

Bifrontale transkranielle Gleichstromstimulation zur Behandlung der Schizophrenie

Fallbericht mit Literaturübersicht

U. Palm^{1,2*}; A. Hasan^{1*}; S. Dehning¹; D. Keeser^{1,2,3}; I. Hummel¹; P. Falkai¹; F. Padberg^{1,2}

¹Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik, Ludwig-Maximilians-Universität München; ²in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Hirnstimulation in der Psychiatrie DGHP e. V., <http://www.dghp-online.de>;

³Institut für Radiologie, Ludwig-Maximilians-Universität München

Schlüsselwörter

Transkranielle Gleichstromstimulation, tDCS, Schizophrenie

Keywords

Transcranial direct current stimulation, tDCS, schizophrenia

Zusammenfassung

Gegenstand und Ziel: Die transkranielle Gleichstromstimulation (transcranial direct current stimulation, tDCS) wird als neues nicht invasives Hirnstimulationsverfahren für die Behandlung neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen untersucht. Mittlerweile gibt es Fallberichte und eine randomisierte, kontrollierte Pilotstudie zur Behandlung akustischer Halluzinationen sowie der Negativsymptomatik bei Schizophrenie. **Fallbericht:** Im vorliegenden Fallbericht wurde ein Patient mit therapieresistenter Symptomatik bei paranoider Schizophrenie drei Wochen lang mit anodaler tDCS über dem linken dorsolateralen und kathodaler tDCS über dem rechten dorsolateralen Kortex behandelt. **Ergebnisse:** Es zeigte sich eine Verbesserung von Affektivität und Kognition, die Positivsymptome blieben jedoch nahezu unverändert. **Klinische Relevanz:** Die bifrontale tDCS stellt eine nebenwirkungsarme neue Behandlungsform dar und sollte in der Anwendung bei Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis weiter untersucht werden.

Summary

Objectives: In the recent years, transcranial direct current has been investigated in the treatment of neurologic and psychiatric disorders. Up to now there are several case reports and one randomized clinical trial on the treatment of auditory hallucinations and negative symptoms in schizophrenia. **Case report:** A patient with treatment resistant symptoms of a paranoid schizophrenia was treated with anodal tDCS applied to the left dorsolateral prefrontal cortex and cathodal tDCS applied to the right dorsolateral prefrontal cortex over three weeks. **Results:** There was an improvement of cognition and affect, whereas positive symptoms remained nearly unchanged. **Clinical relevance:** Bifrontal tDCS is associated with few side effects and merits further investigation in psychotic disorders.

Neben den Positivsymptomen treten affektive Veränderungen und kognitive Störungen bei Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis syndromübergreifend auf und führen zu einer erheblichen Einschränkung von sozialem Funktionsniveau und Lebensqualität. Zusätzlich zu der Veränderung temporoparietaler und okzipitaler neuronaler Netzwerkstrukturen bei akustischen und optischen Halluzinationen ist vor allem die Veränderung präfrontaler und kortikolimbischer Netzwerkstrukturen für die Entstehung der Negativsymptome verantwortlich. Diese bestehen aus affektiver Verflachung, Alogie, Willensschwäche/Apathie, Anhedonie/Ungeselligkeit und Aufmerksamkeitsstörungen (1) und lösen die Positivsymptome in den meisten Fällen über den Krankheitsverlauf hin sukzessive ab (2). Daneben treten depressive Symptome in 7 bis 75% der Patienten auf (3) und sind von den primären Negativsymptomen abzugrenzen (4, 5). Weiterhin wird diskutiert, ob Negativsymptome und kognitive Störungen voneinander unabhängig sind (5, 6).

Da zur Wirksamkeit einer psychopharmakologischen Behandlung der Negativsymptome uneinheitliche Studiendaten vorliegen (5, 7), wurden seit einigen Jahren vermehrt nicht pharmakologische Methoden untersucht. Die transkranielle Gleichstromstimulation (engl.: transcranial direct current stimulation, tDCS) ist ein nicht invasives Hirnstimulationsverfahren und wurde in den letzten Jahren zur Modulation kortikaler Netzwerkstrukturen bei neuropsychiatrischen Erkrankungen eingesetzt. Erste Untersuchungen deuten auf eine Verbesserung verschiedener Syndrome

Korrespondenzadresse

Dr. Ulrich Palm
Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik, Ludwig-Maximilians-Universität München
Nussbaumstr. 7, 80336 München
Tel. 089/51605511, Fax 089/51604749
ulrich.palm@med.uni-muenchen.de

Bifrontal transcranial direct current stimulation for the treatment of schizophrenia

Nervenheilkunde 2014; 33: 382–386
eingegangen am: 5. Dezember 2013,
angenommen am: 13. Januar 2014

* beide Autoren trugen zu gleichen Teilen bei.

der Schizophrenie hin, darunter akustische und optische Halluzinationen, Katatonie und Negativsymptome.

Die tDCS ist ein nicht invasives Verfahren zur Hirnstimulation, bei dem ein Gleichstrom niedriger Stärke (1 bis 2 mA) über Schwammelektroden appliziert wird. Polaritätsabhängig (Anode oder Kathode) führt die tDCS zu einer Erhöhung oder Verminderung der kortikalen Exzitabilität mit der Folge einer aktivitätsvermittelten Neuroplastizitätsveränderung (8, 9). Bei schizophrenen Patienten konnten mittels kathodaler (inhibitorischer) tDCS am Motorkortex Defizite neuronaler Plastizität nachgewiesen werden, die vom Krankheitsstadium abhängig waren (10).

Zur therapeutischen Anwendung der tDCS bei Schizophrenie liegen jedoch lediglich eine Studie und einige Fallberichte vor (►Tab. 1). Hierbei konnte die Wirksamkeit der tDCS für relevante psychopathologische Symptome der Schizophrenie gezeigt werden, z. B. akustische Halluzinationen (11–17), optische Halluzinationen (18), katatone Schizophrenie (19) und Negativsyndrom (20).

Im hier geschilderten Fall wird über den Einsatz der tDCS bei paranoider Schizophrenie berichtet, wobei eine bifrontale Elektrodenplatzierung verwendet wurde, die bisher bei der Behandlung der Depression (21, 22) und in einem Fallbericht zur Katatonie (19) eingesetzt wurde.

Fallbericht

Bei dem 19-jährigen linkshändigen Real-schüler bestanden bei der stationären Aufnahme ausgeprägte kognitive Beeinträchtigungen mit Aufmerksamkeits- und Gedächtnisstörungen, Wahnwahrnehmungen, Ich-Störungen mit Gedankeneinbeugung und Fremdbeeinflussungserleben sowie Affektarmut und niedergedrückte Stimmung. Anamnestisch ließen sich die Symptome bis ins zwölfte Lebensjahr zurückverfolgen, wobei sich über den Zeitverlauf ein inkonsistentes Symptombild zeigte. Eine psychiatrische Behandlung war bisher nie erfolgt. Zudem bestanden vom 15. bis 17. Lebensjahr ein Cannabis- und

Tab. 1 Übersicht: Anwendung der tDCS bei Schizophrenie*; CPZ = Chlorpromazin; DLPFC = dorsolateraler präfrontaler Kortex; AHRS = Auditory Hallucination Rating Scale; PANSS = Positive and Negative Symptom Scale; ERP = Event-Related Potentials; fcMRI = functional connectivity Magnet Resonance Imaging, * Auf eine Darstellung folgender Publikationen wurde verzichtet: Shiozawa P et al. Safety of repeated transcranial direct current stimulation in impaired skin: a case report. J ECT 2013, 29: 147–148 stellt die tDCS-Behandlung eines Patienten

mit Vitiligo und Schizophrenie dar, jedoch beschränken sich die Aussagen auf den dermatologischen Befund. Mattai A, et al. Tolerability of transcranial direct current stimulation in childhood-onset schizophrenia. Brain Stimul 2011; 4: 275–280 stellt die Verträglichkeit der tDCS, jedoch keine klinischen Daten zur Wirksamkeit dar. In einigen weiteren hier nicht genannten Studien wurde die Kognition schizophrener Patienten nach einmaliger tDCS untersucht, jedoch ohne Beschreibung klinischer Veränderungen.

Literatur	Studien-design	Anzahl Patienten (n); Alter (Jahre)	Symptome / Therapie-resistenz	Medikation	Elektrodenposition (10–20 EEG-System)	Stromstärke / Elektroden-größe	Frequenz/ Tag Gesamtzahl Stimulationen und Gesamtdauer	Ergebnisse
(11)	doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte klinische Studie	30; 40±10 (Verumgruppe) 35±7 (Placebogruppe)	akustische Halluzinationen, therapieresistent	994 (Verumgruppe) vs. 1 209 (Placebogruppe) CPZ-Äquivalente	Anode linker DLPFC (F3-Fp1), Kathode linker temporoparietaler Kortex (T3-P3)	2 mA, 35 cm ²	2 x 20 min/Tag, 10 Stimulationen in 5 Tagen	signifikante Verbesserung im PANSS in der Verumgruppe, Verbesserungen in Positiv- und Negativsymptomen
(12)	Fallbericht	1; 44	akustische Halluzinationen	Haloperidol 5 mg, Olanzapin 20 mg	Anode rechts supraorbital, Kathode linker temporoparietaler Kortex (T3-P3)	1 mA, 35 cm ²	1 x 15 min/Tag, 10 Stimulationen in 10 Tagen	Verbesserung in AHRS und PANSS, verminderter Blutfluss im Arterial Spin Labeling
(13)	Fallbericht	2; 46 bzw. 29	akustische Halluzinationen, therapieresistent	1245 bzw. 900 CPZ-Äquivalente	Anode linker DLPFC (F3-Fp1), Kathode linker temporoparietaler Kortex (T3-P3)	2 mA, 35 cm ²	2 x 20 min/Tag, 10 Stimulationen in 5 Tagen	Verbesserungen in AHRS und PANSS, Verbesserungen in Positiv- und Negativsymptomen
(14)	Fallbericht	1; 25	akustische Halluzinationen, therapieresistent	Clozapin 300 mg, Olanzapin 15 mg, Fluoxetin 20 mg	Anode linker DLPFC (F3), Kathode linker temporoparietaler Kortex (T3-P3)	1–3 mA, 25 cm ²	1–2 x 20–30 min/Tag, tägliche Erhaltungstherapie über 3 Jahre	nebenwirkungsarme Anwendung trotz intensiviertem Protokoll, klinische Verschlechterung bei Fehlanwendung
(15)	Fallbericht	1; 24	akustische Halluzinationen, Wahn	keine Medikation	Anode linker DLPFC (F3-Fp1), Kathode linker temporoparietaler Kortex (T3-P3)	2 mA, 35 cm ²	2 x 20 min/Tag, 10 Stimulationen in 5 Tagen	vollständige Remission der akustischen Halluzinationen

Tab. 1 Fortsetzung

Literatur	Studien-design	Anzahl Patienten (n); Alter (Jahre)	Symptome / Therapie-resistenz	Medikation	Elektrodenposition (10–20 EEG-System)	Stromstärke / Elektroden-größe	Frequenz/ Tag Gesamtzahl Stimulationen und Gesamtdauer	Ergebnisse
(16)	Fallbericht	1; 31	akustische Halluzinationen, therapieresistent	Clozapin 400 mg, Amisulprid 800 mg	Anode linker DLPFC (F3), Kathode linker temporoparietaler Kortex (T3-P3)	2 mA, 35 cm ²	2 x 20 min/Tag, 10 Stimulationen in 5 Tagen	moderate Reduktion akustischer Halluzinationen, Erhöhung der N100-Amplitude (ERP)
(17)	Fallbericht	1; 28	akustische Halluzinationen, Wahn, Akutphase	Risperidon 6 mg, Trihexyphenidyl 4 mg, Clonazepam 1 mg, Aripiprazol 5 mg (nach 2. tDCS)	Anode linker DLPFC (F3), Kathode linker temporoparietaler Kortex (T3-P3)	2 mA, 35 cm ²	2 x 20 min/Tag, 10 Stimulationen in 5 Tagen	Remission der akustischen Halluzinationen nach zwei tDCS-Behandlungen, Verbesserung der Krankheitseinsicht
(18)	Fallbericht	1; 31	akustische und optische Halluzinationen, therapieresistent	Clozapin 900 mg	1. Anode linker DLPFC (F3), Kathode okzipital (Oz) sowie 2. Anode linker DLPFC (F3), Kathode temporoparietaler Kortex (T3-P3)	2 mA, Elektroden-größe unbekannt	1 x 20 min/Tag, 10 Stimulationen pro Elektrodenposition mit 5 Tagen Pause dazwischen	Verbesserung von Positiv- und Negativsymptomen im PANSS sowie der akustischen und optischen Halluzinationen v. a. bei zweiter Elektrodenposition
(19)	Fallbericht	1; 65	Katatonie	Clozapin 400 mg	Anode linker DLPFC (F3), Kathode rechter DLPFC (F4)	2 mA, 35 cm ²	1 x 20 min/Tag, 10 Stimulationen in 10 Tagen	deutliche Verbesserung der Katatonie über einen Verlauf von vier Monaten
(20)	Fallbericht	1; 19	Negativsyndrom, therapieresistent	Olanzapin 20 mg	Anode linker DLPFC (F3), Kathode rechts supraorbital	2 mA, 35 cm ²	1 x 20 min/Tag, 10 Stimulationen in zwei Wochen	deutliche Verbesserung von Positiv- und Negativsymptomatik, Änderung der frontalen Ruhenetzwerke im fMRI

vom 17. bis 18. Lebensjahr ein Alkoholmissbrauch. Die organische Diagnostik erbrachte unauffällige Befunde in der kranialen Kernspintomografie, Liquoruntersuchung und im EEG. In der neuropsychologischen Testung zeigten sich Schwächen in der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, im verbalen Kurzzeit- sowie im Arbeitsgedächtnis.

Aufgrund des bei Aufnahme bestehenden und anamnestisch geschilderten heterogenen Symptombildes aus Positiv- und Negativsymptomen wurde zunächst undifferenzierte Schizophrenie (ICD-10: F20.3) diskutiert, im klinischen Verlauf und Longitudinalverlauf erfüllte der Patient jedoch die Kriterien einer paranoiden Schizophrenie (ICD-10: F20.0). Unter der Diagnose

einer paranoiden Schizophrenie wurde der Patient über einen Zeitraum von zwölf Wochen mit typischen und atypischen Antipsychotika (Aripiprazol bis 15 mg, Clozapin bis 350 mg, Flupentixol 5 mg, Olanzapin bis 10 mg, Quetiapin bis 600 mg) sowie einem Antidepressivum (Venlafaxin bis 225 mg) behandelt, zusätzlich wurden verhaltensorientierte Psychotherapie, Sozio- und Sporttherapien durchgeführt. Unter diesem multimodalen Therapieregime verbesserten sich die kognitiven Beeinträchtigungen, inhaltlichen Denkstörungen und Ich-Störungen nicht und es kam nur zu einer gering ausgeprägten Aufhellung der Stimmung. Nach Aufklärung willigte der Patient in eine zusätzliche Therapie mit tDCS ein, mit dem erklärten Ziel, insbe-

sondere das vom Patienten als quälend beschriebene Stimmungstief, Antriebsdefizit und die Konzentrationsstörungen zu verbessern.

Die zuletzt über den Verlauf von vier Wochen eindosierte Festmedikation aus Clozapin 350 mg, Aripiprazol 15 mg, Olanzapin 10 mg und Flupentixol 5 mg sowie Acamprosat 2 g wurde zwei Wochen vor Beginn der Behandlung mit tDCS nicht mehr geändert. Die tDCS-Behandlung erfolgte an fünf Tagen pro Woche über drei Wochen (15 Behandlungen) mit einer Stromstärke von 2 mA über 20 Minuten. Die Anode wurde über F3 (10–20 EEG System) dem linken dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) platziert, die Kathode über F4 (rechter DLPFC), wie von Brunoni

et al. (21) beschrieben. Psychopathologie, Depressivität und Neuropsychologie wurden mittels Selbst- und Fremdratingskalen vor Beginn der ersten Stimulation (Baseline) sowie am Ende jeder Woche nach 5, 10 und 15 Stimulationen erhoben.

Vor allem von Woche 1 auf Woche 2 zeigte sich eine Verbesserung der Gesamtpunktzahl im PANSS (Positive and Negative Symptom Scale) von 105 auf 85 und im SANS (Scale for the Assessment of Negative Symptoms) von 80 auf 71. Daneben wurden eine Abnahme der Depressivität im PANSS und CDSS (Calgary Depression Rating Scale in Schizophrenia) sowie eine Zunahme der positiven Selbsteinschätzung in PANAS (Positive and Negative Assessment Scale) und SWN (Subjective Well-Being under Neuroleptics) gemessen (►Tab. 2). Die Auswirkung der tDCS auf die im SANS gemessene Negativsymptomatik blieb begrenzt, die Verbesserung der Aufmerksamkeit in PANSS und SANS spiegelte sich jedoch in der Verbesserung im Pfadfindertest (TMT-B, Trail Making Test) wider, der als Maß für die bei schizophrenen Patienten gestörte Funktion beider DLPFC verwendet werden kann (23). Während und zwischen den Behandlungen traten keine unerwünschten Nebenwirkungen auf. Die Verbesserungen von der ersten auf die zweite Behandlungswoche sind zeitlich vereinbar mit der Wirklatenz der neuroplastischen Veränderungen, jedoch zeigte sich ein insgesamt begrenzter Effekt der tDCS ohne weitere Verbesserungen in Woche 3.

Diskussion

In den vergangenen Jahren wurde die tDCS bei verschiedenen neuropsychiatrischen Erkrankungen eingesetzt. Durch den kombinierten Einsatz neurophysiologischer Methoden und Bildgebung konnten tDCS-vermittelte Veränderungen auf neuronaler Netzwerkebene gezeigt werden. Erste Berichte sprechen für eine Wirksamkeit der tDCS bei verschiedenen Symptomen der Schizophrenie, wobei insbesondere die Behandlung akustischer Halluzinationen mittels kathodaler Stimulation der temporoparietalen Hirnareale zu erwähnen ist (11). Daneben scheint die anodale

Stimulation des linken DLPFC bei Schizophrenie vor allem Depressivität und Kognition zu verbessern. Diese wahrscheinlich symptom-spezifischen Verbesserungen sind möglicherweise auf eine Modulation der Aktivität im DLPFC und verbundener neuronaler Netzwerke zurückzuführen (24). Der Wahl des Stimulationsortes könnte hierbei eine bedeutende Rolle zukommen, da die Stromverteilung bei Stimulation des temporoparietalen Kortex zu einer wesentlich stärkeren Auffächerung des elektrischen Feldes führt als die Stimulation über dem DLPFC (25). Der sich dadurch ergebende Unterschied in der Fokalität der Behandlung könnte ein Grund dafür sein,

dass sich bei der kombinierten Stimulation frontaler und temporoparietalen Hirnareale Verbesserungen sowohl der Positiv- als auch der Negativsymptome ergeben, während die in unserem Fall dargestellte bifrontale Stimulation eher Affekt und Kognition als inhaltliche Denkstörungen und Ich-Störungen veränderte. Die Rationale für die bipolare Stimulation ergab sich aus den Erkenntnissen über die Aktivitätsverschiebung zwischen beiden Gehirnhälften bei schizophrenen Patienten und dem Ziel, die Aktivitätsveränderungen gegenläufig zu stimulieren (interhemispheric imbalance; 22). Insgesamt bildet dieses theoretische Konstrukt jedoch nur einen Teil der patho-

Tab. 2 Eigen- und Fremdbeurteilung von Psychopathologie, Neuropsychologie und Lebensqualität; PANSS: Positive and Negative Symptom Scale; Erreg./Feind.: Erregung/Feindseligkeit; SANS: Scale for the Assessment of Negative Symptoms; affekt. Verfl.: affektive Verflachung; Will./Apa.: Willensschwäche/Apathie; TMT: Trail Making Test; CDSS: Calgary Depression Scale in Schizophrenia; PANAS: Positive and Negative Affect Scale; SWN: Subjective Well-being under Neuroleptics; delta Baseline-Woche 3: prozentuale Veränderung zwischen Baseline und Ende der 3. Woche.

	Baseline	Woche 1	Woche 2	Woche 3	delta Baseline-Woche 3 (%)
PANSS					
positiv	12	12	11	9	-25
negativ	35	31	25	24	-31
Kognition	36	33	29	27	-25
Erreg./Feind.	10	8	6	4	-40
Depression/Angst	23	21	14	13	-43
total	116	105	85	77	-33
SANS					
affekt. Verflachung	26	24	21	21	-19
Alogie	18	18	16	16	-11
Will./Apa.	13	13	10	11	-15
Anhedonie	15	14	15	15	0
Aufmerksamkeit	12	11	9	9	-25
total	84	80	71	72	-14
TMT					
Version A	0:33 min	0:24 min	0:25 min	0:27 min	
Version B	3:03 min	1:34 min	1:57 min	1:03 min	
CDSS	11	10	4	5	-54
PANAS					
positiv	19	16	23	23	+21
negativ	22	17	14	17	-22
SWN	52	54	62	66	+27

Fazit für die Praxis

Die tDCS ist eine viel versprechende potenzielle neue Behandlungsform für psychische Erkrankungen. Die pathophysiologischen Gegebenheiten erfordern dabei die spezifische Anpassung bzw. Weiterentwicklung der tDCS. Für die Behandlung der Depression liegen eine Reihe positiver Ergebnisse mit präfrontaler tDCS vor und erste Untersuchungen sprechen für eine Wirksamkeit einer temporoparietalen bzw. präfrontalen tDCS bei der Behandlung der Schizophrenie. Aufgrund der Symptomheterogenität der Schizophrenie sind jedoch weitergehende Untersuchungen über die spezifische Wirksamkeit der tDCS auf verschiedene Symptome in Abhängigkeit von Elektrodenplatzierung, Stromstärke und Stimulationsfrequenz notwendig.

physiologischen Veränderungen bei Schizophrenie ab. Die neuromodulatorische Wirkung der tDCS erstreckt sich somit im Wesentlichen auf das stimulierte Hirnareal und die dortige Pathophysiologie, sodass die Verbesserung psychopathologischer Symptome von der spezifischen (hemmenden oder bahnenden) Stimulation ihres Entstehungsorts abhängt. Daneben ist zu berücksichtigen, dass die tDCS-vermittelten neuroplastischen Veränderungen am Gehirn möglicherweise mit steigendem Alter abnehmen könnten, wenngleich hierzu noch keine ausreichenden Daten vorliegen. Aufgrund des geringen Nebenwirkungsprofils, der Kombinationsmöglichkeit mit Psychopharmaka, des variablen Einsatzortes und des günstigen Kosten-Nutzen-Verhältnisses bietet die tDCS vermutlich vielfältige Einsatzmöglichkeiten als Kombinations- oder Monotherapie bei verschiedenen Symptomen der Schizophrenie.

Interessenkonflikt

F. P. erhielt Sponsoring im Rahmen projektbezogener Förderung durch neuroConn GmbH, Ilmenau, und Brainsway Inc., Jerusalem. Die anderen Autoren erklären keinen Interessenkonflikt.

Literatur

- Andreasen NC. Negative symptoms in schizophrenia. Definition and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39: 784–788.
- Andreasen NC. Positive vs. negative schizophrenia: a critical evaluation. *Schizophr Bull* 1985; 11: 380–389.
- Siris S, Pollack S, Bermanzohn P, Stronger R. Adjunctive imipramine for a broader group of post-psychotic depressions in schizophrenia. *Schizophr Res* 2000; 44: 187–192.
- Lehman AF et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1–56.
- Kirkpatrick B, Fenton WS, Carpenter WT, Jr, Marder SR. The NIMH-MATRICES consensus statement on negative symptoms. *Schizophr Bull* 2006; 32: 214–219.
- Harvey PD, Koren D, Reichenberg A, Bowie CR. Negative symptoms and cognitive deficits: what is the nature of their relationship? *Schizophr Bull* 2006; 32: 250–258.
- Hasan A et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *World J Biol Psychiatry* 2012; 13: 318–378.
- Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol* 2000; 527: 633–639.
- Nitsche MA. Modulation kortikaler Erregbarkeit beim Menschen durch transkranielle Gleichstromstimulation. *Nervenarzt* 2002; 73: 332–335.
- Hasan A et al. Dysfunctional long-term potentiation-like plasticity in schizophrenia revealed by transcranial direct current stimulation. *Behav Brain Res* 2011; 224: 15–22.
- Brunelin J et al. Examining transcranial direct-current stimulation (tDCS) as a treatment for hallucinations in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2012; 169: 719–724.
- Homan P et al. Muting the voice: a case of arterial spin labeling-monitored transcranial direct current stimulation treatment of auditory verbal hallucinations. *Am J Psychiatry* 2011; 168: 853–854.
- Brunelin J et al. Efficacy and safety of bifocal tDCS as an interventional treatment for refractory schizophrenia. *Brain Stimul* 2012; 5: 431–432.
- Andrade C. Once- to twice-daily, 3 year domiciliary maintenance transcranial direct current stimulation for severe, disabling, clozapine-refractory continuous auditory hallucinations in schizophrenia. *J ECT* 2013; 29: 239–242.
- Rakesh G et al. Monotherapy with tDCS for schizophrenia: a case report. *Brain Stimul* 2013; 6: 708–709.
- Nawani H et al. Neural Basis of tDCS Effects on Auditory Verbal Hallucinations in Schizophrenia: A Case Report Evidence for Cortical Neuroplasticity Modulation. *J ECT* 2013; DOI: 10.1097/yct.0b013e3182a35492.
- Shivakumar V et al. Rapid improvement of auditory verbal hallucinations in schizophrenia after add-on treatment with transcranial direct-current stimulation. *J ECT* 2013; 29: e43–44.
- Shiozawa P, da Silva ME, Cordeiro Q, Fregni F, Brunoni AR. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for the treatment of persistent visual and auditory hallucinations in schizophrenia: a case study. *Brain Stimul* 2013; 6: 831–853.
- Shiozawa P, da Silva ME, Cordeiro Q, Fregni F, Brunoni AR. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for catatonic schizophrenia: a case study. *Schizophr Res* 2013; 146: 374–375.
- Palm U et al. Prefrontal transcranial direct current stimulation (tDCS) changes negative symptoms and functional connectivity MRI (fMRI) in a single case of treatment-resistant schizophrenia. *Schizophr Res* 2013; 150: 583–585.
- Brunoni AR et al. The sertraline vs. electrical current therapy for treating depression clinical study: results from a factorial, randomized, controlled trial. *JAMA Psychiatry* 2013; 70: 383–391.
- Palm U, Hasan A, Keeser D, Bunse T, Padberg F. Neue Hirnstimulationsverfahren in der Psychiatrie: Die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) zur Behandlung der Depression. *Nervenheilkunde* 2013; 32: 866–876.
- Fujiki R et al. Reduced prefrontal cortex activation using the trail making test in schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2013; 9: 675–685.
- Keeser D et al. Prefrontal transcranial direct current stimulation changes connectivity of resting-state networks during fMRI. *J Neurosci* 2011; 31: 15284–15293.
- Parazzini M, Focchi S, Ravazzani P. Electric field and current density distribution in an anatomical head model during transcranial direct current stimulation for tinnitus treatment. *Bioelectromagnetics* 2012; 33: 476–487.