

SISTEMATIZAREA EFECTELOR ADVERSE ALE STIMULĂRII TRANSCRANIENE ȘI TRANSVERTEBRALE DIRECTE CU CURENT CONTINUU

Victor Lacusta, Pavel Boțolin, Victoria Cereș, Angela Gîlea, Irina Șincarenco
Catedra Medicina alternativă și complementară, USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

The systematization of adverse effects of transcranial and transvertebral direct current stimulation

The article analyzes and systematizes the adverse effects of transcranial direct current stimulation by analyzing the treatment results of 1120 patients with central and peripheral nervous system disorders. The division of local and general adverse effects was proposed. General adverse effects can be grouped into transient physiological reactions, worsening of existing pathological signs, the appearance of new others disturbances during the treatment, the development of addiction to transcranial direct current stimulation.

Rezumat

În articol sunt analizate și sistematizate efectele adverse ale stimulării transcraniene directe cu curent continuu în baza analizei rezultatelor tratamentului a 1120 pacienți cu afecțiuni ale sistemului nervos central și periferic. Se propune divizarea efectelor adverse în locale și generale. Efectele adverse generale pot fi grupate în reacții fiziologice tranzitorii, agravarea semnelor patologice existente, apariția dereglărilor noi în procesul tratamentului și formarea dependenței față de stimularea directă electrică transcraniană.

Actualitatea

Reglarea funcțiilor organismului prin intermediul metodelor noninvazive, inclusiv prin aplicarea diferitor factori fizici, are o importanță mare științifică și aplicativă. Actualmente se dezvoltă o direcție nouă în tratamentul maladiilor – *noninvasive brain stimulation* (NIBS), care include diferite metode nonfarmacologice, în primul rând diferite variante de electrostimulare și stimulare magnetică. Corecția dereglărilor sistemului nervos prin aplicarea metodelor atraumatice și fiziologice va permite optimizarea tratamentului complex, micșorarea volumului de farmacoterapie, diminuarea efectelor adverse și toxice.

În anii '50-80 ai secolului trecut au început studiile experimentale cu aplicarea locală a curentului continuu de intensitate mică cu scopul de a modifica direcționat starea funcțională a structurilor cerebrale [13, 15, 17]. Au fost obținute primele rezultate pozitive de aplicare clinică a stimulării transcraniene directe cu curent continuu la bolnavii cu depresie, schizofrenie etc. [14, 17]. De menționat că în țările fostei Uniuni Sovietice tradițional se folosește termenul *micropolarizare transcraniană*, iar în alte țări metodele respective sunt numite *transcranial direct current stimulation* (TDCS). Behtereva N.P. [13] evidențiază metoda de micropolarizare (curent electric continuu de intensitate aproximativ egală cu valorile biocurenților cerebrali) și macropolarizare (curent electric mai puternic).

În ultimii ani grupul științific din SUA sub conducerea lui Fregni F. [3, 4, 5] a realizat un ciclu de lucrări dedicate aplicării TDCS în patologia neuropsihiatrică în care se menționează, că această metodă nu provoacă efecte adverse pronunțate.

Reieșind din faptul că în procesul stimulării cu curent continuu se aplică curenți de intensitate foarte mică (de 2-3 ori mai mică în comparație cu cea a curenților aplicați în fizioterapie) se consideră că stimularea transcraniană/transvertebrală directă cu curent continuu nu provoacă efecte adverse severe. Însă, experiența noastră de aplicare a TDCS demonstrează necesitatea de a evidenția prezența și expresivitatea efectelor adverse ale acestei metode reieșind din aceea că polarizarea direcționată transcraniană (TDCS) și transvertebrală (TvDCS) permite atât influența directă asupra structurilor aflate în contact cu electrozii stimulatori, cât și influența indirectă asupra altor structuri neuronale cerebrale și spinale prin intermediul căilor

intracerebrale, spinocerebrale și spinocerebelare. Concomitent cu modificările în zona stimulării apar și efecte de „rezonanță la distanță” [14].

TDCS și TvDCS au o acțiune polimorfă multidirecțională. De regulă, prin stimularea anumitor zone cerebrale și/sau spinale se pot rezolva mai multe probleme terapeutice (de exemplu, stimularea în proiecția zonelor cerebrale asociative frontale și parietale duce concomitent la ameliorarea stării psihoemoționale, a funcțiilor de planificare, programare și control al activității psihice, la ameliorarea memoriei, praxisului etc.; polarizarea direcționată a regiunii lombare ameliorează tonusul mușchilor lombo-sacrali și al membrilor inferioare, îmbunătățește funcțiile organelor bazinului mic și funcțiile controlate de cerebel, datorită conexiunilor spino-cerebelare).

Micșorarea volumului de farmacoterapie de rând cu manifestările slab pronunțate a efectelor adverse ale TDCS prezintă un aspect important la bolnavii cu maladii cronice (de exemplu, la bolnavii cu boala Parkinson aplicarea micropolarizării transcraniene a permis micșorarea dozei L-dopa cu 20-50%) [16].

Printre efectele adverse ale galvanizării cerebrale, aplicate încă din secolul XIX, ce menționează vertijul, grețurile, vomela, care se explicau prin iritarea cerebelului și aparatului vestibular; la unii pacienți apărea senzația de gust metalic etc. Investigațiile moderne au demonstrat că organele de simț reacționează specific la curentul electric: reacțiile vizuale, numite fosfene, se produc ca senzații luminoase sub formă de puncte, bastonașe, cercuri de diferite culori; reacțiile auditive se manifestă prin acufene, zgomote în urechi; reacția labirintică – prin vertij, amețeli; reacțiile gustative se traduc printr-un gust metalic sau acru în gură [12].

S-a demonstrat că TDCS poate provoca grețuri, inhibarea funcțiilor verbale, dificultăți respiratorii [7]. S-a realizat un studiu comparativ al publicațiilor referitor la frecvența reacțiilor adverse în procesul aplicării TDCS: din 209 lucrări publicate în 56% cazuri erau descrise efecte adverse, iar din aceste cazuri în 63% se menționa prezența cel puțin a unui efect advers, însă în comparație cu placebo, frecvența efectelor adverse a fost statistic neconcludentă: prurit 39,3% (TDCS) – 32,9% (placebo); cefalee 14,8% – 16,2%; senzații de arsură 8,7% – 10% [3].

Scopul

Analiza și sistematizarea cauzelor și manifestărilor efectelor adverse ale stimulării transcraniene/transvertebrale directe cu curent continuu la bolnavii cu afecțiuni ale sistemului nervos central și periferic.

Material și metode

Au fost analizați 1120 pacienți cu diferite maladii ale sistemului nervos central și periferic care au primit tratamentul prin aplicarea TDCS și TvDCS în perioada anilor 2000-2012. Pentru evidențierea efectelor adverse toți pacienții au fost examinați clinic, neuropsihologic, funcțional (EEG-tridimensională, potențiale evocate etc.). Pentru elucidarea polisistemică a tulburărilor sistemului nervos a fost utilizată metoda „Profilul Vegetativ-motor-2”, care reprezintă un chestionar clinic de estimare cantitativă și calitativ-structurală a dereglărilor neurovegetative ale pacientului. În studiile noastre am folosit prima versiune și versiunea recentă al chestionarului [11]. Chestionarul este constituit din 169 de afirmații și întrebări, distribuite în scale: 1) anxietate și atacuri de panică (7), 2) depresie (6), 3) dispnee (12), 4) comportament respirator (8), 5) tetanie (14), 6) sensibilitate la mirosuri (5), 7) vertij-sincope (9), 8) astenie-hipersensibilitate (9), 9) disfuncție cardio-vasculară (15), 10) tulburări gastro-intestinale (17), 11) tulburări de termoreglare și transpirație (18), 12) tulburări sexuale și menstruale (6), 13) pielea și mucoasele (6), 14) tulburări senso-motorii (20), 15) tulburări algice (11), 16) dizabilitate (6). Grupele de simptome și sindroame sunt îmbinate în „blocuri clinice”: tulburări afective; dispnee-tetanie; dereglări vegeto-viscerale; dereglări senso-motorii; dereglări de conștiință; sindroame algice; dizabilitate (influența simptomelor majore asupra calității vieții).

Pacienții au fost investigați înainte de tratament, imediat după terminarea tratamentului și peste o lună după tratament.

Rezultate și discuții

Experiența noastră de circa 10 ani de aplicare a TDCS și TvDCS a demonstrat că pentru obținerea unui efect terapeutic pozitiv e necesară respectarea parametrilor curentului continuu, duratei procedurii, numărului de proceduri, intervalelor de timp dintre proceduri și dintre curele de tratament. În acest aspect am analizat cauzele efectelor adverse și am propus următoarea sistematizarea lor:

- nerespectarea indicațiilor și contraindicațiilor pentru aplicarea TDCS și TvDCS;
- selectarea neadecvată a zonelor cerebrale și spinale pentru stimulare;
- nerespectarea tehnologiei de stimulare electrică (durata procedurii, intensitatea curentului etc.);
- nerespectarea intervalelor adecvate dintre proceduri și curele de tratament;
- aplicarea neadecvată a TDCS și TvDCS în calitate de monoterapie sau asocierea lor concomitent cu metode de tratament incompatibile (metode de electroterapie, stimulare magnetică transcraniană etc.).

Complicațiile și efectele adverse apărute în procesul aplicării TDCS și TvDCS pot fi locale și generale.

Efectele adverse locale. În investigațiile noastre am evidențiat efecte adverse locale cu frecvență diferită: senzații de arsură – 12%; durere locală – 8%; prurit cutanat – 36%; eritem local pronunțat – 20%. Și alți autori au depistat prezența eritemului local cu prurit slab pronunțat în 9% cazuri [5]. Pentru eliminarea senzațiilor locale de arsură, durere, prurit se recomandă aplicarea locală a unguentelor anestezice [10].

Efectele adverse generale pot fi divizate în reacții fiziologice tranzitorii, agravarea semnelor patologice existente, apariția dereglărilor noi în procesul tratamentului, apariția dependenței față de stimularea transcraniană.

Reacții fiziologice tranzitorii. Reacțiile fiziologice în timpul aplicării micropolarizării se pot manifesta sub diferite forme. În procesul TvDCS am stabilit că aceste senzații au o anumită consecutivitate: la început apar senzații de furnicătură în mușchii membrelor inferioare, apoi apare senzația de „curent electric în nervi”, care iradiază până la laba piciorului; următoarea senzație poate fi caracterizată ca o contracție musculară în formă de „valuri” (direcție ascendentă sau descendentă) și în sfârșit sunt posibile mișcări ale degetelor picioarelor sau flexia picioarelor spre abdomen. Toate aceste senzații nu sunt patologice, ele reflectă modificarea stării funcționale a ansamblelor neuronale sub influența polarizării. Posibil că toate aceste fenomene reflectă modificările adaptive ale generatorului spinal cu sporirea sensibilității structurilor neuronale spinale față de impulsurile endogene ascendente și descendente.

Un compartiment aparte este modificarea activității bioelectrice cerebrale sub influența TDCS și TvDCS. Pe cale experimentală s-a demonstrat că sub influența polarizării se poate mări perioada de manifestare a undelor lente în traseul EEG (în special în zona dintre anod și catod). În procesul TDCS catodale a fost evidențiată o creștere a undelor teta și delta atât la oameni, cât și la animale [2, 8]. Alți autori au evidențiat sporirea undelor lente în timpul somnului sub influența stimulării anodale [9]. Mărirea numărului undelor delta este interpretată ca un semn de agravare a disfuncției cerebrale cu diminuarea posibilităților funcționale. Pe cale experimentală s-a demonstrat, însă, că intensificarea undelor lente nu întotdeauna este un indice negativ, din contra, ele pot semnifica anumite faze de reorganizare compensatoare a proceselor neuronale [13]. De exemplu, ameliorarea memoriei este asociată cu facilitarea proceselor lente oscilatorii ale rețelei cortico-corticale [1, 9].

Stimularea incorectă poate duce la perturbarea proceselor neuronale interemisferiale, care se manifestă prin dereglări tranzitorii slab pronunțate (inhibiție sau excitare psihomotorie, modificarea stării psihoemoționale, dereglarea somnului, uneori cefalee etc.). Investigațiile clinico-experimentale în acest aspect au evidențiat că frecvența efectelor adverse legate de modificarea excesivă a balanței interemisferiale este de 15-17% [16].

Agravarea manifestărilor patologice existente. Experiența noastră demonstrează că agravarea manifestărilor patologice se manifestă de regulă la bolnavii care au primit tratament neadecvat (intensitatea curentului etc.).

Am stabilit că, la copii cu paralizie cerebrală infantilă polarizarea monopolară în proiecția zonelor cerebrale primare (motorii, vizuale etc.) poate intensifica dereglările motorii, cu toate că stimularea se realizează adecvat stării pacientului. Însă această agravare nu este severă și de regulă sub influența polarizării altor zone cerebrale starea bolnavilor se ameliorează.

Agravarea manifestărilor clinice la bolnavii cu epilepsie este prezentă în 9% cazuri (din suma tuturor cazurilor cu agravare). Practica noastră demonstrează că aplicarea micropolarizării la copii cu epilepsie este benefică, fără apariția efectelor nedorite în cazurile când sunt prezente convulsii rare sau în absența convulsiilor manifestate clinic pe fond de activitate paroxismală în tabloul EEG.

O altă agravare este sporirea hipertensiunii intracraniane (adinamie, hipertonus muscular, cefalee, grețuri etc.) care se poate manifesta aproape în 90% cazuri la copii cu paralizie cerebrală infantilă [16]. Farmacoterapia adecvată timp de 1-3 zile înlătură aceste semne de agravare.

În procesul TDCS la copii cu deficit al atenției și hiperactivitate s-a observat că aproximativ în 25% cazuri pe parcursul tratamentului se agravează manifestările hiperactivității și impulsivității [19].

Apariția dereglărilor noi în procesul tratamentului. Se discută posibilitatea de apariție a efectelor adverse cu implicarea sistemului nervos vegetativ. La unii bolnavi în procesul stimulării anodale în proiecția câmpurilor corticale frontale 9 și 10 ale emisferei subdominante și stimulării catodale în regiunea procesului mastoid ipsilateral (în special a regiunii plasate cu 2-2,5 cm mai sus de procesul mastoid) pot apărea semne evidente de hiperactivitate a sistemului nervos simpatic (senzație de energizare, adormire dificilă, diminuarea duratei somnului de noapte, fără semne de oboseală sau somnolență ziua, intensificarea libidoului etc.). La unii bolnavi este posibilă o agresivitate moderată fără pierderea autocontrolului.

În unele cazuri (în special la stimularea lobilor frontali) apar semne care de obicei apar la stimularea hipotalamusului prin intermediul electrozilor implantați (senzație de foame pronunțată, necontrolată, grețuri, sialoree, spasme intestinale etc.). Toate aceste semne indică implicarea hipotalamusului în procesul polarizării lobilor frontali, în special a emisferei drepte.

În procesul polarizării direcționate pot apărea diferite dereglări ale sistemului nervos vegetativ, care se manifestă destul de rar:

- modificarea salivației (sialoree – 15%; uscăciune a mucoaselor bucale – 5%); aceste modificări pot apărea la stimularea directă a glandelor salivare (plasarea electrozilor în zona inferioară a proceselor mastoide);
- modificarea funcției sudoripare (hiperhidroză – 26%; uscăciune a pielii – 10%);
- senzații subiective de căldură cutanată – 22%; senzații subiective de răcire cutanată – 16%;
- dereglări vegetativo-vestibulare – 12%;
- hiperfagie – 18%; anorexie – 6%;
- senzație de disconfort abdominal, dureri abdominale slab pronunțate sub formă de accese (fără semne de afectare a organelor digestive) – 24%;
- instabilitatea tensiunii arteriale (modificări nesemnificative ale tensiunii arteriale sistolice) – 32%;
- micșorarea duratei somnului – 10%;

În procesul polarizării directe a lobilor frontali pot apărea semnele sindromului pseudofrontal – logoree, euforie, uneori agresivitate slab pronunțate etc. În aceste cazuri tratamentul poate fi continuat cu activarea indirectă, transsinaptică a lobilor frontali (de exemplu, pentru activarea lobului frontal drept, anodul se plasează în regiunea procesului mastoid ipsilateral, iar catodul – în regiunea antebrățului), care, spre deosebire de stimularea directă, este

mai slab pronunțată, se dezvoltă treptat și permite individualizarea mai precisă a programului de polarizare cu evitarea efectelor adverse.

Din literatură se cunoaște că stimularea noninvazivă cerebrală (electrostimularea) poate provoca modificarea stării psihice a pacientului. Acest fenomen a fost numit stare psihoemoțională artificială (SPA) [18]. Structura psihologică a SPA este determinată de raportul componentelor de activare, motivare, emoționale și gnostice [13]. A fost descris un caz de hipomanie indusă de TDCS la o pacientă cu dereglări afective bipolare [6].

În procesul TDCS curentul electric servește drept agent nespecific, care activează mecanismele neurodinamice și biochimice de inițiere și realizare a SPA. Se presupune că SPA reprezintă un rezultat al trecerii activității cerebrale de la un regim de lucru la altul, de la o stare patologică la alta. Deci SPA este de fapt o destabilizare a activității cerebrale, care poate fi de scurtă durată (secunde, câteva minute) sau de lungă durată (câteva zeci de minute, ore, zile).

Aplicarea TDCS cu implicarea preponderentă a sistemelor cerebrale de activare sau somnogene duce la apariția stărilor psihice de activare sau inactivare. În structura acestor stări emoțiile sunt dependente de nivelul de veghe. O activare intensă generalizată poate actualiza aparatele emoționale cu apariția emoțiilor pozitive (dispoziție bună) sau celor negative (în special celor stenică – mânie, furie, indignare). Variante de activare sunt și stările hipomaniacale (emoții pozitive) sau disforice (emoții negative). O inactivare generalizată duce la diminuarea excitabilității structurilor emoționale cerebrale cu apariția senzației de liniștire, indiferență, cu efecte sedative (fără semne de depresie). Variante de inactivare sunt somnolența și somnul.

Formarea dependenței față de stimularea transcraniană. În procesul aplicării TDCS la peste 1000 de bolnavi, în unele cazuri (8%) am observat formarea dependenței față de procedura de stimulare transcraniană, care provoacă la pacienți stări psihoemoționale plăcute sau diminuarea considerabilă a stărilor psihoemoționale negative. Fenomene asemănătoare au fost descrise și la bolnavii supuși stimulării electrice prin intermediul electrozilor implantați în structurile cerebrale profunde [18]. Posibil că aceste stări emoțional-motivaționale sunt condiționate reflector (de regulă, ele se atenuează și dispar în absența procedurilor TDCS). De notat că SPA pot fi eficient înlăturate prin aplicarea direcționată a TDCS, îndreptată spre crearea stărilor psihoemoționale contrare celor care intră în componența SPA.

Analiza rezultatelor obținute și datelor din literatura modernă confirmă că aplicarea TDCS nu generează efecte adverse severe, metoda este eficientă și ieftină, se aplică cu ușurință (aparate portabile) și este confortabilă pentru pacienți.

Concluzii

1. Efectele adverse apărute în procesul aplicării TDCS și TvDCS pot fi sistematizate în locale și generale.
2. Efectele adverse generale pot fi divizate în reacții fiziologice tranzitorii, agravarea semnelor patologice existente, apariția dereglărilor noi în procesul tratamentului și formarea dependenței de stimularea directă electrică transcraniană.

Bibliografie

1. Antal A., Varga E., Kincses T., Nitsche M., Paulus W. Oscillatory brain activity and transcranial direct current stimulation in humans // *Neuroreport* 2004; 15: 1307 – 1310.
2. Ardolino G., Bossi B., Barbieri S., Priori A. Non-synaptic mechanisms underlie the after-effects of cathodal transcutaneous direct current stimulation of the human brain // *J. Physiol* 2005; 568(2):653– 663.
3. Brunoni AR, Amadera J, Berbel B, Volz MS, Rizzerio BG, Fregni F. A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. // *Int. J. Neuropsychopharm.* 2011; 15:1-13.
4. Bueno VF, Brunoni AR, Boggio PS, Bensenor IM, Fregni F. Mood and cognitive effects of transcranial direct current stimulation in post-stroke depression. // *Neurocase.* 2011; Jan 6:1-5.
5. Fregni F., Boggio P.S., Nitsche M.A., Marcolin M.A., Rigonatti S.P., Pascual-Leone A.

- Treatment of major depression with transcranial direct current stimulation // *Bipolar Disord* 2006; 8: 203–204.
6. Galvez V, Alonzo A, Martin D, Mitchell PB, Sachdev P, Loo CK. Hypomania induction in a patient with bipolar II disorder by transcranial direct current stimulation (tDCS). // *J ECT*. 2011; Jan 4. [Epub ahead of print].
 7. Koenigs M., Ukueberuwa D., Campion P., Grafman J., Wassermann E. Bilateral frontal transcranial direct current stimulation: failure to replicate classic findings in healthy subjects // *Clin. Neurofiziol.* 2009 120(1): 80-84.
 8. Lacusta V. Stimularea transcraniană directă cu curent continuu 2011. 203 p.
 9. Marshall L., Molle M., Hallschmid M., Born J. Transcranial direct current stimulation during sleep improves declarative memory // *J. Neurosci* 2004; 24: 9985–9992.
 10. Mc Fadden JL, Borckardt JJ, George MS, Beam W. Reducing procedural pain and discomfort associated with transcranial direct current stimulation. // *Brain Stimul.* 2011 Jan;4(1):38-42.
 11. Moldovanu I. et.al., Profilul vegetativ-motor (metodă de investigație a tulburărilor neurovegetative în scop diagnostic și științific), ghid practic. Chișinău 2010. 35p.
 12. Vandermeeren Y., Jamart J., Osseman M. Effects of tDCS with an extracephalic reference electrode on cardio-respiratory and autonomic functions // *BMC Neurosci* 2010; 16: 11 – 38.
 13. Бехтерева Н. П. Здоровый и больной мозг человека. Спб 2009.
 14. Вартанян Г.А., Гальдинов Г.В., Акимова И. М. Организация и модуляция процессов памяти. Ленинград. 1981. 208с.
 15. Гальдинов Г. В. Шандурина А. М. Илюхина В.И. Микрополяризация мозговых структур как метод управления долгосрочной памятью при лечении хронических заболеваний нервной системы В кн. Механизмы управления памятью. Л. 1979, 144-147.
 16. Пинчук Д. Транскраниальные микрополяризации головного мозга: клиника, физиология, СПб, 2007; 495 с.
 17. Русинов В.С. Доминанта как фактор слеодообразования в центральной нервной системе. В кн.: Механизмы памяти. Л. 1987. 197-234.
 18. Смирнов В.М., Бородкин Ю.С. Артифициальные стабильные функциональные связи, Л. 1979. 192с.
 19. Чутко Л., Пальчик Ю., Кропотов Ю. Синдром нарушения внимания с гиперактивностью у детей и подростков. Спб.; 2004, 110 с.

EVOLUȚIA CONCEPTILOR REFERITOARE LA MIGRENĂ PE PARCURSUL SECOLELOR, INCLUSIV MIGRENA LA PERSONALITĂȚI CELEBRE

Ion Moldovanu^{1,2}, Stela Odobescu², Diana Concescu¹

¹USMF “Nicolae Testemițanu”, ²Institutul de Neurologie și Neurochirurgie

Summary

The migraine concepts evolution over the centuries, including the famous figures who suffered from migraine

Migraine is a disorder known since ancient times and its appearance was interpreted according to views of diverse religious traditions, and existing medical and scientific concepts. Despite the devastating impact of migraine on patient's quality of life, it has not prevented some outstanding personalities to realize their vocation and talent. Migraine was frequently present in philosophical works, literary, journalistic, autobiographical, and scientific ones. However, relevant diagnostic criteria of migraine have appeared only recently, a few decades ago. Migraine frequently encountered in famous peoples suggested the idea of a possible causal relationship between talent and migraine, as well as the hypothesis about the existence of a