клинического применения tDCS при различных заболеваниях нервной системы [53]. Важным ограничением при использовании стандартной tDCS с большими электродами является низкая фокальность стимуляции, приводящая к модуляции активности не только целевой области, но и других регионов головного мозга [38, 87]. Одним из вариантов решения этой проблемы является использование tDCS с высоким разрешением (high-definition tDCS, HD-tDCS), впервые предложенной в 2007 году [20, 21]. За прошедшее время в мире накоплен определенный опыт применения этого метода как в исследовательской, так и в клинической практике. В настоящей статье после рассмотрения общих вопросов применения tDCS

обсуждаются полученные к настоящему времени данные, касающиеся методологии, физиологических аспектов, клинической эффективности, безопасности и переносимости HD-tDCS.

2. ТРАНСКРАНИАЛЬНАЯ ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ СТИМУЛЯЦИЯ ПОСТОЯННЫМ ТОКОМ (TDCS) – ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ, КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ И ОГРАНИЧЕНИЯ

Первичный эффект tDCS предположительно связан с подпороговым сдвигом мембранного потенциала в сторону гипер- или деполяризации в зависимости от полярности электродов. Анодная стимуляция сопровождается сдвигом мембранного потенциала в сторону деполяризации, что облегчает формирование спайков, в то время как катодная стимуляция, напротив, сдвигает мембранный потенциал в сторону гиперполяризации и уменьшает вероятность формирования спайков [10, 11, 53, 35]. Таким образом, физиологический эффект tDCS обусловлен модуляцией возбудимости и изменением частоты формирования спайков при активации нейронов другими факторами и не сопровождается возникновением потенциала действия [9, 55, 75].

Основным подтверждением нейромодулирующего эффекта tDCS на возбудимость коры головного мозга у людей являются результаты исследований с применением транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) и регистрацией вызванных моторных ответов (ВМО). Показано, что анодная стимуляция приводит к увеличению, а катодная – к уменьшению амплитуды ВМО [67–69]. Зависимый от полярности модулирующий эффект tDCS на возбудимость показан также в отношении соматосенсорной и зрительной коры [7, 57]. tDCS оказывает эффект не только на область мозга, расположенную под электродами, но и на множество других корковых и подкорковых структур, воздействуя и моделируя активность нейрональных сетей [56, 62, 94].

Важно отметить, что модулирующий эффект tDCS может сохраняться в течение определенного времени (от нескольких минут до часов в зависимости от протокола) после окончания стимуляции [53, 67, 69, 73]. Нейромодулирующий эффект tDCS в первую очередь связан с влиянием на опосредованные NMDA-рецепторами процессы нейропластичности, сходные с долговременной потенциацией и депрессией [53, 94]. В частности, показано, что введение декстрометорфана – блокатора NMDA-рецепторов – нивелирует нейромодулирующий эффект анодной и катодной tDCS [54, 66]. Сохранение физиологического эффекта tDCS после окончания стимуляции определяет значительный инте-

рес к терапевтическому применению этого метода [53].

Проведено большое количество клинических исследований, направленных на изучение эффективности применения tDCS при различных заболеваниях нервной системы, включая депрессию, аддитивные расстройства, фибромиалгию, болевые синдромы, инсульт, болезнь Паркинсона, эпилепсию, рассеянный склероз, тиннит и другие [44, 53, 71, 83, 95]. Однако результаты этих исследований не позволяют сделать однозначных выводов, что связано, в том числе, с использованием различных протоколов стимуляции. Кроме того, большинство исследований выполнено на небольших выборках пациентов.

Согласно рекомендациям международной группы экспертов, в настоящее время отсутствуют рекомендации с уровнем доказательности А (определенно эффективно) для применения tDCS в клинической практике. Уровень доказательности В (вероятно эффективно) определен для: 1) анодной tDCS первичной моторной коры левого полушария при фибромиалгии (катод – правая орбитофронтальная область); 2) анодной tDCS левой дорсолатеральной префронтальной коры при депрессивном эпизоде без фармакорезистентности (катод – правая орбитофронтальная кора); 3) анодной tDCS правой дорсолатеральной префронтальной коры при аддитивных расстройствах (addiction/craving, катод – левая орбитофронтальная кора). Кроме того, уровень доказательности С (возможно эффективно) определен для анодной tDCS левой (или контрлатеральной стороне боли) первичной моторной коры при хронической нейропатической боли в ногах у пациентов с поражением спинного мозга (катод – правая орбитофронтальная область). В ряде случаев сформулировано заключение об отсутствии эффективности tDCS с уровнем доказательности В. Для всех остальных заболеваний и протоколов стимуляции до настоящего времени недостаточно данных для формулировки рекомендаций [53].

Важнейшей проблемой при применении tDCS является высокая внутри- и межиндивидуальная вариабельность физиологических эффектов стимуляции [17, 26, 36, 46, 47, 91]. Показана условность классического дихотомического подхода, рассматривающего анодную стимуляцию как активизирующую, а катодную как ингибирующую. Физиологический эффект стимуляции определяется большим количеством факторов, включая не только монтаж электродов, но и продолжительность стимуляции, ее интенсивность и другие особенности протокола [53, 94]. Большее значение в определении эффектов стимуляции имеет текущая и предшествующая нейрональная активность, а также различные индивидуальные особенности [37, 47]. В настоящее время разрабаты-

ваются различные подходы к персонификации и увеличению прецизионности и контролируемости эффектов tDCS и других методов неинвазивной стимуляции мозга [37, 47, 86, 94].

3. HD-tDCS: МЕТОДОЛОГИЯ, РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЭЛЕКТРИЧЕСКОГО ТОКА И ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

Методология

HD-tDCS была предложена для увеличения фокальности стимуляции за счет использования специальных электродов небольших размеров и модификации их расположения [20, 21]. Для проведения HD-tDCS используются кольцевые хлор-серебряные электроды (так называемые электроды высокого разрешения) с площадью контактной поверхности менее 5 см^2 [9]. В наиболее распространенном варианте HD-tDCS используется монтаж 4×1 , при котором расположенный над целевой областью для стимуляции центральный кольцевой электрод (анод или катод) окружен 4 референсными электродами [20, 22, 87]. Центральный электрод определяет полярность стимуляции (анодная или катодная) и соответствующие нейрофизиологические эффекты, в то время как референсные электроды ограничивают область стимуляции [89]. Технические и методологические аспекты применения HD-tDCS подробно описаны в работе Villamar и соавт. (2013a).

Распределение электрического тока

Увеличение фокальности стимуляции при использовании HD-tDCS по сравнению со стандартной tDCS показано в ряде исследований с применением моделирования распределения электрического поля [6, 12, 14, 19, 22, 27, 87]. Так, в одной из работ [19] выявлено, что при использовании стандартного монтажа и электродов стандартных размеров (анод – С3, катод – Fr2; размер электродов – $5 \times 7 \text{ см}$) наблюдается широкое распространение электрического тока на различные участки головного мозга, включая префронтальную кору билатерально, премоторную кору, левую прецентральную извилину, кору островка и таламус с двух сторон, а также структуры ствола мозга (здесь и далее при указании монтажа указываются положение электродов в соответствии со стандартной системой размещения электродов “10–20%”). Наиболее интенсивный ток при этом наблюдается в префронтальной коре. При использовании HD-tDCS (анод – С3) распределение тока практически ограничено областью локализации референсных электродов, при этом максимум тока локализован в глубине центральной борозды и расположенных рядом участках коры, включая первичную моторную и соматосенсорную кору. Напряженность электрического поля в

других участках мозга (островок, поясная извилина, таламус, структуры ствола мозга и другие области) при HD-tDCS является незначительной по сравнению со стандартным монтажом электродов [19].

Необходимо подчеркнуть, что при использовании стандартного монтажа электродов наиболее интенсивный ток регистрируется между электродами, в то время как при HD-tDCS – в области расположения центрального электрода [20, 22]. Уменьшение расстояния между центральным и референсными электродами при HD-tDCS приводит к увеличению фокальности стимуляции [19]. Увеличение этого расстояния может приводить к увеличению интенсивности, а также широты и глубины распространения электрического тока [22].

Увеличение фокальности стимуляции при проведении HD-tDCS обеспечивает направленную и более контролируемую модуляцию активности определенных участков коры головного мозга. При этом крайне важным является моделирование распределения электрического поля, позволяющее использовать монтаж, оказывающий эффект именно на целевой регион головного мозга. Более того, показано, что при использовании HD-tDCS отмечается увеличение межиндивидуальной вариабельности распределения электрического поля [60], что определяет необходимость применения моделирования с учетом индивидуальных анатомических особенностей для персонификации различных показателей протоколов стимуляции [22].

За счет использования четырех референсных электродов направленность модуляции возбудимости целевой области при HD-tDCS определяется преимущественно полярностью центрального электрода, в то время как при использовании стандартного монтажа электродов необходимо учитывать физиологический эффект обоих электродов [87]. В то же время необходимо отметить, что применение HD-tDCS не решает проблему условности традиционного дихотомического рассмотрения эффекта анодной и катодной стимуляции как активирующего и ингибирующего соответственно [33].

Кроме монтажа 4×1 , в исследовательской практике описано также применение монтажа 2×2 , при котором 4 электрода располагаются в углах квадрата (размером $4 \times 4 \text{ см}$), центрированного относительно целевой области для стимуляции. Два анода располагаются сзади, а два катода – впереди от целевой области, что обеспечивает ее стимуляцию в задне-переднем направлении. По данным моделирования распределения электрического поля, при использовании этого монтажа можно добиться еще большей фокусности стимуляции даже по сравнению с монтажом 4×1 за

счет уменьшения расстояния между электродами с разной полярностью [19].

Физиологические эффекты

В ряде работ изучались физиологические эффекты HD-tDCS у здоровых добровольцев. Было показано, что HD-tDCS, как и стандартные протоколы, может приводить к модуляции возбудимости моторной коры [14, 52]. Выявлена способность HD-tDCS моторной коры снижать пороги холодовой и тепловой чувствительности [12]. Кроме того, в исследованиях на здоровых добровольцах показаны различные нейропсихологические эффекты HD-tDCS (см., например, [18, 34, 41, 45, 51]). Детальный анализ этих работ выходит за рамки данной статьи.

Большой интерес представляют результаты исследования, проведенного Куо соавт. (2013), в котором сравнивался эффект на возбудимость моторной коры анодной и катодной tDCS при стандартном и 4×1 монтаже электродов. Для проведения tDCS со стандартным монтажом использовались электроды больших размеров; стимулирующий электрод (7×5 см) располагался над корковым представительством мышцы-мишени, а референсный (10×10 см) – в правой орбитальной области. HD-tDCS проводилась с использованием небольших (внешний радиус – 12 мм, внутренний – 6 мм) кольцевых электродов; центральный электрод также располагался над корковым представительством мышцы-мишени, 4 референсных электрода – на расстоянии 3.5 см от него. Таким образом, сравнивался эффект полярности стимулирующего электрода (анод/катод) и типа электродов (электроды стандартного размера/HD-электроды). tDCS в обоих случаях проводилась с интенсивностью 2 мА, продолжительность стимуляции составляла 10 мин. С помощью регистрации ВМО было показано, что при использовании обеих монтажей электродов анодная стимуляция приводит к увеличению, а катодная – к уменьшению возбудимости моторной коры. В то же время было выявлено, что при использовании HD-tDCS наиболее выраженная модуляция возбудимости моторной коры регистрируется позже (через 30 мин после окончания стимуляции) и сохраняется дольше (более 2 ч) по сравнению со стандартным монтажом электродов. Полученные данные о более продолжительном модулирующем эффекте HD-tDCS могут иметь большое значение для терапевтического применения этого метода [52].

Принципы, положенные в основу HD-tDCS, могут быть использованы для дальнейшего развития метода ТЭС. Так, небольшие кольцевые электроды могут применяться для мультифокусной стимуляции мозга, при которой большое количество стимулирующих электродов располагается

достаточно близко друг к другу [9, 23]. При использовании такого подхода становится возможной одновременная стимуляция нескольких регионов мозга, объединенных в сеть, с подбором данных об оптимальном расположении электродов и интенсивности тока на основании индивидуальных данных нейровизуализации, в частности, функциональной МРТ (фМРТ) покоя с оценкой функциональной коннективности [80]. Это позволяет одновременно стимулировать регионы мозга, характеризующиеся синхронными осцилляциями спонтанной активности. Показано, что при использовании мультифокусной стимуляции участков нейрональной сети отмечается увеличение выраженности и продолжительности нейрофизиологического эффекта по сравнению со стимуляцией электродами с теми же размерами, но расположенными стандартным образом [30]. Эти предварительные данные открывают широкие перспективы дальнейшего изучения нейрофизиологических эффектов и клинической эффективности мультифокусной стимуляции нейрональных сетей.

Другим примером модификации метода HD-tDCS может служить применение стимуляции не постоянным, а переменным током (HD-tACS, alternating current stimulation) при использовании монтажа 4×1 [42, 77], однако данный протокол изучен в значительно меньшей степени.

4. КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ HD-TDCS

Несмотря на относительно небольшое время, прошедшее с момента внедрения методики HD-tDCS в исследовательскую практику, к настоящему моменту опубликован ряд работ, посвященных изучению эффектов стимуляции при различных заболеваниях нервной системы.

Тиннит

Одним из наиболее изученных показаний для применения HD-tDCS является тиннит [15, 43, 48, 49, 81, 82]. В качестве мишеней наиболее часто используются теменно-височная область и префронтальная кора. Для стимуляции височной области анод располагается на середине расстояния между С3 и Р5, катоды – над С5, ТР7, СР3 и Р5, тогда как для стимуляции префронтальной коры анод располагается над F4, катоды – над F2, FC4, F6 и AF4. В исследовании, проведенном Jacquemin и соавт., проводилось сравнение двух протоколов tDCS (в одном случае электроды локализовались над дорсолатеральной префронтальной корой (ДЛПФК) билатерально, во втором – над правой супраорбитальной и левой височной областью) с использованием электродов стандартных размеров и HD-tDCS правой ДЛПФК. Статистически значимое улучшение наблюдалось во всех груп-

пах, однако статистически значимой разницы в величине эффекта между группами выявлено не было [48].

Большое значение при применении HD-tDCS у пациентов с тиннитом могут иметь продолжительность и интенсивность стимуляции. Shekhawat и соавт. показали, что наибольший эффект оказывает HD-tDCS в течение 20 мин с использованием силы тока 2 мА (в исследовании сравнивалась стимуляция с интенсивностью 1 или 2 мА и продолжительностью 10 или 20 мин). В другом небольшом контролируемом исследовании этой же группы авторов показано, что статистически значимое снижение громкости субъективного шума наблюдается только после 15 и 20 мин анодной стимуляции ДЛПФК правого полушария (анод – F4, катоды – F2, FC4, F6, AF4), но не после 5 и 10 минут [82].

Одним из подходов к увеличению эффективности HD-tDCS при тинните является сочетанное применение этого метода с другими терапевтическими вмешательствами. Так, Henin и соавт. проведено рандомизированное контролируемое исследование, направленное на определение эффективности комбинации HD-tDCS с компенсаторной звуковой стимуляцией (CAS – compensatory auditory stimulation). Для HD-tDCS использовался монтаж 2 × 2, при этом катоды располагались над латеральной префронтальной корой, а аноды – над первичными слуховыми областями билатерально. Для уточнения локализации электродов использовалось специальное программное обеспечение, позволяющее найти идеальное расположение анода для достижения стимуляции верхней височной извилины и прилежащего ядра. В этом исследовании статистически значимого эффекта ни комбинации HD-tDCS + CAS, ни отдельно HD-tDCS по сравнению с имитацией стимуляции показано не было, что авторы связывают с недостаточной мощностью исследования [43].

Одним из основных ограничений всех перечисленных исследований является субъективность оценки эффекта, в частности, использование самозаполняемых опросников. В исследовании Jacquemin и соавт. для объективизации эффекта HD-tDCS использовались акустические стволовые вызванные потенциалы. Было включено 22 пациента с тиннитом и показано, что после проведения HD-tDCS отмечалось уменьшение латентности пиков N1, P2, N2 и P3, а также увеличение амплитуды пика N2, что, по мнению авторов, может отражать более эффективную обработку звуковых сигналов и вовлечение синхронизированных ансамблей нейронов в слуховой коре [49]. В то же время выявленные нейрофизиологические изменения не коррелировали с баллом по шкале функциональной оценки тиннита (TFI –

tinnitus Functional Index). Кроме того, в исследовании отсутствовала контрольная группа, что затрудняет выявление причинно-следственной связи между полученными результатами и проведенным вмешательством.

Таким образом, для заключения об эффективности HD-tDCS при тинните требуется проведение дальнейших исследований. В 2019 году опубликован протокол планируемого контролируемого исследования, в которое будет включено 100 пациентов с тиннитом, при этом будут изучены эффекты 6 последовательных сессий HD-tDCS. Еще одной особенностью исследования является использование монтажа с двумя мишенями – правой ДЛПФК и левой височной областью [15].

Хронические болевые синдромы

В контролируемом исследовании, включившем 24 пациента с дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава, было показано, что проведение 5 сессий стимуляции моторной коры, контралатеральной локализации боли, статистически значимо снижает интенсивность болевого синдрома по сравнению с имитацией стимуляции, при этом эффект продолжается не менее 4 нед. [25]. В данном исследовании использовался монтаж 2 × 2, при котором небольшие кольцевые электроды расположены попарно (два анода – C3, C5 и два катода – FC3, FC5) в углах квадрата с длиной стороны 4 см и центром над каудальным отделом M1 (предположительной локализацией представительства жевательной мускулатуры и языка). Длительность стимуляции составила 20 мин, сила тока – 2 мА. В другом исследовании с перекрестным дизайном оценивался эффект однократной сессии анодной или катодной HD-tDCS первичной моторной коры (M1) левого полушария у пациентов, страдающих фибромиалгией [90]. Показано, что оба активных протокола статистически значимо уменьшают восприятие боли по сравнению с контролем, но непосредственно после стимуляции эффект наблюдается только в группе катодной стимуляции, тогда как через 30 мин после окончания стимуляции эффект был продемонстрирован в обеих группах.

Castillo-Saavedra и соавт. в открытом исследовании фазы II показали, что для достижения клинически значимого уменьшения выраженности боли (снижение интенсивности боли более, чем на 50% от исходного по визуальной аналоговой шкале) у пациентов с фибромиалгией в среднем необходимо проведение 15 сессий анодной стимуляции M1 левого полушария (анод – C3, катоды – Cz, T7, P3, F3) [16]. При этом доля респондеров составила 50%. Для уточнения противоболевого эффекта различных протоколов HD-tDCS необходимо проведение более крупных рандомизированных сравнительных исследований.

Инсульт

Опубликованы единичные работы, изучающие эффекты HD-tDCS у пациентов после инсульта для улучшения двигательной функции и речи.

Постинсультный гемипарез. Применение методов неинвазивной модуляции при постинсультном гемипарезе в настоящее время основано преимущественно на теории межполушарной конкуренции. Согласно этой теории, при инсульте вследствие недостаточного физиологического ингибирования со стороны пораженного полушария развивается гипервозбудимость моторной коры непораженного полушария. Это приводит к избыточному патологическому торможению двигательной коры пораженного полушария со стороны непораженного. В связи с этим при постинсультном гемипарезе наиболее часто используются протоколы неинвазивной стимуляции, увеличивающие возбудимость моторной коры пораженного полушария и/или снижающие возбудимость коры непораженного полушария [1, 24].

В контролируемом исследовании, проведенном Вао и соавт., проводилось сравнение эффекта анодной и катодной HD-tDCS в сочетании с изометрическим произвольным сокращением разгибателей кисти непосредственно перед стимуляцией, а также через 10, 30 и 50 мин после окончания однократной десятиминутной сессии. Центральный электрод (анод) располагался над моторной корой пораженного полушария (локализация C3/C4 электрода в зависимости от латерализации инсульта), 4 катода располагались вокруг центрального электрода (F1, F5, P1, P5 или F2, F6, P2, P6 соответственно). Оценивалось влияние различных протоколов на корково-мышечную когерентность и спектральную мощность корковых ритмов. Было показано, что только анодная, но не катодная стимуляция и имитация стимуляции, оказывает влияние на корково-мышечную когерентность, при этом максимальный эффект наблюдался через 10 мин после стимуляции [8].

В другом исследовании оценивались влияние одной сессии анодной и катодной HD-tDCS моторной коры пораженного полушария в сочетании с тренировкой на велотренажере на кинематику ходьбы. Кроме того, для оценки влияния на возбудимость двигательной коры проводился анализ амплитуд ВМО при ТМС [50]. Показано отсутствие эффекта как анодной, так и катодной HD-tDCS на кинематические параметры ходьбы, скорость ходьбы и амплитуду ВМО с передней большеберцовой мышцы. Несмотря на полученные отрицательные результаты, перспективным направлением дальнейших исследований может быть исследование эффектов нескольких сессий стимуляции, а также использование индивиду-

ального моделирования напряженности электрического поля в зависимости от локализации и размеров очага.

Афазия. В небольшом исследовании, проведенном Richardson и соавт., включившим 8 пациентов, проводилось сравнение эффективности HD-tDCS и tDCS с электродами стандартных размеров. Как стандартные, так и HD электроды позиционировались на основании индивидуальных структурных и функциональных (парадигма с названием предметов) данных МРТ. При использовании стандартных электродов анод располагался над областью максимальной активации по данным фМРТ в левом полушарии, а катод – в супраорбитальной области справа. Статистически значимое улучшение точности и скорости названия предметов наблюдалось в обеих группах без статистически значимой разницы в величине эффекта между группами [78]. Важно отметить, что в данном исследовании отсутствовала контрольная группа. В исследовании, проведенном Fiigi и соавт., было показано, что 5 последовательных сессий катодной HD-tDCS гомолога зоны Брока параллельно с логопедическим заданием (называние глаголов) приводят к статистически значимому улучшению названия глаголов по сравнению с имитацией стимуляции, причем эффект сохраняется в течение 1 недели. Эффект наблюдался только при силе тока 2 мА, тогда как использование силы тока в 1 мА было неэффективно [29]. Небольшое количество исследований не позволяет однозначно судить об оказываемых эффектах и преимуществах HD-tDCS при афазии.

Хронические нарушения сознания

Опубликовано два исследования, в которых изучались возможные поведенческие и нейрофизиологические эффекты HD-tDCS у пациентов с хроническими нарушениями сознания [13, 39]. В исследовании Guo и соавт. было включено 11 пациентов, стимуляция длительностью 20 мин проводилась дважды в день в течение 14 последовательных дней, использовалась сила тока 2 мА. Центральное расположенный анод был локализован над областью предклинья. Оценка поведенческих эффектов производилась с помощью шкалы восстановления после комы (CRS-R – Coma Recovery Scale-Revised), для анализа нейрофизиологических эффектов использовался анализ когерентности между лобной и теменной областями, центральной и теменной областями, лобными областями билатерально и центральными областями билатерально. Было показано статистически значимое увеличение балла по CRS-R через 7 и 14 дней стимуляции, тогда как после однократной сессии значимого эффекта продемонстрировано не было. Важно отметить, что 5 пациентов, находившихся в вегетативном состоянии (ВС), не

изменили своего статуса, тогда как из 6 пациентов, находившихся в состоянии минимального сознания (СМС), у 4 наблюдался качественный переход из СМС– в СМС+. Статистически значимое уменьшение центрально-теменной когерентности наблюдалось только после 14 дней стимуляции, но не в другие временные точки. Статистически значимое снижение лобной и теменной межполушарной когерентности наблюдалось как после 7, так и после 14 дней стимуляции, но отсутствовало после однократной сессии [39]. Таким образом, длительное использование HD-tDCS может позволить улучшить восстановление пациентов с хроническими нарушениями сознания. В исследовании Cai и соавт. 28 пациентам с ХНС в течение 2 нед. 1 раз в день проводилась анодная стимуляция теменной области (анод – Pz, катоды – Cz, C3, C4, POz). Статистически значимое увеличение суммарного балла по шкале CRS-R было выявлено у пациентов с СМС, но не ВС. Качественное изменение уровня сознания было отмечено у 7 пациентов: 6 пациентов в СМС– перешли в СМС+, один пациент в ВС начал проявлять признаки сознания (СМС–). При этом клиническое улучшение было сопряжено с со снижением мощности активности в дельта-диапазоне и увеличением мощности в альфа-диапазоне. Наиболее важным ограничением обоих исследований является отсутствие контрольной группы [13].

Эпилептическая энцефалопатия

Влияние tDCS на возбудимость коры и механизмы синаптической пластичности, а также возможность оказания локального воздействия создают предпосылки для использования методики в терапии эпилепсии. Meiron и соавт. опубликовали клинический случай применения 10 сессий HD-tDCS у 30-месячного пациента с эпилептической энцефалопатией с ранним началом [58]. Несмотря на отсутствие уменьшения частоты приступов, было отмечено уменьшение амплитуды острых волн в интериктальном периоде, что свидетельствует о способности метода оказывать влияние на эпилептиформную активность. Той же группой был опубликован клинический случай применения 20 сессий HD-tDCS 40-месячному пациенту с синдромом Отахара [59]. В данном наблюдении были показаны как клинические (уменьшение частоты миоклонических приступов), так и нейрофизиологические (уменьшение частоты интериктальных эпилептиформных разрядов) эффекты HD-tDCS. Опубликованные работы могут стать основанием для проведения в будущем контролируемых исследований для оценки эффективности HD-tDCS у пациентов с эпилепсией.

Непсихотические расстройства

Parlikar и соавт. сообщили об успешном применении 20 сессий анодной HD-tDCS (анод – FCz, катоды – Fz, FC4, FC3, CPz) у трех пациентов с обсессивно-компульсивным расстройством (ОКР) [70]. Hampstead и соавт. опубликовали результаты HD-tDCS у 6 пациентов с посттравматическим стрессовым расстройством. Пяти из шести пациентов проведено не менее 8 сессий анодной HD-tDCS латеральной височной коры правого полушария (анод – T8). У четверых пациентов отмечен положительный клинический эффект. Кроме того, были продемонстрированы разнонаправленные изменения коннективности стимулируемого региона [40]. Однако в обоих описанных работах отсутствовала контрольная группа. Планируется проведение пилотного контролируемого исследования, направленного на изучение эффективности HD-tDCS у пациентов с анорексией [72]. Всем пациентам будет проводиться 10 сессий анодной стимуляции нижней теменной доли (анод – P3, катоды – CP3, P1, P5, PO3). Оценка результатов будет проводиться непосредственно после окончания стимуляции, а также через 4 и 12 нед.

Психотические расстройства

Среди большого спектра психотических расстройств, при которых исследовался эффект tDCS с использованием стандартных электродов, к настоящему моменту HD-tDCS применялись только у пациентов со слуховыми галлюцинациями при шизофрении и деменциях различного генеза. Mukku и соавт. сообщили о двух случаях применения HD-tDCS у пациентов с деменцией. В первом случае пациенту с деменцией с тельцами Леви проводилась катодная стимуляция левой теменно-височной области (катод – Cp5, аноды – FT7, FC3, P1, PO7). После проведения 10 сессий стимуляции (дважды в день в течение пяти дней) наблюдалось уменьшение балла по шкале оценки слуховых галлюцинаций (Auditory hallucinations rating scale, AHRS), а также снижение частоты и длительности слуховых галлюцинаций [64]. Во втором случае этот протокол применялся у пациента с болезнью Альцгеймера. После 10 сессий отмечался незначительный эффект, в связи с чем пациенту было проведено еще 10 сессий, после чего отмечено значительное уменьшение балла по AHRS, субъективное снижение частоты и длительности галлюцинаций [64]. Следует подчеркнуть, что в описанном исследовании использовались субъективные методы оценки и отсутствовал контроль. Наконец, в открытом исследовании, проведенном Sreeraj и соавт., показано что проведение 10 сессий стимуляции (дважды в день в течение последовательных 5 дней) области теменно-височного сочленения левого полушария (исполь-

зовался монтаж, описанный ранее) статистически значимо уменьшает слуховые галлюцинации у пациентов с шизофренией [84]. Однако, несмотря на полученные данные об эффективности, для определения места HD-tDCS в терапии слуховых галлюцинаций при различных неврологических и психиатрических заболеваниях, требуется проведение дальнейших исследований.

Когнитивные нарушения

Опубликованы единичные исследования, оценивающие влияние HD-tDCS на различные когнитивные функции. В контролируемом исследовании, проведенном Motes и соавт., показан статистически значимый эффект 10 сессий анодной стимуляции зоны preSMA/dACC (анод – Fz, катоды – Fp1, Fp2, F7, F8) в терапии нарушений вербального воспроизведения у пациентов, перенесших черепно-мозговую травму, сохранявший-ся в течение 8 недель [63]. В открытом исследовании у пациентов пожилого возраста с депрессией продемонстрирован эффект HD-tDCS левой ДЛПФК (анод – F3, катоды – FC1, AF3, F7 и FC5) на когнитивные нарушения и симптомы депрессии [93].

5. БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ HD-tDCS

Для клинического применения HD-tDCS большое значение имеет безопасность и переносимость метода, в том числе, при повторном применении и использовании различной интенсивности стимуляции. При HD-tDCS возможно увеличение выраженности кожных ощущений по сравнению со стандартным монтажом [32], что может быть связано с увеличением шунтирования тока через скальп и увеличением плотности тока [87]. Кроме того, в то время как при использовании стандартного монтажа локальные кожные ощущения (покалывание, жжение, зуд), как правило, возникают только в начале стимуляции [31], при HD-tDCS они могут наблюдаться в течение всего периода стимуляции [79]. В настоящее время нет данных о том, что этот факт ограничивает безопасность применения HD-tDCS, однако он может требовать изменения подходов к созданию имитации стимуляции в рамках контролируемых клинических исследований [32]. В исследовании, проведенном Minhas и соавт., при использовании 5 вариантов электродов и 7 разновидностей гелей не было выявлено случаев повреждения кожи при проведении HD-tDCS, а неприятные ощущения проходили сразу после окончания стимуляции [61].

В 2018 году Reskow и соавт. опубликовали результаты изучения безопасности и переносимости HD-tDCS у 101 здорового добровольца (сред-

ний возраст – 69.7 лет) при интенсивности стимуляции 2 и 3 мА по сравнению с имитацией стимуляции при различных вариантах монтажа электродов (центральный электрод – над F5, Pz, T8 или T7). Серьезных нежелательных явлений (НЯ) зарегистрировано не было. Статистически значимых различий в частоте возникновения НЯ во время первой сессии между группами активной стимуляции и имитации стимуляции выявлено не было. Также не было выявлено статистически значимых различий в частоте НЯ при сравнении HD-tDCS с интенсивностью 2 и 3 мА. Наиболее частыми НЯ при проведении HD-tDCS, по данным этой работы, являются покалывание (59% в активной группе и 56% в группе имитации стимуляции) и ощущение жжения (51% в активной группе, 50% – в группе имитации), которые в большинстве случаев имели слабую степень выраженности. Покалывание и жжение сильной степени выраженности были зарегистрированы менее чем в 4% сессий. Другие НЯ (зуд, боль в области скальпа, головная боль, сонливость, изменения концентрации и настроения и другие) зарегистрированы в меньшем количестве случаев. Таким образом, результаты этого исследования показали хорошую переносимость и безопасность HD-tDCS у взрослых при интенсивности стимуляции 2 и 3 мА [76]. Кроме того, безопасность и хорошая переносимость HD-tDCS показаны еще в нескольких исследованиях как у здоровых лиц [12, 14, 52, 65], так и у пациентов с заболеваниями нервной системы [40, 78, 82]. У здоровых лиц показана также безопасность и хорошая переносимость многократной (до 20 ежедневных сессий) одновременной стимуляции нескольких зон мозга [88].

6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

HD-tDCS является относительно новым перспективным методом неинвазивной нейромодуляции. В проведенных к настоящему времени исследованиях показано, что по сравнению со стандартным монтажом электродов HD-tDCS оказывает более локальное воздействие на головной мозг, что может сопровождаться увеличением продолжительности и выраженности эффекта стимуляции. О клинической эффективности данного метода транскраниальной электрической стимуляции делать выводы затруднительно, в связи с тем, что полученные результаты противоречивы. Большинство исследований имеют ограничения, связанные с небольшим количеством включенных пациентов и отсутствием контроля. Необходимо проведение крупных мультицентровых рандомизированных исследований, а также дальнейшее развитие подходов, направленных на увеличение прецизионности и персонализацию применения HD-tDCS с уточ-

нением нейрофизиологических эффектов, индивидуализацией протоколов стимуляции с учетом моделирования распределения электрического поля, определением предикторов эффективности и др.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бакулин И.С., Пойдашева А.Г., Павлов Н.А и др. Транскраниальная электрическая стимуляция в улучшении функции руки при инсульте // Успехи физиологических наук. 2019. Т. 50. № 1. С. 90–104. <https://doi.org/10.1134/S030117981901003X>
2. Лебедев В.П. (ред.) Транскраниальная электростимуляция. Экспериментально-клинические исследования. Спб., 2009. 392 с.
3. Илюхина В.А. Теоретические и прикладные аспекты транскраниальных микрополяризаций в психофизиологии и клинике. В кн.: Лечебная электрическая стимуляция мозга и нервов человека / Под общ. ред. Н.П. Бехтеревой. М.: АСТ; Спб.: Сова; Владимир: ВКТ, 2008. С. 378–461.
4. Шелякин А.М., Пономаренко Г.Н. Микрополяризация мозга. Спб.: Изд-во ВМедА им. С.М. Кирова, 2006. 222 с.
5. Шелякин А.М., Преображенская И.Г., Тюлькин О.Г. Микрополяризация мозга: неинвазивный способ коррекции морфофункциональных нарушений при острых очаговых поражениях головного мозга и их последствиях // Журн. неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. 2006. Т. 106. № 10. С. 27–37.
6. Alam M., Truong D.Q., Khadka N. et al. Spatial and polarity precision of concentric high-definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS) // Phys. Med. Biol. 2016. V. 61. № 12. P. 4506–21. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.01.039>
7. Antal A., Kincses T.Z., Nitsche M.A. et al. Excitability changes induced in the human primary visual cortex by transcranial direct current stimulation: direct electrophysiological evidence // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2004. V. 45. № 2. P. 702–7. <https://doi.org/10.1167/iovs.03-0688>
8. Bao S.C., Wong W.W., Leung T.W.H. et al. Cortico-Muscular Coherence Modulated by High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation in People With Chronic Stroke // IEEE Trans. Neural Syst. Rehabil. Eng. 2019. V. 27. № 2. P. 304–313. <https://doi.org/10.1109/tnsre.2018.2890001>
9. Bikson M., Esmailpour Z., Adair D. et al. Transcranial electrical stimulation nomenclature // Brain Stimul. 2019. V. 12. № 6. P. 1349–1366. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.07.010>
10. Bindman L.J., Lippold O.C., Redfearn J.W. Long-lasting changes in the level of the electrical activity of the cerebral cortex produced by polarizing currents // Nature. 1962. V. 196. P. 584–5. <https://doi.org/10.1038/196584a0>
11. Bindman L.J., Lippold O.C., Redfearn J.W. 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. (London) 1964. V. 172. P. 369–82. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1964.sp007425>
12. Borckardt J.J., Bikson M., Frohman H. et al. A pilot study of the tolerability and effects of high-definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS) on pain perception // J. Pain. 2012. V. 13. № 2. P. 112–20. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2011.07.001>
13. Cai T., Xia X., Zhang H. et al. High-definition transcranial direct current stimulation modulates neural activities in patients with prolonged disorders of consciousness // Brain Stimul. 2019. V. 12. № 6. P. 1619–1621. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.08.017>
14. Caparelli-Daquer E.M., Zimmermann T.J., Mooshagian E. et al. A pilot study on effects of 4×1 high-definition tDCS on motor cortex excitability // Conf. Proc IEEE Eng. Med. Biol. Soc. 2012. V. 2012. P. 735–8. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2012.6346036>
15. Cardon E., Van Rompaey V., Jacquemin L. et al. Sequential dual-site High-Definition transcranial Direct Current Stimulation (HD-tDCS) treatment in chronic subjective tinnitus: study protocol of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // Trials. 2019. V. 20. № 1. P. 471. <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3594-y>
16. Castillo-Saavedra L., Gebodh N., Bikson M. et al. Clinically Effective Treatment of Fibromyalgia Pain With High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation: Phase II Open-Label Dose Optimization // J. Pain. 2016. V. 17. № 1. P. 14–26. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2015.09.009>
17. Chew T., Ho K.A., Loo C.K. Inter- and Intra-individual Variability in Response to Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) at Varying Current Intensities // Brain Stimul. 2015. V. 8. № 6. P. 1130–7. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2015.07.031>
18. Chua E.F., Ahmed R., Garcia S.M. Effects of HD-tDCS on memory and metamemory for general knowledge questions that vary by difficulty // Brain Stimul. 2017. V. 10. № 2. P. 231–241. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.10.013>
19. DaSilva A.F., Truong D.Q., DosSantos M.F. et al. State-of-art neuroanatomical target analysis of high-definition and conventional tDCS montages used for migraine and pain control // Front. Neuroanat. 2015. V. 15. № 9. P. 89. <https://doi.org/10.3389/fnana.2015.00089>
20. Datta A., Bansal V., Diaz J. et al. Gyri-precise head model of transcranial direct current stimulation: improved spatial focality using a ring electrode versus conventional rectangular pad // Brain Stimul. 2009. V. 2. № 4. P. 201–7. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2009.03.005>
21. Datta A., Elwassif M., Battaglia F. et al. Transcranial current stimulation focality using disc and ring electrode configurations: FEM analysis // J. Neural Eng. 2008. V. 5. № 2. P. 163–74. <https://doi.org/10.1088/1741-2560/5/2/007>
22. Datta A., Truong D., Minhas P. et al. Inter-Individual Variation during Transcranial Direct Current Stimulation and Normalization of Dose Using MRI-Derived Computational Models // Front. Psychiatry. 2012. V. 3. P. 91. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2012.00091>

23. *Dmochowski J.P., Datta A., Bikson M. et al.* Optimized multi-electrode stimulation increases focality and intensity at target // *J. Neural. Eng.* 2011. V. 8. № 4. P. 046011.
<https://doi.org/10.1088/1741-2560/8/4/046011>
24. *Dodd K.C., Nair V.A., Prabhakaran V.* Role of the Contralesional vs. Ipsilesional Hemisphere in Stroke Recovery // *Front. Hum. Neurosci.* 2017. V. 11. P. 469.
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00469>
25. *Donnell A., Nascimento D., Lawrence M. et al.* High-Definition and Non-invasive Brain Modulation of Pain and Motor Dysfunction in Chronic TMD // *Brain Stimul.* 2015. V. 8. № 6. P. 1085–92.
<https://doi.org/10.1016/j.brs.2015.06.008>
26. *Dyke K., Kim S., Jackson G. M. et al.* Intra-Subject Consistency and Reliability of Response Following 2 mA Transcranial Direct Current Stimulation // *Brain Stimul.* 2016. V. 9. № 6. P. 819–825.
<https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.06.052>
27. *Edwards D., Cortes M., Datta A. et al.* Physiological and modeling evidence for focal transcranial electrical brain stimulation in humans: a basis for high-definition tDCS // *Neuroimage.* 2013. V. 74. P. 266–75.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.01.042>
28. *Esmailpour Z., Schestatsky P., Bikson M. et al.* Notes on human trials of transcranial direct current stimulation between 1960 and 1998 // *Front. Hum. Neurosci.* 2017. V. 11. P. 71.
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00071>
29. *Fiori V., Nitsche M.A., Cucuzza G. et al.* High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation Improves Verb Recovery in Aphasic Patients Depending on Current Intensity // *Neuroscience.* 2019. V. 406. P. 159–166.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2019.03.010>
30. *Fischer D.B., Fried P.J., Ruffini G. et al.* Multifocal tDCS targeting the resting state motor network increases cortical excitability beyond traditional tDCS targeting unilateral motor cortex // *Neuroimage.* 2017. V. 157. P. 34–44.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.05.060>
31. *Gandiga P.C., Hummel F.C., Cohen L.G.* Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation // *Clin. Neurophysiol.* 2006. V. 117. № 4 845–50.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2005.12.003>
32. *Garnett E.O., den Ouden D.B.* Validating a Sham Condition for Use in High Definition Transcranial Direct Current Stimulation // *Brain Stimul.* 2015. V. 8. № 3. P. 551–4.
<https://doi.org/10.1016/j.brs.2015.01.399>
33. *Garnett E.O., Malyutina S., Datta A. et al.* On the Use of the Terms Anodal and Cathodal in High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation: A Technical Note // *Neuromodulation.* 2015. V. 18. № 8. P. 705–13.
<https://doi.org/10.1111/ner.12320>
34. *Gbadayan O., McMahon K., Steinhauser M. et al.* Stimulation of Dorsolateral Prefrontal Cortex Enhances Adaptive Cognitive Control: A High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation Study // *J. Neurosci.* 2016. V. 36. № 50. P. 12530–12536.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2450-16.2016>
35. *Giordano J., Bikson M., Kappenman E.S. et al.* Mechanisms and Effects of Transcranial Direct Current Stimulation // *Dose Response.* 2017. V. 15. № 1. P. 1559325816685467.
<https://doi.org/10.1177/1559325816685467>
36. *Guerra A., López-Alonso V., Cheeran B. et al.* Variability in non-invasive brain stimulation studies: Reasons and results // *Neurosci. Lett.* 2020a. V. 719. P. 133330.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.12.058>
37. *Guerra A., López-Alonso V., Cheeran B. et al.* Solutions for managing variability in non-invasive brain stimulation studies // *Neurosci. Lett.* 2020b. V. 719. P. 133332.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.12.060>
38. *Guleyupoglu B., Schestatsky P., Edwards D. et al.* Classification of methods in transcranial electrical stimulation (tES) and evolving strategy from historical approaches to contemporary innovations // *J. Neurosci. Methods.* 2013. V. 219. № 2. P. 297–311.
<https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2013.07.016>
39. *Guo Y., Bai Y., Xia X. et al.* Effects of Long-Lasting High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation in Chronic Disorders of Consciousness: A Pilot Study // *Front Neurosci.* 2019. V. 13. P. 412.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00412>
40. *Hampstead B.M., Mascaro N., Schlaefflin S. et al.* Variable symptomatic and neurophysiologic response to HD-tDCS in a case series with posttraumatic stress disorder // *Int. J. Psychophysiol.* 2019. V. S0167-8760(19)30545–8.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2019.10.017>
41. *Hartmann M., Singer S., Savic B. et al.* Anodal High-definition Transcranial Direct Current Stimulation over the Posterior Parietal Cortex Modulates Approximate Mental Arithmetic // *J. Cogn. Neurosci.* 2019. V. 18. P. 1–15.
https://doi.org/10.1162/jocn_a_01514
42. *Helfrich R.F., Knepper H., Nolte G. et al.* Selective modulation of interhemispheric functional connectivity by HD-tACS shapes perception // *PLoS. Biol.* 2014. V. 12. № 12. P. e1002031.
<https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002031>
43. *Henin S., Fein D., Smouha E. et al.* The Effects of Compensatory Auditory Stimulation and High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation (HD-tDCS) on Tinnitus Perception – A Randomized Pilot Study // *PLoS One.* 2016. V. 11. № 11. P. e0166208.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166208>
44. *Herrera-Melendez A.L., Bajbouj M., Aust S.* Application of Transcranial Direct Current Stimulation in Psychiatry // *Neuropsychobiology.* 2019. V. 24. P. 1–12.
<https://doi.org/10.1159/000501227>
45. *Hill A.T., Rogasch N.C., Fitzgerald P.B. et al.* Effects of prefrontal bipolar and high-definition transcranial direct current stimulation on cortical reactivity and working memory in healthy adults // *Neuroimage.* 2017. V. 152. P. 142–157.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.03.001>
46. *Horvath J.C., Carter O., Forte J.D.* Transcranial direct current stimulation: five important issues we aren't discussing (but probably should be) // *Front. Syst. Neurosci.* 2014. V. 8. P. 2.
<https://doi.org/10.3389/fnsys.2014.00002>

47. *Huang Y.Z., Lu M.K., Antal A. et al.* Plasticity induced by non-invasive transcranial brain stimulation: A position paper // *Clin. Neurophysiol.* 2017. V. 128. № 11. P. 2318–2329.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.09.007>
48. *Jacquemin L., Shekhawat G.S., Van de Heyning P. et al.* Effects of Electrical Stimulation in Tinnitus Patients: Conventional Versus High-Definition tDCS // *Neurorehabil Neural Repair.* 2018. V. 32. № 8. P. 714–723.
<https://doi.org/10.1177/1545968318787916>
49. *Jacquemin L., Mertens G., Van de Heyning P. et al.* An Exploratory Study on the Use of Event-Related Potentials as an Objective Measure of Auditory Processing and Therapy Effect in Patients With Tinnitus // *Otol. Neurotol.* 2019. V. 40. № 9. P. e868–e875.
<https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000002380>
50. *Kindred J.H., Kautz S.A., Wonsetler E.C. et al.* Single Sessions of High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation Do Not Alter Lower Extremity Biomechanical or Corticomotor Response Variables Post-stroke // *Front. Neurosci.* 2019. V. 13. P. 286.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00286>
51. *Kuehne M., Schmidt K., Heinze H.J. et al.* Modulation of Emotional Conflict Processing by High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation (HD-tDCS) // *Front. Behav. Neurosci.* 2019. V. 13. P. 224.
<https://doi.org/10.3389/fnbeh.2019.00224>
52. *Kuo H.I., Bikson M., Datta A. et al.* Comparing cortical plasticity induced by conventional and high-definition 4×1 ring tDCS: a neurophysiological study // *Brain Stimul.* 2013. V. 6. № 4. P. 644–8.
<https://doi.org/10.1016/j.brs.2012.09.010>
53. *Lefaucheur J.P., Antal A., Ayache S.S. et al.* Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS) // *Clin. Neurophysiol.* 2017. V. 128. № 1. P. 56–92.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.10.087>
54. *Liebetanz D., Nitsche M.A., Tergau F. et al.* Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability // *Brain.* 2002. V. 125. № 10. P. 2238–47.
<https://doi.org/10.1093/brain/awf238>
55. *Liu A., Vöröslakos M., Kronberg G. et al.* Immediate neurophysiological effects of transcranial electrical stimulation // *Nat. Commun.* 2018. V. 9. № 1. P. 5092.
<https://doi.org/10.1038/s41467-018-07233-7>
56. *Luft C.D., Pereda E., Banissy M.J. et al.* Best of both worlds: promise of combining brain stimulation and brain connectome // *Front. Syst. Neurosci.* 2014. V. 8. P. 132.
<https://doi.org/10.3389/fnsys.2014.00132>
57. *Matsunaga K., Nitsche M.A., Tsuji S. et al.* Effect of transcranial DC sensorimotor cortex stimulation on somatosensory evoked potentials in humans // *Clin. Neurophysiol.* 2004. V. 115. № 2. P. 456–60.
[https://doi.org/10.1016/s1388-2457\(03\)00362-6](https://doi.org/10.1016/s1388-2457(03)00362-6)
58. *Meiron O., Gale R., Namestnic J. et al.* High-Definition transcranial direct current stimulation in early onset epileptic encephalopathy: a case study // *Brain Inj.* 2018. V. 32. № 1. P. 135–143.
<https://doi.org/10.1080/02699052.2017.1390254>
59. *Meiron O., Gale R., Namestnic J. et al.* Antiepileptic Effects of a Novel Non-invasive Neuromodulation Treatment in a Subject With Early-Onset Epileptic Encephalopathy: Case Report With 20 Sessions of HD-tDCS Intervention // *Front. Neurosci.* 2019. V. 13. P. 547.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00547>
60. *Mikkonen M., Laakso I., Tanaka S. et al.* Cost of focality in TDCS: Interindividual variability in electric fields // *Brain Stimul.* 2020. V. 13. № 1. P. 117–124.
<https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.09.017>
61. *Minhas P., Bansal V., Patel J. et al.* Electrodes for high-definition transcutaneous DC stimulation for applications in drug delivery and electrotherapy, including tDCS // *J. Neurosci. Methods.* 2010. V. 190. № 2. P. 188–97.
<https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2010.05.007>
62. *Morya E., Monte-Silva K., Bikson M. et al.* Beyond the target area: an integrative view of tDCS-induced motor cortex modulation in patients and athletes // *J. Neuroeng. Rehabil.* 2019. V. 16. № 1. P. 141.
<https://doi.org/10.1186/s12984-019-0581-1>
63. *Motes M.A., Spence J.S., Yeatman K. et al.* High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation to Improve Verbal Retrieval Deficits in Chronic Traumatic Brain Injury // *J. Neurotrauma.* 2020. V. 37. № 1. P. 170–177.
<https://doi.org/10.1089/neu.2018.6331>
64. *Mukku S.S.R., Selvaraj S., Parlikar R. et al.* High-Definition Transcranial direct current stimulation (HD-tDCS) for auditory hallucinations in dementia—A case series // *Asian J. Psychiatr.* 2018. V. 37. P. 102–105.
<https://doi.org/10.1016/j.ajp.2018.08.013>
65. *Nikolin S., Loo C.K., Bai S. et al.* Focalised stimulation using high definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS) to investigate declarative verbal learning and memory functioning // *NeuroImage.* 2015. V. 117. P. 11–19.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.05.019>
66. *Nitsche M.A., Fricke K., Henschke U. et al.* Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans // *J. Physiol.* 2003a. V. 553. № 1. P. 293–301.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.049916>
67. *Nitsche M.A., Liebetanz D., Antal A. et al.* Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation—technical, safety and functional aspects // *Suppl. Clin. Neurophysiol.* 2003b. V. 56. P. 255–76.
[https://doi.org/10.1016/s1567-424x\(09\)70230-2](https://doi.org/10.1016/s1567-424x(09)70230-2)
68. *Nitsche M.A., Paulus W.* Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation // *J. Physiol.* 2000. V. 527. № 3. P. 633–9.
<https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00633.x>
69. *Nitsche M.A., Paulus W.* Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans // *Neurology.* 2001. V. 57. № 10. P. 1899–901.
<https://doi.org/10.1212/wnl.57.10.1899>
70. *Parlikar R., Sreeraj V.S., Chhabra H. et al.* Add-on HD-tDCS for obsessive-compulsive disorder with comorbid bipolar affective disorder: A case series // *Asian. J. Psy-*

- chiatr. 2019. V. 43. P. 87–90.
<https://doi.org/10.1016/j.ajp.2019.05.015>
71. Philip N.S., Nelson B.G., Frohlich F. et al. Low-Intensity Transcranial Current Stimulation in Psychiatry // *Am. J. Psychiatry*. 2017. V. 174. № 7. P. 628–639.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.16090996>
 72. Phillipou A., Kirkovski M., Castle D.J. et al. High-definition transcranial direct current stimulation in anorexia nervosa: A pilot study // *Int. J. Eat. Disord.* 2019. V. 52. № 11. P. 1274–1280.
<https://doi.org/10.1002/eat.23146>
 73. Priori A. Brain polarization in humans: a reappraisal of an old tool for prolonged non-invasive modulation of brain excitability // *Clin. Neurophysiol.* 2003. V. 114. № 4. P. 589–95.
[https://doi.org/10.1016/s1388-2457\(02\)00437-6](https://doi.org/10.1016/s1388-2457(02)00437-6)
 74. Priori A., Berardelli A., Rona S. et al. Polarization of the human motor cortex through the scalp // *Neuroreport*. 1998. V. 9. № 10. P. 2257–60.
<https://doi.org/10.1097/00001756-199807130-00020>
 75. Reato D., Rahman A., Bikson M. et al. Effects of weak transcranial alternating current stimulation on brain activity: a review of known mechanisms from animal studies // *Front. Hum. Neurosci.* 2013. V. 7. P. 687.
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00687>
 76. Reckow J., Rahman-Filipiak A., Garcia S. et al. Tolerability and blinding of 4x1 high-definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS) at two and three milliamperes // *Brain Stimul.* 2018. V. 11. № 5. P. 991–997.
<https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.04.022>
 77. Reinhart R.M.G., Nguyen J.A. Working memory revived in older adults by synchronizing rhythmic brain circuits // *Nat. Neurosci.* 2019. V. 22. № 5. P. 820–827.
<https://doi.org/10.1038/s41593-019-0371-x>
 78. Richardson J., Datta A., Dmochowski J. et al. Feasibility of using high-definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS) to enhance treatment outcomes in persons with aphasia // *NeuroRehabilitation*. 2015. V. 36. № 1. P. 115–26.
<https://doi.org/10.3233/NRE-141199>
 79. Richardson J.D., Fillmore P., Datta A. et al. Toward development of sham protocols for high-definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS) // *NeuroRegulation*. 2014. V. 1. № 1. P. 62–72.
<https://doi.org/10.15540/nr.1.1.62>
 80. Ruffini G., Fox M.D., Ripolles O. et al. Optimization of multifocal transcranial current stimulation for weighted cortical pattern targeting from realistic modeling of electric fields // *Neuroimage*. 2014. V. 89. P. 216–25.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.12.002>
 81. Shekhawat G.S., Sundram F., Bikson M. et al. Intensity, Duration, and Location of High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation for Tinnitus Relief // *Neurorehabil. Neural Repair*. 2016. V. 30. № 4. P. 349–59.
<https://doi.org/10.1177/1545968315595286>
 82. Shekhawat G.S., Vanneste S. High-definition transcranial direct current stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex for tinnitus modulation: a preliminary trial // *J. Neural. Transm. (Vienna)*. 2018. V. 125. № 2. P. 163–171.
<https://doi.org/10.1007/s00702-017-1808-6>
 83. Solomons C.D., Shanmugasundaram V. A review of transcranial electrical stimulation methods in stroke rehabilitation // *Neurol. India*. 2019. V. 67. № 2. P. 417–423.
<https://doi.org/10.4103/0028-3886.258057>
 84. Sreeraj V.S., Dinakaran D., Parlikar R. et al. High-definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS) for persistent auditory hallucinations in schizophrenia // *Asian. J. Psychiatr.* 2018. V. 37. P. 46–50.
<https://doi.org/10.1016/j.ajp.2018.08.008>
 85. Steinberg H. Letter to the editor: transcranial direct current stimulation (tDCS) has a history reaching back to the 19th century // *Psychol. Med.* 2013. V. 43. № 3. P. 669–71.
<https://doi.org/10.1017/S0033291712002929>
 86. Thut G., Bergmann T.O., Fröhlich F. et al. Guiding transcranial brain stimulation by EEG/MEG to interact with ongoing brain activity and associated functions: A position paper // *Clin. Neurophysiol.* 2017. V. 128. № 5. P. 843–857.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.01.003>
 87. To W.T., Hart J., De Ridder D. et al. S. Considering the influence of stimulation parameters on the effect of conventional and high-definition transcranial direct current stimulation // *Expert. Rev. Med. Devices*. 2016. V. 13. № 4. P. 391–404.
<https://doi.org/10.1586/17434440.2016.1153968>
 88. Turski C.A., Kessler-Jones A., Chow C. et al. Extended Multiple-Field High-Definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS) is well tolerated and safe in healthy adults // *Restor. Neurol. Neurosci.* 2017. V. 35. № 6. P. 631–642.
<https://doi.org/10.3233/RNN-170757>
 89. Villamar M.F., Volz M.S., Bikson M. et al. Technique and considerations in the use of 4 × 1 ring high-definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS) // *J. Vis. Exp.* 2013a. V. 77. P. e50309.
<https://doi.org/10.3791/50309>
 90. Villamar M.F., Wivatvongyana P., Patumanond J. et al. Focal Modulation of the Primary Motor Cortex in Fibromyalgia Using 4×1-Ring High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation (HD-tDCS): Immediate and Delayed Analgesic Effects of Cathodal and Anodal Stimulation // *J. Pain*. 2013b. V. 14. № 4. P. 371–83.
<https://doi.org/10.1016/j.jpain.2012.12.007>
 91. Wiethoff S., Hamada M., Rothwell J.C. Variability in response to transcranial direct current stimulation of the motor cortex // *Brain Stimul.* 2014. V. 7. № 3. P. 468–75.
<https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.02.003>
 92. Woods A.J., Antal A., Bikson M. et al. A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools // *Clin. Neurophysiol.* 2016. V. 127. № 2. P. 1031–1048.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.11.012>
 93. Wong H., Chan W. C., Wong Y. et al. High-definition transcranial direct current stimulation—An open-label pilot intervention in alleviating depressive symptoms and cognitive deficits in late-life depression // *CNS Neurosci. Ther.* 2019. V. 25. № 11. P. 1244–1253.
<https://doi.org/10.1111/cns.13253>

94. *Yavari F., Jamil A., Mosayebi Samani M. et al.* Basic and functional effects of transcranial Electrical Stimulation (tES)—An introduction // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2018. V. 85. P. 81–92.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.06.015>
95. *Yuan T., Yadollahpour A., Salgado-Ramírez J. et al.* Transcranial direct current stimulation for the treatment of tinnitus: a review of clinical trials and mechanisms of action // *BMC Neurosci.* 2018. V. 19. № 1. P. 66.
<https://doi.org/10.1186/s12868-018-0467-3>

High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation: A Review

A. G. Poydasheva^{1,*}, I. S. Bakulin¹, D. Yu. Lagoda¹, E. L. Pavlova²,
N. A. Suponeva¹, and M. A. Piradov¹

¹*Research Center of Neurology, Moscow, Russia*

²*Department of Rehabilitation Medicine, Karolinska Institute,
Danderyd University Hospital, Stockholm, Sweden*

**e-mail: alexandra.poydasheva@gmail.com*

Abstract—Transcranial direct current stimulation (tDCS) is an intensively developing area of the non-invasive neuromodulation. Despite the large number of published papers, studies on clinical application of tDCS showed contradictory results which may be associated with the low focality of the stimulation using standard electrodes' montage. High-definition tDCS (HD-tDCS) is a modification of the method consisting in the use of small ring electrodes to increase the focality of stimulation. The most commonly used HD-tDCS montage is 4 × 1 where the central electrode (anode or cathode) is located above the target area and is surrounded by 4 returned electrodes of opposite polarity. This article discusses methodological and physiological aspects, clinical efficacy, safety, and tolerability of HD-tDCS.

Keywords: high-definition transcranial direct current stimulation, HD-tDCS, tDCS