

Université de Montréal

**Les effets de la stimulation électrique transcrânienne à courant direct appliquée
au cortex somatosensoriel primaire sur la perception vibrotactile**

Par Sara Labbé

Groupe de recherche sur le système nerveux central

Département de neurosciences

Faculté de médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures et postdoctorales

en vue de l'obtention du grade de maîtrise (Msc.)

en Neurosciences

avril, 2015

© Sara Labbé, 2015

RÉSUMÉ

La stimulation électrique transcrânienne à courant direct (tDCS) est une technique non invasive de neuromodulation qui modifie l'excitabilité corticale via deux grosses électrodes de surface. Les effets dépendent de la polarité du courant, anodique = augmentation de l'excitabilité corticale et cathodique = diminution.

Chez l'humain, il n'existe pas de consensus sur des effets de la tDCS appliquée au cortex somatosensoriel primaire (S1) sur la perception somesthésique. Nous avons étudié la perception vibrotactile (20 Hz, amplitudes variées) sur le majeur avant, pendant et après la tDCS appliquée au S1 controlatéral (anodale, a; cathodale, c; sham, s). Notre hypothèse « shift-gain » a prédit une diminution des seuils de détection et de discrimination pour la tDCS-a (déplacement vers la gauche de la courbe stimulus-réponse et une augmentation de sa pente). On attendait les effets opposés avec la tDCS-c, soit une augmentation des seuils (déplacement à droite et diminution de la pente). Chez la majorité des participants, des diminutions des seuils ont été observées pendant et immédiatement suivant la tDCS-a (1 mA, 20 min) en comparaison à la stimulation sham. Les effets n'étaient plus présents 30 min plus tard. Une diminution du seuil de discrimination a également été observée pendant, mais non après la tDCS-c (aucun effet pour détection). Nos résultats supportent notre hypothèse, uniquement pour la tDCS-a.

Une suite logique serait d'étudier si des séances répétées de tDCS-a mènent à des améliorations durables sur la perception tactile. Ceci serait bénéfique pour la réadaptation sensorielle (ex. suite à un accident vasculaire cérébral).

Mots-clés: stimulation électrique transcrânienne à courant direct (tDCS); psychophysique;
cortex somatosensoriel primaire; plasticité corticale; vibrotactile

ABSTRACT

Transcranial direct-current stimulation (tDCS) is a non-invasive neuromodulation technique which aims to modify cortical excitability using large surface-area electrodes. tDCS is thought to increase (anodal, a-tDCS) or decrease (cathodal, c-tDCS) cortical excitability.

At present, there is no consensus as to whether tDCS to primary somatosensory cortex (S1) modifies somatosensory perception. This study examined vibrotactile perception (frequency, 20 Hz, various amplitude) on the middle finger before, during and after contralateral S1 tDCS (a-, c- and sham, s-). The experiments tested our shift-gain hypothesis which predicted that a-tDCS would decrease vibrotactile detection and discrimination thresholds (leftward shift of the stimulus-response function with increased gain/slope), while c-tDCS would increase thresholds (shift to right; decreased gain).

The results showed that weak, a-tDCS (1 mA, 20 min), compared to sham, led to a reduction in both thresholds during the application of the stimulation in a majority of subjects. These effects persisted after the end of a-tDCS, but were absent 30 min later. Cathodal tDCS, vs sham, had no effect on detection thresholds; in contrast, there was a decrease in discrimination threshold during but not after c-tDCS. The results thus supported our hypothesis, but only for anodal stimulation.

Our observation that enhanced vibrotactile perception outlasts, albeit briefly, the period of a-tDCS is encouraging. Future experiments should determine whether repeated sessions of a-tDCS can produce longer lasting improvements. If yes, clinical applications could be envisaged, e.g. to apply a-tDCS to S1 in conjunction with retraining of sensory function post-stroke.

Key words: transcranial direct current stimulation (tDCS); psychophysics; primary somatosensory cortex; cortical plasticity; tactile; vibration

TABLE DES MATIÈRES

Résumé	ii
Abstract	iv
Table des matières	vi
Liste des tableaux	ix
Liste des figures	x
Liste des abréviations	xi
Remerciements	xiii
Introduction et revue de littérature	1
1. Description générale de tDCS	3
2. Effets de la tDCS sur l'excitabilité neuronale	5
3. Effets de la tDCS sur la fonction motrice	7
4. Mécanismes neuronaux de la tDCS	11
4.1 Enregistrements in vitro	11
4.2 Rôle du facteur neurotrophique issu du cerveau (BDNF) dans les effets à long terme de la tDCS	12
4.3 Approches pharmacologiques pour étudier les mécanismes neuronaux des effets à long terme de la tDCS	13

5. Effet de la tDCS (M1) sur la douleur	15
6. Les effets de la tDCS sur la perception tactile non douloureuse	17
7. Objectifs des expériences	22
Article : Effects of transcranial direct current stimulation of primary somatosensory cortex on vibrotactile detection and discrimination	24
Abstract	25
Introduction	26
Methods	29
Results	35
Discussion	43
Acknowledgements	47
Grants	47
Bibliography	48
Discussion générale	58
1. Résultats	58
1.1 Diminution des seuils pendant la tDCS-a	58
1.2 Résultats pour la tDCS-c	59
1.3 Variabilité interindividuelle	60

2. Considérations méthodologiques	63
3. Comparaison entre les résultats des deux tâches	65
4. Bases neurophysiologiques de la perception de stimuli vibrotactiles	66
5. Inconvénients de la tDCS	70
6. Applications cliniques de la tDCS	71
7. Directions futures	72
8. Conclusion et sommaire	74
Bibliographie	75

LISTE DES TABLEAUX

Introduction

Tableau 1.	Études portants sur les effets de la tDCS au cortex moteur (M1) et somatosensoriel primaire (S1) sur la perception somesthésique non douloureuse	19
------------	--	----

Article

Tableau 1.	Mean baseline vibrotactile detection thresholds (μm) in 13 subjects (blocks pre1 and pre2; frequency 20 Hz)	51
Tableau 2.	Mean baseline vibrotactile discrimination thresholds (μm) in 12 subjects (blocks pre1 and pre2; frequency 20 Hz)	52

LISTE DES FIGURES

Article

Figure 1. Shift-gain hypothesis	53
Figure 2. Experimental set-up	54
Figure 3. Sequence of events and time course of testing	55
Figure 4. Detection thresholds	56
Figure 5. Discrimination thresholds	57

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ANOVA	Analysis of variance
AVC	Accident vasculaire cérébral
BDNF	Brain derived neurotrophic factor
CBZ	Carbamazepine
DC	Direct current
DMO	Dextromethorphan
ÉVA	Échelle visuelle analogue
FLU	Flunarizine
GOT	Grating orientation task
HD-tDCS	tDCS à haute définition
JTT	Jebsen-Taylor hand fonction test
LTP	Potentialisation à long terme
mA	Miliampère
MCS	Stimulation du cortex moteur
MEP	Potentiels évoqués moteurs
NIBS	Non-invasive brain stimulation

QST	Quantitative Sensory Test
RA	Rapid adaptation
rTMS	Stimulation magnétique transcrânienne répétitive
S1	Cortex somatosensoriel primaire
SA	Adaptation lente
SBF	Stimulation à basses fréquences
SDT	Théorie de la détection de signal
SEP	Potentiels évoqués sensoriels
TMS	Stimulation magnétique transcrânienne

REMERCIEMENTS

Je voudrais d'abord remercier Dr Chapman pour sa patience, sa disponibilité et son dévouement à mon apprentissage. Je suis choyée d'avoir pu profiter de son enseignement et de sa grande expertise.

Je tiens à remercier les membres du labo, El-Mehdi Meftah et Marie-Thérèse Parent qui m'ont grandement aidé dans toutes les étapes de cette maîtrise tant au niveau personnel qu'au niveau des expériences. Je remercie aussi Philippe Drapeau et Christian Valiquette pour leur contribution à l'élaboration technique de ce projet.

Merci au Dr Rainville et Dr Duncan qui ont fait partie de mon comité de parrainage ainsi qu'au Dr Drew pour ses commentaires lors de la rédaction de l'article.

Un merci particulier à Stéphanie Durocher qui m'a donné l'opportunité d'enrichir mon expérience au cycle supérieur à plusieurs reprises.

Finalement, merci à mes parents, Jocelyn et Francine, mon conjoint, Arnaud et mes amis proches Karine, Magali et Philippe pour leur appui moral indissoluble des deux dernières années.

INTRODUCTION ET REVUE DE LA LITTÉRATURE

La stimulation électrique transcrânienne à courant direct (tDCS) est une technique non invasive de neuromodulation qui vise à modifier le niveau d'excitabilité corticale. Le faible courant électrique est appliqué par deux grosses électrodes de surface. La tDCS est une alternative prometteuse à la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) qui constitue la technique de neurostimulation la plus utilisée à ce jour. En effet, la tDCS est portable, abordable et simple d'utilisation ce qui la rendrait particulièrement intéressante pour des applications cliniques à domicile. Un nombre croissant d'études cliniques l'utilise comme un outil de neuroréadaptation dans une variété de troubles neurologiques et psychiatriques incluant la douleur chronique (Antal et al. 2010; Fregni et al. 2006, 2006b; Roizenblatt et al. 2007; Valle et al. 2009), la réadaptation motrice (Hesse et al. 2011; Rossi et al. 2013) et la dépression (Boggio et al. 2008).

Les mécanismes neurophysiologiques de cette technique sont encore méconnus, mais il a été démontré que les effets de la tDCS affectent l'excitabilité corticale selon la polarité du courant (Nische et al. 2000). La théorie sous-jacente suggère qu'un courant anodique (tDCS-a) augmente l'excitabilité corticale en dépolarisant légèrement le potentiel membranaire alors qu'un courant cathodique (tDCS-c) diminuerait l'excitabilité corticale par une hyperpolarisation membranaire. Les changements dans le potentiel membranaire rendraient donc les neurones plus (tDCS-a) ou moins (tDCS-c) excitables. Une source de grand enthousiasme à propos de cette technique est la possibilité d'induire des effets qui persistent au-delà de la période de stimulation. Des améliorations de la fonction motrice ont notamment été observées pendant plusieurs semaines lorsque quelques séances de tDCS quotidiennes sont

appliquées simultanément à la pratique d'une tâche motrice (Bolognini et al. 2011; Khedr et al. 2013; Kim et al. 2010; Reis et al. 2009).

Plusieurs méthodes sont utilisées afin d'étudier les effets de la tDCS chez l'humain. Une première méthode consiste à inférer l'excitabilité corticale via l'amplitude des potentiels évoqués moteurs (*motor evoked potential*-MEP) (Nitsche et al. 2000; Priori et al. 1998), ou somatosensoriels (SEP) (Antal et al. 2008; Matsunaga et al. 2004; Terney et al. 2008). Dans ces études, les MEP sont provoqués par une rTMS à M1 et les SEP sont généralement induits par une stimulation du nerf médian ou par l'application d'un laser. Ces méthodes ne permettent toutefois pas d'effectuer des mesures MEP ou SEP lorsque l'appareil tDCS est en fonction. Une deuxième méthode consiste à étudier la fonction motrice afin de mieux comprendre les effets fonctionnels de la tDCS appliquée à M1. Enfin, les changements de l'excitabilité corticale peuvent également être étudiés par des expériences psychophysiques pendant ou suivant l'application de la tDCS sur des aires sensorielles. Dans ce cas, des changements dans la perception refléteraient des changements de la sensibilité corticale à des stimuli sensoriels (Antal et al. 2003; Ragert et al. 2008). Ces méthodes seront discutées dans les prochaines sections de ce travail.

Jusqu'à présent, plusieurs études ont supporté la notion que la tDCS affecte l'excitabilité corticale selon la polarité du courant. Toutefois, des résultats contradictoires ont également été rapportés lorsque la tDCS est appliquée à M1 (Jeffery et al. 2007; Matsunaga et al. 2004) ou au cortex somatosensoriel primaire (S1) (Antal et al. 2008; Dieckhöfer et al. 2006). Les présentes expériences ont eu pour but d'étudier les effets de la tDCS appliquée à S1 (anodale, cathodale et sham) sur la détection et la discrimination d'intensité de stimuli

vibrotactiles (20 Hz) en utilisant des méthodes psychophysiques. Le protocole expérimental est basé sur la théorie de la détection de signal pour la tâche de détection et par un paradigme à choix forcé pour discrimination (Green et Swets 1966).

1. Description générale de tDCS

Le courant continu (direct) administré est de faible intensité (1 mA - 2 mA) et est appliqué via deux grosses électrodes de surface (5 x 5 à 5 x 7 cm). Les mécanismes de la tDCS se distinguent de ceux de la rTMS, par ses effets neuromodulateurs plutôt que neurostimulateurs (Nitsche et al. 2008). La TMS génère un champ magnétique au-dessus du crâne à plus ou moins haute fréquence. Le champ magnétique provoque un courant électrique intracrânien, suffisamment puissant pour dépolariser le potentiel membranaire et provoquer des potentiels d'actions. Lorsqu'une intensité suffisamment élevée est appliquée à M1, des mouvements sont provoqués. La tDCS consiste plutôt à dépolariser (anode) ou hyperpolariser (cathode) légèrement le potentiel membranaire des cellules situées sous les électrodes (Nitsche et al. 2000, 2001; Poreisz et al. 2007). Ainsi, la tDCS modulerait davantage le taux de décharge des cellules qui sont recrutées lors de l'exécution d'une tâche puisque leur potentiel membranaire tend davantage à se dépolariser comparativement aux cellules non recrutées par la tâche. Leur niveau d'excitabilité lors de l'exécution d'une tâche serait donc modifié, d'où l'aspect *neuromodulateur* de cette technique. Les avantages de la tDCS ainsi que ses paramètres d'utilisation seront discutés dans les prochains paragraphes.

L'utilisation de la tDCS chez l'humain est simple et comprend des avantages importants comme potentiel outil clinique. Entre autres, le courant électrique direct est généré à partir d'un petit appareil, peu onéreux, comprenant deux piles de 9 V. L'intensité utilisée (1 ou 2

mA) ne provoque pas de douleur, mais une légère sensation de brûlure est généralement rapportée au début de la période de stimulation, lorsque l'intensité augmente graduellement, et à la fin lorsqu'elle diminue. Il s'agit du principal effet secondaire rapporté chez 70% des participants pendant l'application de la tDCS. De la fatigue a également été rapportée comme effet secondaire chez 35 % des participants (Poreisz et al. 2007). La densité du courant électrique administrée varie habituellement entre 0.029 et 0.57 mA/cm² selon la surface des éponges dans lesquelles les électrodes sont insérées qui se situe entre 25 cm² à 35 cm². Il a été démontré qu'environ 50% du courant appliqué en surface pénètre à l'intérieur du cortex (Hayes 1950; Miranda et al. 2006; Rush et Driscoll. 1968). Cette proportion dépendrait de la résistance du cuir chevelu, des os crâniens et de la dure-mère. Rush et Driscoll ont également rapporté qu'une distance inférieure à 5 cm entre les électrodes n'est pas optimale puisque le courant serait davantage propagé en surface du crâne, sans pénétrer jusqu'au cortex.

Les électrodes peuvent être positionnées selon deux types de montage. Un montage unihémisphérique qui consiste à placer l'électrode inactive au-dessus de l'orbite controlatérale à l'électrode active et un montage bihémisphérique qui implique que les deux électrodes soient placées sur des sites homologues à chaque hémisphère. Pour positionner l'électrode active au niveau de la région d'intérêt, deux méthodes sont principalement utilisées. Une première méthode consiste en l'utilisation du système international de référence 10-20 utilisé lors d'enregistrement électroencéphalographique (EEG). Bien que ce type de positionnement ne soit pas spécifique au participant, sa simplicité d'utilisation fait en sorte qu'il est fréquemment utilisé, particulièrement lorsque des aires autres que motrices sont ciblées. Une deuxième méthode consiste à cibler avec précision les aires motrices à l'aide d'une stimulation rTMS excitatrice. La région motrice de la main, par exemple, peut être localisée lorsque la

stimulation rTMS est appliquée au-dessus de celle-ci, activant la voie cortico-spinale et provoquant des mouvements de la main controlatérale. Avec cette méthode, il est cependant difficile de localiser des régions situées plus en profondeur du cortex (ex. jambe) et impossible de localiser d'autres aires corticales telles que S1.

Finalement, la tDCS offre la possibilité d'induire une condition placebo (sham) de qualité afin d'assurer la naïveté des participants. La condition sham (tDCS-s) consiste à administrer le courant 30 s au début et à la fin d'une période de stimulation (ex. 20 min), dans le but de mimer la légère sensation de brûlure habituellement perçue. Cette durée (30 s) est utilisée, car il a été rapporté que les sensations perçues en conditions actives s'estompent après quelques secondes (Nitsche et al. 2003b). De plus, cette durée n'est pas suffisante pour affecter l'excitabilité corticale de façon notable. Gandiga et al. (2006) ont confirmé que cette condition placebo est fiable; les participants ont estimé leur degré d'inconfort ainsi que la durée de la sensation de brûlure de façon similaire dans les deux conditions (active vs sham). Cet aspect est également un avantage de la tDCS comparativement à la rTMS. En effet, la rTMS provoque des mouvements lors d'une stimulation excitatrice (M1) ce qui rend difficile d'assurer la naïveté des participants lors d'une condition placebo.

2. Effets de la tDCS sur l'excitabilité neuronale

Le fonctionnement de la tDCS, adressé dans la section précédente, suggère que celle-ci provoque des changements dans l'excitabilité corticale. Les prochains paragraphes présenteront les principaux travaux qui se sont attardés sur ces changements via la mesure d'amplitude des MEP et SEP.

Nitsche et al. (2000), ont été les premiers à révéler que 5 min de tDCS (1 mA) appliquée à M1 module l'amplitude des MEP, induits par rTMS, selon la polarité du courant. Ils ont observé une augmentation de 40% d'amplitude suivant une stimulation anodique et une diminution de 30% suivant une stimulation cathodique. Ces résultats ont été observés jusqu'à 10 min suivant la fin de la stimulation tDCS. Des études ont par la suite reproduit ces résultats, rapportant des effets qui persistaient de quelques minutes à 90 min après une seule séance de tDCS (10 min) (Furubayashi et al. 2008; Liebetanz et al. 2002; Nitsche et al. 2001). Toutefois, des résultats contradictoires ont aussi été rapportés. Par exemple, Jeffery et al. (2007) n'ont observé aucun changement d'amplitude des MEP suivant 10 min de stimulation cathodique à M1. Il a également été rapporté que l'amplitude des SEP, provoquée par une stimulation du nerf médian, n'était pas modulée suivant 10 min de tDCS-c à M1 (Matsunaga et al. 2004). Ces deux études ont toutefois observé des augmentations de l'amplitude des MEP/SEP suivant une stimulation anodique. Dans une étude plus récente avec un grand échantillon (53 participants), uniquement la moitié des participants montraient une augmentation de l'excitabilité corticale suivant une stimulation anodique à M1 (2 mA) (Wiethoff et al. 2014). Fait intéressant, 38% des participants montraient un effet facilitateur suivant les deux types de polarité. Ces auteurs n'ont rapporté aucune diminution d'amplitude des MEP pour la condition cathodale. Cette étude illustre la variabilité interindividuelle des effets de la tDCS. Cette variabilité est parfois rapportée dans les études cliniques (Antal et al. 2010; Fregni et al. 2006b) mais souvent ignorée dans les études chez des sujets sains lorsque la tDCS est appliquée à M1 ou S1.

Le nombre d'études qui ont porté sur les effets de la tDCS sur l'excitabilité corticale de S1 est restreint et les résultats sont variables. Il a été montré qu'une stimulation cathodique appliquée à S1 diminue l'amplitude des SEP (Antal et al. 2008; Dieckhöfer et al. 2006). Pour

la condition anodale, Dieckhöfer et al. ont observé une augmentation, toutefois non significative, de l'amplitude des SEP alors qu'Antal et al. ne rapportent pas d'effet. Tel que mentionné précédemment, Matsunaga et al. (2004) ont rapporté qu'une stimulation anodique appliquée à M1 augmenterait l'amplitude des SEP mais à l'inverse, aucun effet n'a été rapporté suivant la stimulation cathodique. Le nombre très limité d'études concernant les effets de la tDCS à S1 ne permet pas d'établir un portrait clair des effets sur l'excitabilité corticale de cette région.

3. Effets de la tDCS sur la fonction motrice

L'évaluation des performances motrices suite à l'application de la tDCS à M1 a largement été étudiée. Les prochains paragraphes ne constituent pas une revue exhaustive de cet aspect, mais visent plutôt à établir un portrait global des effets de la tDCS sur la fonction motrice. L'ensemble des études sur ce sujet est résumé dans une revue de Reis et Fritsch (2011). Les effets d'une seule séance de tDCS (sujets sains et population clinique) seront d'abord adressés ci-dessous. Il sera par la suite question des effets de séances répétées chez des populations cliniques. Un accent sera porté sur les effets de la tDCS lorsqu'appliquée simultanément à la pratique d'une tâche motrice.

Il y a actuellement consensus qu'une séance unique de tDCS-a appliquée à M1 (1 mA) pourrait améliorer la fonction motrice. Notamment, une séance de tDCS-a appliquée au repos accélérerait l'apprentissage d'une tâche motrice explicite (Vines et al. 2006) et diminuerait le temps d'exécution du Jebsen-Taylor hand fonction test (JTT) (Boggio et al. 2006). Le JTT est un ensemble de tests couramment utilisés en clinique qui consiste à chronométrer l'exécution de gestes moteurs simples. Une séance unique de tDCS serait également bénéfique à un

apprentissage moteur de type implicite. Nitsche et al. (2003) ont appliqué la tDCS-a (1 mA, 15 min) simultanément à une tâche qui consistait à appuyer le plus rapidement possible sur des boutons selon une séquence préalablement indiquée. À l'insu du participant, certaines séquences étaient plus souvent présentées, d'où la notion d'apprentissage implicite. Nitsche et al. ont observé que les temps d'exécution des séquences répétées étaient significativement plus bas pendant la stimulation anodique comparativement à la condition sham. Ceci suggère que la tDCS-a a facilité l'apprentissage implicite.

Ces résultats prometteurs chez les sujets sains ont mené à un grand engouement dans le domaine de la réadaptation motrice. Hummel et al. (2005) ont été les premiers à mettre en évidence des améliorations notables de la fonction motrice pendant et suivant 20 min de tDCS-a à M1 (1 mA, hémisphère affecté) chez des patients ayant subi un ou plusieurs accidents vasculaires cérébraux (AVC). Ces patients exécutaient significativement plus rapidement le JTT suivant une séance de tDCS-a, par rapport à la séance sham, et cette amélioration persistait jusqu'à 25 min post tDCS. Fregni et al. (2005) ont rapporté des résultats semblables suivant l'application d'une intensité plus élevée de tDCS-a (2 mA) à l'hémisphère affecté par l'AVC. Ils ont également observé des améliorations simultanément à une stimulation cathodique appliquée cette fois sur le M1 de l'hémisphère intact. Ce dernier résultat a été attribué à une réduction de l'hyperactivation habituellement observée dans l'hémisphère controlatéral à la lésion. Également chez des patients ayant subi des AVC, Hummel et al. (2006) ont rapporté une augmentation significative de la force de pincement pendant et suivant 20 min de tDCS-a (1 mA) par rapport à sham. Des améliorations sur d'autres types de fonctions motrices ont également été rapportées chez des patients ayant subi des AVC, notamment dans la force d'extension du genou (Tanaka et al. 2011) et dans la

précision lors d'une tâche de poursuite motrice avec la cheville (Madhavan et al. 2011). Dans ces deux dernières études, les participants exécutaient la tâche motrice simultanément à la stimulation anodique.

Un défi important de la tDCS comme outil de réadaptation motrice est d'obtenir des effets durables. Reis et al. (2009) ont mis en lumière que les effets de la tDCS-a sont prolongés lorsque plusieurs séances sont administrées simultanément à un entraînement moteur. Ces auteurs ont investigué les effets de 5 séances quotidiennes de tDCS-a, -c ou -s simultanément à la pratique d'une tâche d'apprentissage motrice chez des sujets sains. La courbe d'apprentissage à travers les 5 journées d'entraînement était significativement plus prononcée chez le groupe anodale par rapport aux groupes sham ou cathodale. Le résultat le plus impressionnant de cette étude est que les effets étaient présents jusqu'à 3 mois post tDCS. Bien que les participants des deux groupes observent des améliorations dans leurs performances, les participants du groupe anodale étaient à ce moment significativement meilleurs que ceux du groupe sham.

Ces effets à long terme sont particulièrement prometteurs pour des populations cliniques et le nombre d'études utilisant la tDCS comme outil de réadaptation est en constante augmentation. Les études cliniques qui ont suivi les travaux de Reis et al. (2009) ont donc utilisé des protocoles de stimulations répétées administrées simultanément à un entraînement moteur. Des améliorations de la fonction motrice chez des patients post-AVC ont été observées jusqu'à 6 mois suivant 10 séances quotidiennes en montage unihémisphérique (Kim et al. 2010) et jusqu'à 1 mois en montage bihémisphérique (Bolognini et al. 2011). Ces deux

études impliquaient l'exécution d'exercices moteurs simultanément à l'application de 2 mA de tDCS-a.

Un montage bihémisphérique est de plus en plus utilisé chez les participants ayant eu un AVC puisqu'il permettrait d'augmenter l'excitabilité corticale de l'hémisphère affecté (électrode anodale) et de simultanément diminuer l'hyperactivité de l'hémisphère intact (électrode cathodale). Il a été démontré que 5 séances de tDCS (1.5 mA) en montage bihémisphérique seraient suffisantes pour induire une amélioration significative de la fonction motrice globale jusqu'à une semaine post tDCS (Lindenberg et al. 2010). Plus récemment, Khedr et al. (2013) ont également rapporté des améliorations significatives suivant 6 séances de tDCS (2 mA) en montage bihémisphérique chez des patients recrutés en phase aigüe de récupération post-AVC, soit à l'intérieur des 10 jours suivant leur hospitalisation. Pour ces patients, l'entraînement moteur était cependant exécuté suivant, et non pendant les séances tDCS. Des améliorations ont néanmoins été observées jusqu'à 3 mois post tDCS.

Quelques résultats négatifs ont toutefois aussi été rapportés concernant les effets de la tDCS sur la réadaptation motrice (Hesse et al. 2011; Rossi et al. 2013). Ces résultats négatifs pourraient être expliqués par le niveau initial de dysfonction des participants et selon la phase de récupération dans laquelle les patients sont recrutés. Dans une première étude négative (Hesse et al.), les participants recrutés souffraient de dysfonctions motrices très sévères telles qu'une paralysie. L'entraînement moteur pendant la tDCS était donc exécuté de façon passive, par un appareil qui bougeait les membres paralysés. Les participants dans la seconde étude négative (Rossi et al.) étaient quant à eux, recrutés dans une phase extrêmement aigüe de récupération, soit dès le lendemain de leur AVC. Ces observations suggèrent que la tDCS

n'induit pas d'amélioration cliniquement significative chez des patients ayant des dysfonctions très sévères où lorsqu'ils sont recrutés dans la phase aigüe de récupération.

4. Mécanismes neuronaux de la tDCS

Comme adressé précédemment, la majorité des études concernant la tDCS ont porté sur les effets fonctionnels chez l'humain. Uniquement un nombre limité d'études s'est attardé aux mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans les effets de la tDCS sur l'excitabilité corticale. Les connaissances actuelles de ces mécanismes seront adressées dans cette section.

4.1 Enregistrements in vitro

L'orientation des cellules influencerait la réponse de celles-ci à l'application d'un courant électrique. En effet, des travaux *in vitro* sur des tranches de cerveaux de rats ont démontré qu'un courant électrique direct appliqué parallèlement aux axones mène à des activités synaptiques significativement accrues comparativement à un champ électrique appliqué perpendiculairement aux axones. Ces résultats ont été observés dans des tranches d'hippocampe (Bikson et al. 2004; Kabakov et al. 2012) et au niveau du cortex moteur du rat (Rahman et al. 2013).

Les mécanismes neuronaux impliqués dans les effets prolongés (long terme) de la tDCS sont méconnus. Comme discuté précédemment, les études sur les MEP/SEP ont montré que la tDCS peut induire des effets dans l'excitabilité corticale jusqu'à 90 min suivant une séance de tDCS (Nitsche et al. 2001). De plus, les études sur la fonction motrice ont montré que la durée des effets est prolongée jusqu'à plusieurs jours et même plusieurs semaines lorsque quelques séances de tDCS sont appliquées simultanément à la pratique d'une tâche motrice (Khedr et al.

2013; Reis et al. 2009). Ces observations mènent à l'intéressante hypothèse que la tDCS induirait une forme de neuroplasticité. Fritsch et al. (2010) ont voulu étudier in vitro les mécanismes de cette neuroplasticité. Ces auteurs ont appliqué un champ électrique (~ 0.75 mV/mm) sur des tranches de M1 de souris et ont induit une activité synaptique par une stimulation à basse fréquence (SBF, 0.1 Hz). Ils ont montré que la combinaison d'une SBF et de l'application d'un courant direct (*direct current* - DC) augmente significativement d'amplitude des potentiels évoqués post-synaptiques des cellules situées dans le champ électrique. Ces augmentations ont été observées jusqu'à 120 min suivant la fin de l'application du champ électrique et de la SBF. En l'absence de SBF, les effets disparaissaient après 10 min suivant la fin du DC. Des résultats similaires ont été reproduits par l'équipe de Ranieri et al. (2012), cette fois au niveau des collatérales de Shaffer de l'hippocampe chez le rat. Ces observations in vitro appuient les résultats chez l'humain voulant que la durée des effets soit prolongée lorsque la tDCS est appliquée simultanément à la pratique d'une tâche motrice (Bolognini et al. 2011; Kim et al. 2010; Lindenberg et al. 2010; Reis et al. 2009). L'ensemble des résultats des études in vitro et chez l'humain suggère qu'une activité synaptique est nécessaire pour que la tDCS provoque des améliorations à long terme sur la tâche.

4.2 Rôle du facteur neurotrophique issu du cerveau (BDNF) dans les effets à long terme de la tDCS

L'augmentation de la sécrétion d'un facteur neurotrophique lors de la pratique d'une tâche pourrait expliquer cette neuroplasticité. La sécrétion du BDNF est connue pour son implication dans la neuroplasticité telle que la potentialisation à long terme (LTP) (Lu B 2003). Dans une seconde partie de l'étude de Fritsch et al. (2010), ces auteurs ont démontré

que la sécrétion de BDNF pendant l'application d'un DC est nécessaire à l'induction de neuroplasticité (LTP). En effet lorsqu'un DC est appliqué sur des tranches de cerveau de souris transgéniques qui n'expriment pas ce facteur neurotrophique ($\text{BDNF}^{\text{flox/flox/cre}}$), la LTP est abolie alors que lorsqu'il s'agissait de souris contrôles ($\text{BDNF}^{\text{flox/flox}}$), il y avait présence de LTP. Un autre résultat pertinent de cette étude est que la sécrétion de BDNF serait augmentée par l'application d'un DC accompagné d'une SBF comparativement à la condition sans DC. Pour obtenir des effets à long terme, la tDCS-a devrait donc être appliquée simultanément à une activité synaptique, donc, à une sécrétion de BDNF, pour induire des effets à long terme.

4.3 Approches pharmacologiques pour étudier les mécanismes neuronaux des effets de la tDCS

Il est également possible d'étudier les mécanismes neuronaux de la tDCS chez l'humain en utilisant une approche pharmacologique. Parmi les drogues utilisées, la Carbamazépine (CBZ), un bloqueur des canaux sodiques, agit de façon voltage-dépendant : elle devient active lorsque le potentiel membranaire commence à se dépolariser. Une première étude pharmacologique (Liebetanz et al. 2002) a révélé que la prise de CBZ abolit l'augmentation d'amplitude des MEP attendue suite à une stimulation anodique. À l'inverse, la CBZ n'affecterait pas les effets inhibiteurs de la stimulation cathodique. Ceci suggère que les canaux sodiques seraient impliqués spécifiquement lors d'une dépolarisation induite par la stimulation anodique.

Ensuite, le Dextrométhorphan (DMO), un bloqueur du récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA) est connu pour interférer avec la plasticité synaptique telle que la LTP et la dépression à long terme (LTD). Tel qu'attendu, il a été démontré que le DMO abolit les effets

de la tDCS-a et -c confirmant que les récepteurs NMDA seraient impliqués dans les effets neuroplastiques de la tDCS (Liebetanz et al. 2002). Des résultats similaires ont été reproduits avec les mêmes dosages de CBZ et de DMO (Monte-Silva et al. 2013; Nitsche et al. 2003c).

Ces auteurs (Monte-Silva et al. 2013; Nitsche et al. 2003c) ont également étudié le rôle des canaux calciques par l'administration de la Flunarizine (FLU); un bloqueur spécifique de ceux-ci. Dans la condition placebo, Nitsche et al. ont d'abord révélé une augmentation d'amplitude des MEP suivant 13 min de tDCS-a alors que curieusement, Monte-Silva et al. ont observé l'effet inverse (diminution) suivant 26 min de stimulation anodique. Ces deux équipes sont toutefois arrivées à une conclusion similaire que l'administration de FLU abolit les effets à long terme de la tDCS-a, qu'il s'agisse d'une augmentation (Nitsche et al.) ou d'une diminution de l'excitabilité corticale (Monte-Silva et al.).

Nitsche et al. (2006) ont aussi mis en évidence qu'un antagoniste de récepteur dopaminergique D2 retarderait l'augmentation d'amplitude des MEP suivant une stimulation anodique à M1. Les effets suivant une stimulation cathodique (diminution d'amplitude des MEP) étaient abolis. Également, un bloqueur des pompes à recapture de sérotonine augmenterait les effets de la tDCS-a sur les MEP (augmentation d'amplitude pour plus longtemps) (Nitsche et al. 2009).

L'ensemble de ces résultats suggère que de nombreuses composantes sont impliquées dans les effets à long terme de la tDCS. Parmi celles-ci, les canaux calciques, les récepteurs NMDA et la sérotonine seraient essentiels à l'induction d'effets sur l'excitabilité corticale qui persistent au-delà de la période de tDCS. Toutefois, parmi toutes ces études, aucune n'a investigué les effets de la tDCS combinés à un agent pharmacologique *pendant* la période de

stimulation. Ceci peut être expliqué par l'incompatibilité de mesurer les MEP induits par rTMS simultanément à l'application d'un courant électrique. Pour contrer cette difficulté, des mesures psychophysiques dans des tâches sensorielles pourraient être effectuées.

5. Effet de la tDCS sur la douleur

Les effets de la tDCS à M1 sur la douleur expérimentale et clinique ont également été étudiés. Le choix de M1 comme région ciblée pour réduire la douleur peut être expliqué par les travaux sur la stimulation chronique du cortex moteur (MCS). La MCS a démontré une certaine efficacité à diminuer la douleur neuropathique chez des sujets ayant subi des AVC (Tsubokawa et al. 1991) et chez des patients réfractaires à la médication (Garcia-Larrea et al. 1999; Peyron et al. 1995). Toutefois, la MCS est une technique invasive qui présente de potentielles complications importantes telles que des crises épileptiques ou des infections postopératoires. La tDCS est une alternative non invasive, sans effets secondaires et peu onéreuse pour moduler l'activité de M1. Les effets de la tDCS à M1 et dans une moindre mesure à S1, sur la douleur expérimentale et la douleur clinique seront discutés ci-dessous.

Chez les sujets sains, la douleur expérimentale a principalement été induite et évaluée par le *Quantitative Sensory Test* (QST) (Vinik et al. 1995). Le QST est un ensemble de tests cliniques visant à quantifier rapidement la perception de différentes modalités somesthésiques telles que la douleur thermique (chaude et froide), mécanique, la sommation temporelle et l'allodynie. Dans cette batterie de tests, les seuils de douleurs sont mesurés avec la méthode « staircase » (Levitt and Wetherill 1965). Cette méthode consiste d'abord à présenter une intensité très bien perçue et ensuite de la diminuer graduellement et de façon constante jusqu'à ce qu'elle ne soit plus perceptible. L'intensité est ensuite réaugmenté jusqu'à ce qu'il y ait à

nouveau perception. Ces intensités sont notées. Cette procédure (augmentation et diminution) est répétée et des moyennes sont effectuées avec chacune des intensités notées. L'intensité de la douleur est estimée à l'aide de l'échelle visuelle analogue (ÉVA). Il est toutefois important de mentionner que le QST est avant tout un outil clinique qui a pour but de quantifier approximativement la perception somatosensorielle afin de révéler des déficits cliniques dans la perception.

Une revue portant sur les effets des techniques de stimulation non-invasives du cerveau (NIBS) sur la douleur expérimentale conclue à la relative inefficacité de la tDCS -a et -c à diminuer la douleur expérimentale (Mylius et al. 2012). En effet, il y a consensus qu'une stimulation anodale n'influence pas la perception de douleur lorsqu'appliquée à M1 (Aslaksen et al. 2014; Bachmann et al. 2010; Jürgens et al. 2012) ou S1 (Grundmann et al. 2011). À ce jour, une seule étude montre que l'application de la tDCS-a à M1 (2 mA) augmente le seuil de douleur mécanique (Reidler et al. 2012). Les résultats de la stimulation cathodique appliquée à M1 pour diminuer la douleur expérimentale ne sont également pas convaincants puisqu'une seule étude révèle une augmentation du seuil de douleur thermique (Bachmann et al.) alors qu'une autre ne rapporte aucun effet sur les sous-tests du QST (Jürgens et al.). Deux études rapportent une augmentation du seuil de douleur thermique, mais celles-ci ont appliqué la tDCS-c à S1 (Antal et al. 2008; Grundmann et al. 2011). À ce jour, une seule étude a investigué la perception de douleur thermique et électrique sur des patients souffrant de douleur chronique au dos (Luedtke et al. 2012). Aucun effet significatif de la tDCS-a et -c n'a été révélé suivant 15 min de stimulation (1 mA, M1).

Malgré le manque d'évidences que la tDCS à M1 diminue la perception de la douleur expérimentale chez les sujets sains, un nombre grandissant d'études ont évalué la douleur

clinique à l'aide de l'ÉVA suivant une ou plusieurs séances de tDCS. Une unique séance n'induirait pas d'effets cliniques significatifs chez des patients souffrant de fibromyalgie (Mendonca et al. 2011) et les résultats demeurent mixtes concernant les protocoles à plusieurs séances tDCS. L'équipe de Fregni et al. (2006b) a été la première à investiguer les effets analgésiques de 5 séances de tDCS-a, (20 min, 1 mA, M1) chez des patients souffrant de douleur chronique due à une blessure traumatique de la moelle épinière. Une diminution moyenne de 58 % sur l'ÉVA a été rapportée suivant la 5^{ème} séance de stimulation anodique. Cette étude a permis de constater que certains participants (63%) montraient une diminution de la douleur particulièrement prononcée ($\geq 50\%$). Des diminutions de la douleur suivant la tDCS-a à M1 ont par la suite été reproduites suivant 5 (Antal et al. 2010; Fregni et al. 2006; Mori et al. 2010; Roizenblatt et al. 2007) ou 10 séances quotidiennes (Valle et al. 2009). Des résultats négatifs ont toutefois été rapportés avec des paramètres de tDCS similaires aux études précédentes chez des patients souffrant de fibromyalgie (Riberto et al. 2011) et de douleurs liées à une blessure de la moelle épinière (Soler et al. 2010). Une récente méta-analyse qui a recensé 11 études (193 participants) conclut également à la non-efficacité de la tDCS à M1 à diminuer significativement la douleur clinique (O'Connell et al. 2014).

6. Les effets de la tDCS sur la perception tactile non douloureuse

L'objectif principal des travaux qui ont appliqué la tDCS à M1 était d'étudier la douleur expérimentale, tel que discuté dans la section précédente. Certains de ces travaux ont également rapporté les effets sur la perception tactile avant que l'intensité de la stimulation utilisée ne provoque de la douleur. D'autres travaux ont administré l'entièreté de la batterie

QST qui inclut également des sous-tests non douloureux. Cette section dressera un portrait de ces données sur la perception tactile non douloureuse.

Ces données ne forment pas un consensus sur les effets de la tDCS à M1 sur la perception tactile non douloureuse. En effet, des résultats négatifs ont été rapportés pour l'une ou l'autre des polarités (Bachmann et al. 2010; Rogalewski et al. 2004) ou pour les deux polarités (Jürgens et al. 2012). L'inconsistance de ces résultats pourrait être expliquée par l'emplacement des électrodes à M1 qui n'est pas la région principale du traitement de la perception somesthésique.

L'emplacement des électrodes à S1 est davantage approprié pour étudier la perception tactile puisqu'elle correspond à la région centrale du traitement des stimuli tactiles non douloureux (Mountcastle et al. 1969). Pourtant, uniquement quelques études à ce jour ont appliqué la tDCS au niveau de S1. Les études de la tDCS à M1 et S1 portant sur la perception somesthésique non douloureuse sont résumées dans le Tableau 1.

Tableau 1. Études portant sur les effets de la tDCS au cortex moteur (M1) et somatosensoriel primaire (S1) sur la perception somesthésique non douloureuse.

	Durée, Intensité	Polarité tDCS	Site tDCS	Tâche, site	Moment des mesures	Résultats
Rogalewski et al. 2004	7 min, 1 mA	a,c,s	M1	Discrimination de stimuli vibrotactiles, D2	Avant, pendant, immédiatement et 22 min post	a-tDCS : Pas d'effets c-tDCS : Diminution proportion de bonnes réponses pendant et jusqu'à 7 min post
Boggio et al. 2008b	5 min, 2 mA	a,s	M1	Détection stimulus électrique, D2	Avant, pendant	a-tDCS : Augmentation du seuil de détection pendant c-tDCS : Pas testé
Bachmann et al. 2010	15 min, 1 mA	a,c,s	M1	QST*	Avant, immédiatement post	a-tDCS : Pas d'effets c-tDCS : Augmentation du seuil de détection thermique (froid) et mécanique immédiatement post
Jürgens et al. 2012	15 min, 1 mA	a,c,s	M1	QST*	Avant, immédiatement post	a-tDCS et c-tDCS : Pas d'effets
Reidler et al. 2012	20 min, 2 mA	a,s	M1	Filaments de Von Frey, éminence thénar	Avant, immédiatement post	a-tDCS : Augmentation seuil de détection (Von Frey) c-tDCS : Pas testé
Ragert et al. 2008	20 min, 1 mA	a,s	S1	GOT, D2	Avant, pendant, immédiatement et 40 min post	a-tDCS : Diminution du seuil de discrimination pendant, immédiatement et 40 min post c-tDCS : Pas testé
Mori et al. 2010**	20 min, 2 mA, 5 séances	a,s	S1	GOT, D2	Avant, immédiatement et 4 semaines post	a-tDCS : Diminution du seuil de discrimination jusqu'à 2 semaines post tDCS c-tDCS : Pas testé
Grundmann et al. 2011	15 min, 1 mA	a,c,s	S1	QST*	Avant, immédiatement post	a-tDCS : Pas d'effets c-tDCS : Augmentation du seuil de détection thermique immédiatement post

Fujimoto et al. 2014	20 min, 1 mA	a,s	S1	GOT, D2	Avant, pendant, immédiatement et 30 min post	a-tDCS : Proportion correcte plus élevée pendant et immédiatement post c-tDCS : Pas testé
----------------------	--------------	-----	----	---------	--	--

* Ici, nous rapportons les résultats des sous-tests de cette batterie utilisant des modalités non douloureuses. Site de stimulation = la partie dorsale de la main.

Les stimuli thermiques sont appliqués par un thermode; escaliers ascendants

Le toucher léger est mesuré à l'aide de filaments de Von Frey; escaliers ascendants

Les stimuli vibrotactiles sont administrés par une fourchette vibrante. Le seuil correspond au moment à partir duquel le participant ne perçoit plus de vibrations.

** Les sujets avec sclérose en plaques et douleur neuropathique chronique.

Abréviations : a : anodale; c : cathodale; D2 : bout de l'index; GOT : Grating orientation task; QST : Quantitative sensory test; s : sham

D'abord, le positionnement des électrodes à S1 est effectué selon le système international 10-20. L'électrode active est placée 2 cm postérieurement à C3 (correspondant à M1). Grundmann et al. (2011) ont montré une augmentation du seuil de détection au froid (QST) suivant une stimulation cathodique à S1. Il est cependant possible que cette augmentation ne soit pas expliquée par la tDCS car cet effet a été observé pour le côté controlatéral et ipsilatéral à la stimulation tDCS. Un autre test utilisé pour évaluer la perception tactile est le *grating orientation task* (GOT). Ce test a pour but de déterminer, avec précision, le seuil de discrimination de l'orientation tactile spatiale en utilisant un paradigme à deux choix forcés. Des surfaces rainurées sont appliquées sur le bout du doigt et chacune présente différents espacements entre les rainures (entre 0.35 et 2.5 mm). Le participant doit oralement rapporter si les rainures sont parallèles ou orthogonales par rapport à un axe. Plus l'espacement présenté est grand, plus il est facile de déterminer l'orientation des rainures. Contrairement au QST, un paradigme à choix forcé est indépendant du biais (critère) de réponse du participant. Les études ayant utilisé le GOT font consensus qu'une stimulation anodique appliquée à S1 améliore l'acuité spatiale (Fujimoto et al. 2014; Mori et al. 2010; Ragert et al. 2008). Ces études ont révélé une diminution significative du seuil de discrimination (75% de bonnes réponses) lorsque le GOT était appliqué à l'index controlatéral pendant et immédiatement après une stimulation anodique par rapport à sham. L'équipe de Fujimoto et al. a toutefois utilisé la proportion de bonnes réponses au lieu du seuil de discrimination. Cette équipe a également rapporté qu'un montage bihémisphérique mènerait à une proportion significativement plus élevée de réponses correctes qu'un montage unihémisphérique. La condition cathodique n'a pas été examinée par ces études.

Enfin, une amélioration durable des performances du GOT a été rapportée lorsque plusieurs séances de tDCS-a sont appliquées à S1 chez des participants souffrant de sclérose en plaques (Mori et al. 2010). Cette équipe a utilisé une intensité de tDCS plus élevée que les études de Ragert et al. et Fujimoto et al. (2 mA au lieu de 1 mA) et a administré 5 séances de stimulations quotidiennes, consécutives. Une diminution significative du seuil de discrimination par rapport au seuil de base a été observée après la dernière séance de tDCS-a et persistait jusqu'à deux semaines plus tard. Aucun effet n'a été rapporté pour la condition sham. Cette équipe n'a toutefois pas effectué de mesure pendant l'application de la tDCS.

Bien que limité, ces résultats suggèrent que l'application de la tDCS-a sur S1 peut améliorer la perception tactile lorsque des mesures particulièrement sensibles et sans biais sont utilisées, tel que le GOT. Des résultats négatifs ont été rapportés sur plusieurs sous-modalités du QST particulièrement pour la stimulation cathodique (Bachmann et al. 2010; Grundmann et al. 2011; Jürgens et al. 2012). À la lumière de ces observations, il est important d'utiliser des mesures de la perception qui ne sont pas biaisées par le critère de réponse du participant. De plus, les stimulations cutanées devraient être appliquées de façon rigoureuse par un appareil, sans intervention de l'expérimentateur.

7. Objectifs des expériences

La section précédente montre que le nombre d'études qui ont appliqué la tDCS à S1 pour étudier la perception tactile est très limité. De plus, parmi celles-ci uniquement deux utilisent des méthodes sans biais chez des sujets sains (Fujimoto et al. 2014; Ragert et al. 2008). Ce travail vise donc à poursuivre l'étude des effets de la tDCS appliquée à S1 sur la perception tactile.

Nous avons mesuré la perception via l'administration de stimuli vibrotactiles. Le choix de cette stimulation est justifié par plusieurs éléments. D'abord, ce type de stimulation permet un contrôle complet des paramètres qui la constituent (amplitude et fréquence). De plus, la possibilité de contrôler facilement ces deux paramètres de façon indépendante nous a permis d'étudier deux types d'habiletés perceptuelles; la détection et la discrimination. Dans nos expériences, nous avons fait varier l'amplitude et utilisé une même fréquence (20 Hz) afin d'activer un seul type de mécanorécepteur. De plus, cette fréquence nous permet d'activer un type d'afférence à adaptation rapide (RA) alors que les études ayant eu recours au GOT impliquent plutôt l'activation d'afférences à adaptation lente (SA). Enfin, les seuils de détection ont été mesurés à l'aide de la théorie de la détection de signal (Green and Swets 1973) qui permet de calculer le critère de réponse. Les seuils de discrimination ont été calculés à l'aide d'un protocole à choix forcé qui est une approche sans biais.

En lien avec les connaissances actuelles des effets de la tDCS sur l'excitabilité corticale, nous avons développé l'hypothèse « shift-gain » illustrée en Fig.1. Pour la tâche de détection, nous nous attendons à un déplacement de l'origine de la courbe stimulus-réponse selon la polarité de la tDCS. Pour la tâche de discrimination, nous nous attendons à une augmentation (anodale) ou une diminution (cathodale) de la pente de la courbe. Ces changements dans les seuils refléteraient une augmentation ou une diminution de l'excitabilité corticale.

L'objectif principal de ces expériences était d'étudier la perception vibrotactile avant, pendant et suivant 20 min de tDCS-a, -c et -s appliqué à S1. De plus, notre devis expérimental nous a permis d'établir la durée des effets post-stimulation. Enfin, nous rapporterons la présence de variabilité interindividuelle dans les types de réponses à chaque polarité.

Effects of transcranial direct current stimulation of primary somatosensory cortex on vibrotactile detection and discrimination.

by

Sara Labbé, El-Mehdi Meftah and C. Elaine Chapman¹

Département de neurosciences
Groupe de recherche sur le système nerveux central (GRSNC)¹,
Faculté de médecine, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada.

24 pages, 2 Tables, 5 Figures

Address to which correspondence should be sent:

C. Elaine Chapman
Département de neurosciences
Université de Montréal
PO Box 6128, Succursale centre ville
Montréal, Québec H3C 3J7
Canada

Running title: Effects tDCS of S1 on vibrotactile perception

Submitted to Journal of Neurophysiology

The first author, Sara Labbé, was involved in all the steps of the experiments; execution of the experiments, data acquisition, analysis and writing the manuscript. El-Mehdi Metfah provided support during the experiments, data acquisition and analysis as did Elaine Chapman who was also involved in writing the manuscript.

Abstract

Anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) of primary somatosensory cortex (S1) has been shown to enhance tactile spatial acuity but there is little information as to the underlying neuronal mechanisms. We examined vibrotactile perception on the distal phalanx of the middle finger before, during and after S1 tDCS (anodal, a; cathodal, c; sham, s). The experiments tested our shift-gain hypothesis which predicted that a-tDCS would decrease vibrotactile detection and discrimination thresholds (leftward shift of the stimulus-response function with increased gain/slope) relative to s-tDCS, while c-tDCS would have the opposite effects (relative to s-tDCS). The results showed that weak, a-tDCS (1 mA, 20 min) led to a reduction in both vibrotactile detection and discrimination thresholds to 73 - 76% of baseline during the application of the stimulation in subjects categorized as responders. These effects persisted after the end of a-tDCS, but were absent 30 min later. Most, but not all, subjects showed a decrease in threshold (8/12 for detection; 9/12 for discrimination). Inter-subject variability was explained by a ceiling effect in the discrimination task. Cathodal tDCS had no effect on detection threshold; in contrast, c-tDCS decreased discrimination threshold but only during stimulation. Taken together, our results supported our shift-gain hypothesis but only for a-tDCS.

Key words: transcranial direct current stimulation (tDCS); psychophysics; somatosensory cortex; cortical plasticity; tactile; vibration

Introduction

Transcranial direct-current stimulation (tDCS) is a form of non-invasive brain stimulation whereby weak direct current is applied over a cortical region, using large surface-area electrodes, in order to modify cortical excitability. Depending on the polarity of the current, tDCS is thought to increase (anodal, a-tDCS) or decrease (cathodal, c-tDCS) cortical excitability (Nitsche and Paulus, 2000). The effects can, moreover, outlast the period of stimulation, up to 90 min after a single session of tDCS (Nitsche and Paulus, 2001). With repeated sessions of tDCS, Reis et al. (2009) showed that enhanced motor performance can persist for up to 3 mos. Mixed results have, however, been reported. For example, Wiethoff et al. (2014) recently reported large differences between subjects, with only half of their subjects showing evidence of increased cortical excitability after a-tDCS over primary motor cortex, M1. In addition, close to one-third of their subjects showed the same sign of effect for opposite polarities of stimulation, facilitation with both a- and c-tDCS.

There is currently a lot of interest in this technique, and particularly its potential to induce long lasting cortical plasticity in various clinical applications such as motor rehabilitation post-stroke and treatment of conditions ranging from chronic pain to depression (Kuo et al. 2014; Plow et al. 2012; Schlaug et al. 2008). The underlying mechanisms have yet to be fully determined, but it has been suggested that the long-term effects may involve activity-dependent release of BDNF (brain-derived neurotrophic factor; Fritsch et al. 2010). The synaptic mechanisms may involve the induction of long-term potentiation and/or depression (reviewed in Dayan et al. 2013).

Little is known about the effects of tDCS applied to primary sensory areas on either cortical excitability or perception. One of the pioneering studies was that of Antal et al. (2003) who reported that tDCS over visual cortex produced polarity-dependent changes in the threshold for eliciting phosphenes by TMS (trans-cranial magnetic stimulation) applied to visual cortex: a-tDCS lowered the threshold while c-tDCS raised the threshold. Recently, enhanced auditory discrimination has been reported with a-tDCS over auditory cortex (Impey and Knott 2015). Only a handful of studies have investigated the effects of tDCS over primary somatosensory cortex (S1) and the results to date are mixed. Ragert et al. (2008) and more recently Fujimoto et al. (2014) reported that tactile spatial acuity (grating orientation test of Van Boven and Johnson 1994) on the finger is improved during and after a-tDCS to contralateral S1. In contrast, Grundmann et al. (2011) reported no change in touch threshold with either polarity of tDCS, possibly reflecting the lack of sensory testing during tDCS. Changes in cortical excitability should be reflected by changes in the amplitude of somatosensory evoked potentials (SEPs). Dieckhofer et al. (2006) reported a trend (non significant) for increased SEPs with a-tDCS to S1 while c-tDCS had the opposite effect, a long-lasting, significant decrease in N20 (presumed to originate in area 3b). To summarize, there is no consensus at present as to whether or how S1 tDCS modulates tactile perception and S1 cortical excitability.

The purpose of this study was to examine tactile perception before, during and after S1 tDCS with the goal of determining the effects of tDCS on tactile perception and also gaining insight into the underlying neuronal mechanisms. *Our general hypothesis* was that tactile perception would improve with a-tDCS, as compared to sham (s)-tDCS, and decline with c-tDCS, again as compared to s-tDCS. Using the same tDCS protocol as Ragert et al. (2008), we

examined performance on two tactile tasks: vibration detection and vibration amplitude discrimination. This choice of tasks allowed us to test what we call the shift-gain hypothesis illustrated in Fig. 1, inspired by our previous work examining the perceptual consequences of movement-related gating on tactile perception (Chapman et al. 1987). The rationale for this hypothesis is relatively straightforward. Detection threshold measures the minimal perceived stimulus intensity and so defines the **origin** of the stimulus-response psychometric curve in each condition tested. Thus, a decrease in detection threshold would indicate a shift to the left, while an increase in threshold would reflect a shift to the right. Discrimination threshold, in contrast, measures the just noticeable difference between pairs of supraliminal stimuli, providing information on the **slope or gain** of the underlying stimulus-response function. Thus, a decrease in discrimination threshold (improved performance) would reflect an increase in the slope of the curve; an increase in discrimination threshold would reflect a decrease in slope. With these two measures, we can therefore determine how tDCS modifies tactile perception and infer changes in cortical excitability. The only type of mechanical stimulus that has sufficient precision to evaluate both sensory abilities is vibrotactile stimulation, a method extensively used to study the neuronal mechanisms underlying tactile perception (Mountcastle et al. 1972; 1980; Romo et al. 2012; Romo and de Lafuente 2013).

The results of the present study confirm that S1 a-tDCS modulates tactile perception, and support our shift-gain hypothesis. Since the expected opposite effects were not found for c-tDCS, our hypothesis was only partly confirmed. The results have been presented in abstract form (Labbé et al. 2014).

Methods

Subjects: For the detection task, a total of 13 healthy naïve participants, all right-handed, were recruited, 9 women and 4 men, ages 18-25 yr (mean, 22 yr). For the discrimination task, 12 subjects were recruited, 6 women and 6 men (3 left-handed; mean age 23 yr, range 19-30 yr). Two subjects participated in both tasks. For each task, the subjects participated in 3 experimental sessions, 2 hr duration each, separated by a minimum of 3 days, in which the effects of anodal, cathodal and sham tDCS on the task were examined. The experimental protocols were approved by the institutional ethics committee and all subjects gave their written informed consent prior to participating. The subjects were remunerated for their participation.

Vibrotactile stimuli: The test stimuli consisted of 20 Hz sinusoidal vibration delivered by a lever arm to which a 3.1 mm diameter nylon sphere was affixed (see Fig. 2B). Lever arm displacements (1 μm resolution) were generated by a servo-controlled DC motor (Model 305B dual-mode lever arm system, Aurora Scientific Inc.) that was, in turn, controlled by custom written software. The motor and lever arm were mounted on a heavy steel plate affixed to a table.

Experimental set-up: During the experiment, participants were comfortably seated in a chair with the arm resting on a second, independent table (forearm pronated; Fig. 2A). The hand rested on a small plaque, with a 2 x 2 cm opening that extended beyond the table. The tip of the left middle finger (D3) was positioned in the center of the opening. Prior to the start of

stimulation and data acquisition, the lever arm of the vibrator was adjusted so that the nylon sphere just contacted the centre of the distal phalanx of D3 (Fig. 2B). Before testing, a 0.5 mm pre-indentation of the skin was applied.

Tactile detection task: The events in a sample trial are shown in Fig. 3A (top). Each trial began with a 200 ms warning tone (1000 Hz); 500 ms later, a second tone (120 Hz, 1 s) occurred. This signalled the 1 s observation period. In 50% of trials (signal), there was 20 Hz vibration present (duration 1 s) ; the other trials (non-signal) had no vibration. Three amplitudes of vibration were presented in each block of trials: one was subthreshold, one corresponded to the threshold estimated at the beginning of the session (see below), and the third was suprathreshold. After the tone ended, the subject verbally reported whether the stimulus was present or absent and rated their confidence in this decision using a five-point scale (1 = Certain that signal was absent; 2 = Rather certain that signal was absent; 3 = Unsure whether signal present or absent; 4 = Rather certain that signal was present; 5 = Certain that signal was present). The response was entered in the data file by the experimenter. Immediately after, the next trial began.

There were 120 trials in each test block: 60 signal trials (3 amplitudes x 20 trials) and 60 non-signal trials. The order of trials was quasi-random. Each block took ~10 min. At the beginning of the session, we presented several large amplitude stimuli ($> 15 \mu\text{m}$) to the subjects in order to familiarize them with the vibrotactile sensation. Thereafter, the rating scale was presented along with instructions to use the entire scale and to stay immobile during testing. Subjects were informed that different amplitudes of vibration would be presented, including some very small vibrations, and that some trials would have no vibration. The

detection threshold was then estimated using up-and-down staircases (yes-no paradigm) starting from an initial amplitude of 15 μm . From this, 3 amplitudes of vibration were chosen for the formal testing: estimated threshold plus 1 above and 1 below. In most cases, amplitudes of 2, 6 and 10 μm were employed (range 1-14 μm). Subjects then executed a block of practice trials; knowledge of results was provided at this time. If necessary, the choice of amplitudes was adjusted. The number of practice trials varied (40-60); testing continued until the subject's performance was stable. During the formal testing, no feedback on performance was provided.

Tactile discrimination task: A two-alternative forced choice paradigm was employed. Subjects were presented with pairs of stimuli (duration 800 ms), and asked to identify which was stronger by clicking on the corresponding button of a mouse. As shown in Fig. 3A (bottom), each trial began with a 120 Hz tone (present throughout the trial). After a delay (700 ms), the first 800 ms stimulus was presented. The second stimulus was presented 800 ms later. The response window (duration 2.8 s) began at the onset of stimulus 2. Each pair of stimuli consisted of a standard stimulus (50 μm amplitude) and a comparison stimulus (variable amplitude: 50, 53, 56 and 59 μm , corresponding to differences of 0, 3, 6 and 9 μm). The subjects were naïve as regard to the presence of 20 identical trials. The order was counterbalanced. Subjects were encouraged to respond as quickly as possible. The next trial began after the end of the response window.

There were 80 trials in each block, 20 trials for each comparison amplitude. Each block took ~ 8 min. To familiarize the subject with the task at the beginning of the session, five trials were first presented with large differences of 20, 25 and 30 μm then five other trials were

presented with smaller differences: 5, 10 and 15 μm . Feedback was provided after each trial. This was followed by a training block of 40 trials using the formal test amplitudes of 50 (standard), 53, 56 and 59 μm . Thereafter, data acquisition began. As for the detection task, no feedback on performance was provided during the formal testing.

tDCS: In these experiments, subjects were blind as to the type of stimulation. The order of testing (a-, c-, s-tDCS) across sessions was counterbalanced. For electrode placement, a 10-20 EEG helmet was installed on the participant's head at the beginning of the session. The active electrode, anode or cathode, was centered over the right S1 cortex (C4'); the indifferent was placed over the left orbit (Fig. 2A). To diminish resistance, the skin at the site of the electrodes was first vigorously cleansed with alcohol. Electrodes (4.2 x 4.5 cm) were inserted into 5 x 5 cm saline-soaked sponges and two elastic bands were used to fix them in place. tDCS was delivered by a battery-driven tDCS low-intensity stimulator (Soterix Medical, Model 1300A, NY). For the active conditions, a-tDCS or c-tDCS was applied for 20 min at 1 mA (0.04 mA/cm²), with current ramped up at the beginning and the end over 30 s. Current delivery was monitored throughout the testing. For the sham condition, the current was gradually ramped up to 1 mA over 30 s and then decreased to 0 (anode over S1). The same up and down ramp occurred at the end of the 20 min of sham "stimulation".

Experimental design: For both tasks, there were 5 blocks of trials in each session (Fig. 3B): 2 blocks prior to tDCS (pre1 and pre2), 1 block during tDCS and 2 blocks after tDCS (post1, post2). Testing before and after tDCS was separated by 20 min, with the tDCS beginning immediately after the pre2 block. Testing during tDCS began 5 min after the onset of

stimulation for the detection task and 6 min for the discrimination task. The subject remained seated but was allowed to remove his/her hand from the table during the pauses. The site of stimulation on D3 was marked so that the lever could be accurately repositioned. Trials in which the subject moved or were distracted were excluded and repeated at end of the block of trials. At the end of each session, the subjects were asked to rate their degree of discomfort associated with tDCS and the intensity of the perceived sensation evoked by the tDCS stimulation using a numerical scale ranging from 0 (no discomfort, no sensation) to 10 (intolerable or very strong).

Data acquisition and analysis:

For the *detection task*, a total of 1,800 trials were recorded for each subject, 600 trials/session. For each trial, contact force was recorded (1 kHz) along with the subject's response. The force signals were individually inspected using custom software (Matlab version 2013b. Mathworks Inc). In the initial analyses, we generated Receiving Operating Curves (ROCs) by plotting the hit rate (HR, proportion of signal trials correctly identified) as a function of the false alarm rate (FAR, proportion of non-signal trials incorrectly identified as signal trials) for each of the three amplitudes presented and calculated the sensitivity index, d' prime (d'). The d' values for the 3 amplitudes were, as planned, distributed around threshold ($d'=1.35$), corresponding to 75% correctly detected (halfway between chance, 50%, and perfect performance, 100%). The d' values were plotted as a function of amplitude and from this, threshold was interpolated. However, in several cases the lowest amplitude generated a negative d' which led to an overestimation of the threshold. To avoid this problem, we used a different measure of detection threshold for all data, the non-parametric area under the ROC

curve (Brown Grier, 1971). Area was plotted as a function of amplitude, and threshold (0.75) was interpolated. When all of the d' values were positive, the two measures gave closely similar estimates of threshold. We also calculated the criterion, C (response bias), for each subject in each block of trials: $C = -0.5(zHR + zFAR)$ (Macmillan and Creelman 1990).

For the *discrimination task*, the response, contact force and reaction time (RT, measured from the onset of stimulus 2) were recorded in a total of 1,200 trials for each subject (400 trials/ session). In every block of trials, the proportion of correct responses was calculated for each of the three comparison stimuli. These three values were plotted as a function of the change (Δ) in amplitude and from this, threshold was interpolated (proportion correct = 0.75).

Statistical analyses of the data were performed using repeated measures analyses of variance (ANOVA) and *post hoc* comparisons. The main analyses evaluated the effects of tDCS polarity on threshold, during and after tDCS. When a significant change was identified across the 3 sessions, then *post hoc* comparisons were performed (a- vs s-tDCS; c- vs s-tDCS). Similar analyses were applied to other measures, including the false alarm rate (detection) and the subjective estimates (discomfort, intensity of tDCS).

As described in the Results, the main effect seen here was a decrease in threshold during a-tDCS. To divide our subjects into groups using an objective measure, we applied a k-means cluster analysis to the data from the anodal session since this is the polarity that had consistent effects in this study. The group number was set to 2 (threshold could decrease or not) and a Euclidian distance metric was applied. The data from each session (a-, c-, s-), all 5 blocks, were analysed using a repeated measures ANOVA (dependent variable, block; factor, a-group membership) and the results used to calculate the effect size, the partial η^2 , as follows:

$$\eta^2_{\text{partial}} = \text{SS}_{\text{block}} / (\text{SS}_{\text{block}} + \text{SS}_{\text{error}})$$

This analysis allowed us to determine whether subjects identified as responders during a-tDCS reacted in the other sessions (c-, s-) in any common fashion.

Note that when data were not normally distributed (Shapiro-Wilks test) and/or variance was not homogeneous (Levene's test), then the nonparametric equivalent, Friedman test, was employed. All analyses employed Systat, V11.0 (SPSS Inc). The level of significance was fixed at $p \leq 0.05$ for all analyses. Other analyses are described in the Results.

Results

Vibrotactile detection task

Baseline measures

Average contact force across all subjects and all trials was 0.03 ± 0.0001 N (\pm SEM). There was no significant difference between the signal and non-signal trials (Kruskal-Wallis test, $p = 0.83$). Table 1 summarizes the mean baseline vibrotactile detection thresholds (blocks pre1 and pre2) for all subjects. Mean threshold (frequency of 20 Hz) was 4.4 ± 0.1 μm . There was little change in threshold from one session to the next: 4.4, 4.6 and 4.3 μm for respectively, sessions 1, 2 and 3. This was confirmed using a repeated measures ANOVA (dependent variable, threshold; factor, session, $p = 0.31$). However, as illustrated in Table 1, the threshold varied considerably between subjects (range, 2.1 – 7 μm). In order to pool the

data, we therefore expressed the threshold values as a percentage of the individual control threshold for each session.

Overall, the subjects correctly identified 62% of the stimuli presented (2,885 /4,680) during the baseline testing. The mean hit rate during the baseline testing was similar across the three sessions: anodal session, 60%; cathodal, 64%; and sham, 61%. One subject was an outlier, detecting up to 96% of the stimuli (subject #1, Table 1). Threshold could not be estimated for this subject ($< 1 \mu\text{m}$, corresponding to the smallest amplitude that could be delivered). The data from this subject were therefore excluded from further analyses.

There were few false alarms during the baseline testing (anodal session, 6.9%; cathodal, 7.5%; sham, 6%), and the false alarm rate was stable across sessions ($p = 0.38$). This suggested that, overall; subjects kept the same criterion, C , across sessions. Consistent with this, C showed no significant change during the baseline testing either across the three sessions ($p = 0.28$) or the two testing blocks ($p=0.17$). These observations were extended to include all testing (3 conditions, 5 blocks of trials): there was no change in C either across sessions ($p = 0.27$) or blocks ($p = 0.89$).

Effects of tDCS

The effects of a-, c- and s-tDCS on tactile detection were assessed in 12 subjects. All subjects reported a painless itching sensation at the onset of tDCS under each electrode. No other side effects were reported either immediately after the session or 24 hours later. The levels of discomfort (means, 1.5 to 2.2 /session; maximum score, 10) and the reported intensity of the tDCS (means, 3.8 – 4.5 /session; maximum score, 10) were similar across the three sessions (respectively $p = 0.22$ and $p = 0.66$, Friedman).

The pooled data (threshold normalized to a % of the baseline value) are plotted in Fig. 4A for each of the three tDCS sessions. The height of each bar represents the mean threshold value across all subjects. The individual results are superimposed (open circles). During a-tDCS, there was a decrease in threshold, to 85% of control. This effect did not, however, outlast the duration of the stimulation, and threshold returned to the baseline level in the first block of testing post a-tDCS (104%). With c-tDCS, there was no change in mean threshold during tDCS. Mean threshold was, if anything, slightly higher in the two blocks of testing post c-tDCS (113% and 108%). For the sham session, there was no change in mean threshold during s-tDCS. As with c-tDCS, mean threshold was higher in both blocks executed after sham application (mean thresholds of 127% and 132%).

A repeated measures ANOVA (dependent, threshold; factor, session) was applied to the results of each block of testing during and after tDCS. There was a significant difference across the 3 sessions during tDCS ($p = 0.032$) but not after tDCS (post1, $p=0.28$; post2, $p = 0.062$). *Post hoc* contrasts during tDCS showed that threshold was significantly lower during a-tDCS as compared to sham ($p = 0.022$). In contrast, threshold during c-tDCS was not different from the performance in the sham session ($p = 0.396$). The false alarm rate showed no change across the three sessions, either during tDCS ($p = 0.97$) or after ($p > 0.8$).

Inter-subject variability

Not all subjects showed evidence of a decrease in detection threshold during a-tDCS. In order to quantify this observation, we applied a k-means cluster analysis to the data from the anodal sessions (all 5 blocks) which divided subjects into two groups. Eight subjects showed a decrease in threshold during a-tDCS, responders, while 4 were non-responders.

Their baseline thresholds for the anodal session were similar, respectively, $4.7 \pm 0.4 \mu\text{m}$ and $4.8 \pm 0.8 \mu\text{m}$ ($p = 0.73$).

Figure 4B plots the results of the anodal responders (filled circles) and non responders (open circles) separately. For the responders, threshold decreased to 73% of control during a-tDCS. Threshold was still reduced in the first block of testing after a-tDCS, 92%, but recovered to the control level, 104%, 30 min after a-tDCS. The data from the sham and cathodal sessions (Fig. 4B right), in contrast, shows that neither group (anodal responders vs non responders) showed a change in threshold during s- or c-tDCS. The repeated measures ANOVA analysis (above) was applied to the data of only the anodal responders (during, post1, post2). There was a significant difference across the 3 sessions both during ($p = 0.021$) and after tDCS (post1, $p = 0.018$). The effect was no longer present 30 min post tDCS (post2, $p = 0.25$). *Post hoc* tests showed that detection threshold during a-tDCS ($p = 0.049$), but not during c-tDCS ($p = 0.86$), was significantly lower than in the sham session; this effect outlasted the stimulation period (post 1, $p = 0.02$).

Finally, a repeated measures ANOVA across the 5 blocks of the anodal session confirmed that threshold varied significantly as a function of group ($p = 0.001$), and that this factor explained 68% of the variance in detection threshold (medium effect size). The difference across the responders and non-responders was independent of both their baseline threshold (above) and criterion ($p = 0.32$). In contrast to these results, the two groups of subjects had closely similar results for the other two test conditions, s- and c-tDCS (Fig. 4B, right). Group was not a significant factor in either of the latter sessions, and the effect sizes were correspondingly very low (respectively, 4.2% and 5%).

Vibrotactile discrimination task

Baseline measures

Average contact force across all subjects and all trials was 0.04 ± 0.0001 N. There was no significant difference across the two observation intervals (Kruskal Wallis test, $p = 0.75$). Overall, subjects correctly identified the larger stimulus in 75.5% of the trials that contained a change in amplitude (8,151/10,800 trials). This result suggests that the chosen amplitudes were, as planned, distributed around threshold (75% correct). Table 2 summarizes the mean baseline vibrotactile discrimination thresholds (blocks pre1 and pre2) for 12 subjects in each of the 3 experimental sessions. Mean discrimination threshold was 7.5 ± 0.4 μm (standard amplitude 50 μm). There was little change in mean threshold across sessions 1, 2 and 3: respectively, 8, 7.2 and 7.4 μm . This impression was confirmed with a repeated measures ANOVA (dependent variable, threshold; factor, session, $p = 0.53$). As found for the detection task, there was considerable variability between subjects (range, 3 – 13.5 μm) and so we expressed the threshold values as a percentage of the mean baseline threshold for the session.

Effects of tDCS

The sensation elicited by tDCS was as described above. In this series, two subjects reported side effects after one session: a frontal headache that appeared 24 hr after the cathodal session, and fatigue after the cathodal session (onset 3 hr after the session in the morning; duration, until bedtime). As for the detection task sessions, there were no significant differences across sessions as regards the levels of either discomfort (mean range, 1.6 to 2.5; $p = 0.43$; Friedman) or the perceived intensity of the tDCS (mean range, 2.3 – 4.4, $p = 0.24$).

Vibrotactile discrimination threshold was estimated before, during and after a-, c- and s-tDCS. The pooled data (threshold normalized to a % of the baseline value) are plotted in Fig. 5A for each of the three tDCS sessions. Similar to the detection threshold, there was a decrease in threshold during a-tDCS, to 85% of baseline. The decrease persisted after the end of a-tDCS: threshold declined to 73% of baseline during the first block of testing, post1, and returned to baseline (100%) 20 min later, post2. In the cathodal session, there was also a decrease during tDCS, to 86% of baseline. The decrease persisted after the end of c-tDCS: post1, 90%; post2, 89%. For the sham session, threshold showed an increase during s-tDCS, 111%, and then declined to baseline levels for the testing after the end of s-tDCS: post1, 102%; post2, 97%.

Performance during and after tDCS was compared across the three sessions. There was a significant difference during tDCS ($p = 0.027$). *Post hoc* tests showed that threshold during a-tDCS was significantly lower than during the sham session ($p = 0.04$). Threshold during c-tDCS was also significantly lower than for sham ($p = 0.022$). No differences were observed for testing immediately after tDCS ($p = 0.105$) or 30 min after tDCS ($p = 0.74$). Thus, there was a significant decrease in vibrotactile discrimination threshold during both anodal and cathodal tDCS, as compared to sham. The effects did not, however, outlast the stimulation period.

Inter-subject variability

As for the detection task, we examined the discrimination thresholds to see to what extent trends could be identified. A cluster analysis applied to the data from the anodal

sessions divided the subjects into two groups, 9 responders (decreased threshold during a-tDCS) and 3 non responders (no change). Their results are summarized in Fig. 5B. The responders showed a clear decrease in threshold during (76% of baseline) and after (53%) a-tDCS. These same subjects also showed a decrease during c-tDCS (80%). A repeated measures ANOVA showed that responders had a significant change in threshold across the 3 sessions both during ($p = 0.003$) and immediately after tDCS ($p = 0.001$). When testing was repeated at 30 min post-tDCS, thresholds were similar across the 3 sessions ($p = 0.946$). *Post hoc* tests revealed that discrimination thresholds during both a- and c-tDCS were significantly lower than in the sham session (respectively, $p = 0.006$ and $p = 0.003$). The effect persisted into the post1 test block for a-tDCS ($p < 0.0005$) but not c-tDCS ($p = 0.246$). Consistent with the latter observation, only 3/9 subjects showed the pattern predicted by our shift-gain hypothesis (decreased threshold during a-tDCS and increased threshold during c-tDCS). The majority (6/9) showed a decrease in discrimination threshold for both polarities of tDCS. Interestingly, the non-responders had the lowest baseline thresholds of all subjects in the anodal session, 3.8 to 5.5 μm . It is possible that a-tDCS could not induce a further decrease in threshold. In contrast, the baseline thresholds for the responders were higher, 6.5 to 13.5 μm (mean, 9 μm).

A repeated measures ANOVA across the 5 blocks of the anodal session confirmed that threshold varied significantly as a function of group ($p = 0.008$), and that this factor explained 52.1% of the variance in discrimination threshold. In contrast, group was not a significant factor for the other two test conditions, s- and c-tDCS (Fig. 5B, right). The effect sizes were correspondingly low (respectively, 3.2% and 1.9%).

Finally, two subjects participated in both series of experiments (detection, discrimination), and they were categorized as anodal responders in both series. For one subject, detection threshold was decreased only during a-tDCS; the same subject showed a long-lasting decrease in discrimination threshold during and after a-tDCS (post1 and post2). For the other subject, the time-course of modulation was the same for both tasks (decreased thresholds during and after stimulation). Neither subject showed an increase in threshold (detection or discrimination) during c-tDCS.

Reaction time measures

Reaction time was measured in each trial. Mean RT was significantly longer in the incorrect trials, $1,039 \pm 8$ ms, as compared to correct trials, 907 ± 4 ms ($p < 0.0005$, Kruskal Wallis), reflecting increased uncertainty. Reaction times (correct) decreased significantly as the amplitude of the comparison stimulus was increased (949 ± 7 ms vs 906 ± 7 ms, $p < 0.0005$).

The duration of each session was relatively long, 2 hr, and so fatigue was a potential confounding factor. To determine the contribution of fatigue to the results, we applied a regression analysis to the results from each subject (each session), RT (correct) versus block number (1 to 5). If fatigue was a factor, then we expected that RT would systematically increase across the session. For the majority of the sessions (24/36), RT was stable across the 5 test blocks. A significant increase in RT was found for only 3 sessions (3 different subjects). In 9 other sessions (8 subjects), there was a significant decrease in RT. The latter included the anodal session from 3 of 9 responders. Overall, the results suggest that fatigue was not a major factor in this study.

Discussion

The results confirm that S1 a-tDCS improves tactile perception. This is the first demonstration that weak, anodal tDCS of S1 leads to a reduction in vibrotactile detection threshold during and immediately after the application of the stimulation. Reversing the polarity of the stimulation did not, as expected, have the opposite effect; instead there was no change in detection threshold. We also provide the first evidence showing that vibrotactile amplitude discrimination thresholds are reduced during both anodal and cathodal tDCS, with the former effect persisting after the end of stimulation. Taken together, our results support our shift-gain hypothesis (Fig. 1), but only for anodal tDCS.

As described in the Introduction, we had expected that *anodal stimulation* would increase cortical excitability, and reduce vibrotactile detection thresholds. Our results confirmed this prediction (mean decrease to 73% of baseline in the responders), and we interpret this as representing the result of a leftward shift of the stimulus-response curve. Thus, weak stimuli that were subthreshold during the baseline testing became supraliminal in the presence of a-tDCS. This effect was short-lasting being restricted to the testing carried out during and immediately after a-tDCS (see below). In a mostly separate group of subjects, we found that vibrotactile discrimination thresholds in the responders were also decreased during a-tDCS (to 76% of control) and immediately after tDCS (53%). Thresholds returned to baseline levels when testing was repeated at 30 min post t-DCS. In this task, pairs of suprathreshold stimuli were presented; subjects evaluated their relative amplitude, identifying the larger stimulus in the pair. Our finding of a decrease in discrimination threshold during a-tDCS indicates that smaller differences in amplitude were perceived by the subjects. This finding is consistent with an increase in the gain of the stimulus-response function, amplifying

differences between pairs of supraliminal stimuli. Together the results of anodal stimulation thus support our shift-gain hypothesis. Our findings are moreover in general agreement with a number of earlier studies that have reported increases in cortical excitability after a-tDCS to M1, mostly evaluated using TMS (e.g. Nitsche and Paulus 2000, 2001; reviewed in Dayan et al. 2013).

Curiously, *cathodal stimulation* did not generate the opposite pattern of results. For detection threshold, no change was observed (vs sham). This pattern of modulation (no effect with c-tDCS coupled with enhanced excitability with a-tDCS) has been reported by others (Jeffery et al. 2007; Matsunaga et al. 2004). For the discrimination task, however, there was, surprisingly, a significant decrease in discrimination threshold during c-tDCS to 80% of baseline (responders), i.e. the same sign of effect seen with a-tDCS, consistent with an increase in gain, and not the expected decrease. While early reports (Nitsche and Paulus 2000, Liebetanz et al. 2002) stressed the polarity-dependent effects of tDCS on M1 cortical excitability, Wiethoff et al. (2014) more recently reported, in a relatively large scale study, that almost 50% of their subjects showed facilitation of M1 excitability with both polarities of tDCS stimulation to hand motor cortex, while the remainder showed no change. The latter findings are consistent with the present observations, and undoubtedly reflect large inter-subject differences in sensitivity to tDCS (see below).

Our finding of a decrease in vibrotactile discrimination threshold during a-tDCS is in agreement with the results of Ragert et al (2008), recently confirmed by Fujimoto et al. (2014). They found that tactile discrimination is improved during a-tDCS, but in their case using a measure of spatial acuity (grating orientation test) that is considered to depend primarily on activation of slowly adapting type I (SAI) mechanoreceptive afferents (Phillips and Johnson,

1981; reviewed in Johnson 2001). Our tasks, in contrast, used low frequency, 20 Hz vibration within the flutter range that is generally considered to be mediated by activation of rapidly adapting, RA, mechano-sensitive afferents (Mountcastle et al. 1972). This observation suggests that the effects of a-tDCS are generalized, improving tactile discrimination dependent on different sources of afferent feedback. There was, however, one important difference. Ragert et al. reported that their effects outlasted the duration of stimulation up to 40 min. Fujimoto et al confirmed that the improvement in spatial acuity persists immediately after a-tDCS, but the effect was absent when testing was repeated 30 min later. Our results are consistent with those of Fujimoto et al. for both tasks, vibrotactile detection and discrimination.

The improvement in tactile perception with a-tDCS reported here and by others contrasts with the negative results (no effect) reported by Grundman et al. (2011). Several factors may have contributed to their negative results, including a shorter duration for the tDCS (15 min vs 20 min here) and differences in both the test site (hand dorsum, a region with lower tactile sensitivity vs the glabrous skin of the fingers) and the testing procedure (up and down staircases using manually applied von Frey filaments). More importantly, however, Grundmann et al. did not evaluate sensory perception *during* the application of the tDCS and there is evidence that motor learning is enhanced with a-tDCS to M1 if the motor task is practised *during* the stimulation (reviewed in Reis and Fritsch 2011). Evidence from animal research suggests, moreover, that the beneficial effects of tDCS on motor learning may be linked to activity-dependent release of brain derived neurotrophic factor, BDNF (Fritsch et al. 2010). Moreover, the latter study also showed that healthy individuals with a BDNF polymorphism show impaired motor skill acquisition in a protocol with repeated daily sessions

of a-tDCS combined with practising a motor task. In a similar vein, Cheeran et al. (2008) reported that the aftereffects of plasticity-inducing protocols elicited by repetitive TMS are reduced in subjects with this same polymorphism. Thus, active engagement in a perceptual task may be essential in order to generate positive results with a-tDCS.

In this study, there was some variability in the results across subjects, with 67% and 75% being categorized as responders in the detection and discrimination tasks, respectively. Although only two subjects participated in both tasks, they were each categorized as a responder in the two tasks suggesting that the variability was, at least partly, linked to inter-subject differences in their sensitivity to a-tDCS. This may have a genetic basis since the proportions of non responders in this study (25-33%) is similar to the proportion of subjects with the BDNF polymorphism, val66met (28%), and this, in a European-American population as also studied here (Egan et al. 2003). For the discrimination task, however, the non responders had very low baseline thresholds, consistent with the lack of effect representing a ceiling effect, and so dependent on natural variations in tactile sensitivity. While the non responders in the detection task did not have the lowest baseline thresholds, it is possible that they were nevertheless performing at their physiologically maximal level, and that their threshold could not be further reduced. In this regard, it is interesting to note that mean detection threshold here, 4.4 μm , was considerably lower than we had expected from Mountcastle et al. (1972). For 20 Hz vibration, we had expected threshold to be about 10-15 μm ; our lower threshold estimates were in fact close to those reported more recently by Brisben et al. (1999).

In conclusion, we demonstrated that weak, 1 mA a-tDCS applied to S1 produces an improvement in vibrotactile detection and discrimination in the majority of subjects. Future

experiments should examine whether higher intensity direct current stimulation might produce greater and/or more consistent improvements in tactile perception, and whether these effects might, as shown for motor skill acquisition, be cumulative over time. Indeed, there is recent evidence that tactile sensory deficits in patients with multiple sclerosis are diminished with repeated S1 a-tDCS sessions (Mori et al. 2013). This leads to the interesting possibility that a-tDCS to S1 cortex might be a useful adjunct for the rehabilitation of stroke patients with sensory deficits affecting the hand region (Dannenbaum and Dykes 1988). It is known that sensory feedback relayed from S1 to M1 is critically important for hand motor control (Brochier et al. 1999; Hikosaka et al. 1985), and that hand motor control is particularly difficult to re-establish post-stroke. Finally, our shift-gain hypothesis, confirmed only for a-tDCS, leads us to predict that measures of the subjective intensity of tactile stimuli should be increased during S1 a-tDCS, and that the slope of the psychometric function relating subjective intensity to the amplitude of the stimulus should be increased. This prediction will be tested in future experiments.

Grants. The research was supported by grants from the Canadian Institute of Health Research, CIHR (individual grant to CE Chapman, MOP111258), the Natural Sciences and Engineering Research Council (individual grant to CEC), and the Groupe de Recherche sur le Système Nerveux Central (GRSNC, Fonds de recherche Québec – santé).

Acknowledgements. The authors thank the following for excellent technical assistance: Tommy Ariel, Marc Bourdeau, Philippe Drapeau, Marie-Thérèse Parent, Jean Soucy and Christian Valiquette. We also thank Dr. Trevor Drew for his helpful comments on the manuscript.

Bibliography

Antal A, Kineses TZ, Nitsche MA, Paulus W. Manipulation of phosphene thresholds by transcranial direct current stimulation in Man. *Exp Brain Res* 150: 375-378, 2003.

Brisben AJ, Hsio SS, Johnson KO. Detection of vibration transmitted through an object grasped in the hand. *J Neurophysiol* 81: 1548-1558, 1999.

Brochier T, Boudreau M-J, Paré M, Smith AM. The effects of muscimol inactivation of small regions of motor and somatosensory cortex on independent finger movements and force control in the precision grip. *Exp Brain Res* 128: 31-40, 1999.

Brown Grier J. Nonparametric indexes for sensitivity and bias: computing formulas. *Psychol Bull* 75: 424-429, 1971.

Chapman CE, Bushnell MC, Miron D, Duncan GH, Lund JP. Sensory perception during movement in man. *Exp Brain Res* 68: 516-524, 1987.

Cheeran B1, Talelli P, Mori F, Koch G, Suppa A, Edwards M, Houlden H, Bhatia K, Greenwood R, Rothwell JC. A common polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF) modulates human cortical plasticity and the response to rTMS. *J Physiol (Lond)* 586:5717-5725, 2008.

Dannenbaum RM1, Dykes RW. Sensory loss in the hand after sensory stroke: therapeutic rationale. *Arch Phys Med Rehabil.* 69:833-9, 1988

Dayan E, Censor N, Buch ER, Sandrini M, Cohen LG. Noninvasive brain stimulation: from physiology to network dynamics and back. *Nature Neurosci* 16: 838-844, 2013.

Dieckhofer A, Waberski TD, Nitsche M, Paulus W, Buchner H, Gobbele R. Transcranial direct current stimulation applied over the somatosensory cortex – differential effect on low and high frequency SEPs. *Clin Neurophysiol* 117: 2221-2227, 2006.

Egan MF, Kojima M, Callicott JH, Goldberg TE, Kolachana BS, Bertolino A, Zaitsev E, Gold B, Goldman D, Dean M, Lu B, Weinberger DR. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell* 112: 257-269, 2003.

Fritsch B, Reis J, Martinowitch K, Schambra HM, Ji Y, Cohen LG, Lu B. Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: potential implications for motor learning. *Neuron* 66: 198-204, 2010.

Fujimoto S, Yamaguchi T, Otaka Y, Kondo K, Tanaka S. Dual-hemisphere transcranial direct current stimulation improves performance in a tactile spatial discrimination task. *Clin Neurophysiol* 125: 1669-1674, 2014

Grundmann L, Rotke R, Nitsche MA, Pavlakovic G, Happe S et al. effects of transcranial direct current stimulation of the primary sensory cortex on somatosensory perception. *Brain Stim* 4: 253-260, 2011.

Hikosaka O, Tanaka M, Sakamoto M, Iwamura Y. Deficits in manipulative behaviors induced by local injections of muscimol in the first somatosensory cortex of the conscious monkey. *Brain Res* 325: 375-380, 1985.

Impey D, Knott V. Effect of transcranial direct current stimulation (tDCS) on MMN-indexed auditory discrimination: a pilot study. *J Neural Transm* Jan 25 (Epub), 2015.

Jeffery DT, Norton JA, Roy FD, Gorassini MA. Effects of transcranial direct current stimulation on the excitability of leg motor cortex. *Exp Brain Res* 182: 281-287, 2007.

Johnson KO. The roles and functions of cutaneous mechanoreceptors. *Curr Opin Neurobiol* 11: 455-461, 2001.

Kuo MF, Paulus W, Nitsche MA. Therapeutic effects of non-invasive brain stimulation with direct currents (tDCS) in neuropsychiatric diseases. *Neuroimage*. 85:948-60, 2014.

Labbé S, Meftah E-M, Chapman CE. Effects of transcranial direct current stimulation, tDCS, of primary somatosensory cortex, S1, on detection of vibrotactile stimuli in humans. *Abstr Soc Neuroscience*, no.441.22 (Washington DC), 2014.

Liebetantz D, Nitsche MA, Tergau F, Paulus W. Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain* 125: 2238-2247, 2002.

Macmillan NA, Creelman CD. *Detection Theory: A User's Guide*. Cambridge Univ Press, Cambridge, 1990.

Matsunaga K, Nitsche MA, Tsuji S, Rothwell JC. Effect of transcranial DC sensorimotor cortex stimulation on somatosensory evoked potentials in humans. *Clin Neurophysiol* 115: 456-460, 2004.

Mori F, Nicoletti CG, Kusayanagi H, Foti C, Restivo DA, Marciani MG, Centonze D. Transcranial direct current stimulation ameliorates tactile sensory deficit in multiple sclerosis. *Brain Stimul* 6: 654-659, 2013.

Mountcastle VB, LaMotte RH, Carli G. Detection thresholds for stimuli in humans and monkeys: comparison with threshold events in mechanoreceptive afferent nerve fibers innervating the monkey hand. *J Neurophysiol* 25: 122-136, 1972.

Mountcastle VB, Steinmetz MA, Romo R. Frequency discrimination in the sense of flutter: psychophysical measurements correlated with postcentral events in behaving monkeys. *J Neurosci* 10: 3032-3044, 1980.

Nitsche MA1, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol (Lond)* 527: 633-639, 2000.

Nitsche MA1, Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurol* 57: 1899-1901, 2001.

Phillips JR, Johnson KO. Tactile spatial resolution. II. Neural representation of bars, edges, and gratings in monkey primary afferents. *J Neurophysiol* 46: 1192-1203, 1981.

Plow EB, Pascual-Leone A, Machado A. Brain stimulation in the treatment of chronic neuropathic and non-cancerous pain. *J Pain* 13: 411-424, 2012.

Ragert P, Vandermeeren Y, Camus M, Cohen LG. Improvement of tactile spatial acuity by transcranial direct current stimulation. *Clin Neurophysiol* 119: 805-811, 2008.

Reis J, Fritsch B. Modulation of motor performance and motor learning by transcranial direct current stimulation. *Curr Opin Neurol* 24: 590-596, 2011.

Reis J, Schambra HM, Cohen LG, Buch ER, Fritsch B, Zarahn E, Celnik PA, Krakauer JW. Noninvasive cortical stimulation enhances motor skill acquisition over multiple days through an effect on consolidation. *Proc Natl Acad Sci* 106: 1590-1595, 2009.

Romo R, de Lafuente V. Conversion of sensory signals into perceptual decisions. *Prog Neurobiol* 103: 41-75, 2013.

Romo R, Lemus L, de Lafuente V. Sense, memory, and decision-making in the somatosensory cortical network. *Curr Opin Neurobiol* 22: 914-919, 2012.

Schlaug G, Renga V, Nair D. Transcranial direct current stimulation in stroke recovery. *Arch Neurol* 65: 1571-1576, 2008.

Van Boven RW, Johnson KO. The limit of tactile spatial resolution in humans: grating orientation discrimination at the lip, tongue and finger. *Neurol* 44: 2361-2366, 1994.

Wiethoff S, Hamada M, Rothwell JC. Variability in response to transcranial direct current stimulation of the motor cortex. *Brain Stim* 7: 468-475, 2014.

Table 1. Mean baseline vibrotactile detection thresholds (μm) in 13 subjects (blocks pre1 and pre2; frequency 20 Hz).

Subject #	Session 1	Session 2	Session 3
1*	1	1	1.2
2	6.8	5.7	6
3	2.3	3.3	3.3
4	3.4	2.4	2.9
5	4.5	7	4.8
6	5.1	3.2	6.1
7	2.1	3.8	3.8
8	5.8	5.2	3.6
9	6.2	5.5	5.2
10	5.3	6.4	4
11	4	4.4	4.7
12	3.8	5.8	3.4
13	3.8	3	3.3
Mean	4.4 \pm 0.4	4.6 \pm 0.4	4.3 \pm 0.3

*Subject 1 detected the smallest amplitude that the vibrator could generate. We assigned default value of $1\mu\text{m}$.

Table 2. Mean baseline vibrotactile discrimination thresholds (μm) in 12 subjects (blocks pre1 and pre2; frequency 20 Hz).

Subject #	Session 1	Session 2	Session 3
1	6	6.8	6.5
2	6.5	6.6	7.4
3	7	7.3	5.2
4	8.3	13.2	13.5
5	10.7	6.5	10.9
6	5.5	7.1	6
7	7.9	4.8	5.3
8	6.7	3	3.8
9	6.8	4.8	4.5
10	10.7	7	7.4
11	8.7	10	7.5
12	10.6	9.2	11.3
Mean	8 \pm 1.9	7.2 \pm 2.7	7.4 \pm 3

Shift/gain hypothesis

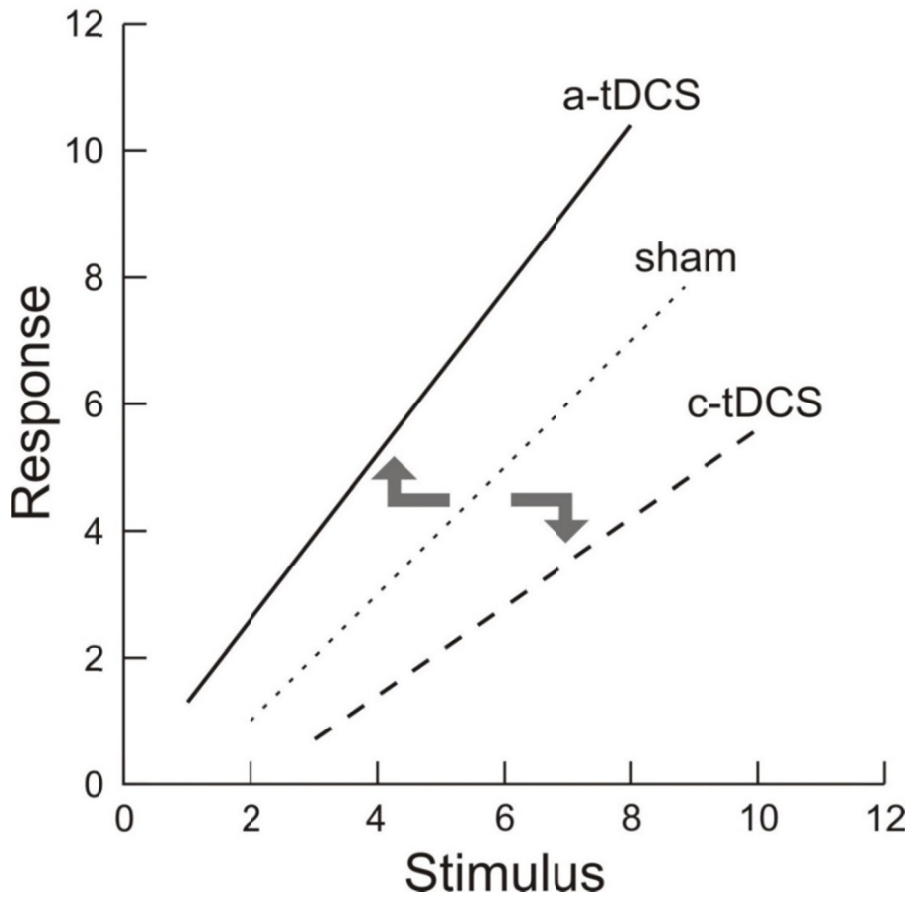


Figure 1. Shift-gain hypothesis: Anodal (a) transcranial direct current stimulation (tDCS) will shift the stimulus-response function to the left and increase its gain (slope), in comparison with the control situation (sham-tDCS). The hypothesis will be confirmed if both detection and discrimination thresholds decrease (higher tactile sensitivity). Cathodal (c) tDCS will have the opposite effects – shift to the right with a decrease in gain (increased detection and discrimination thresholds = lower tactile sensitivity).

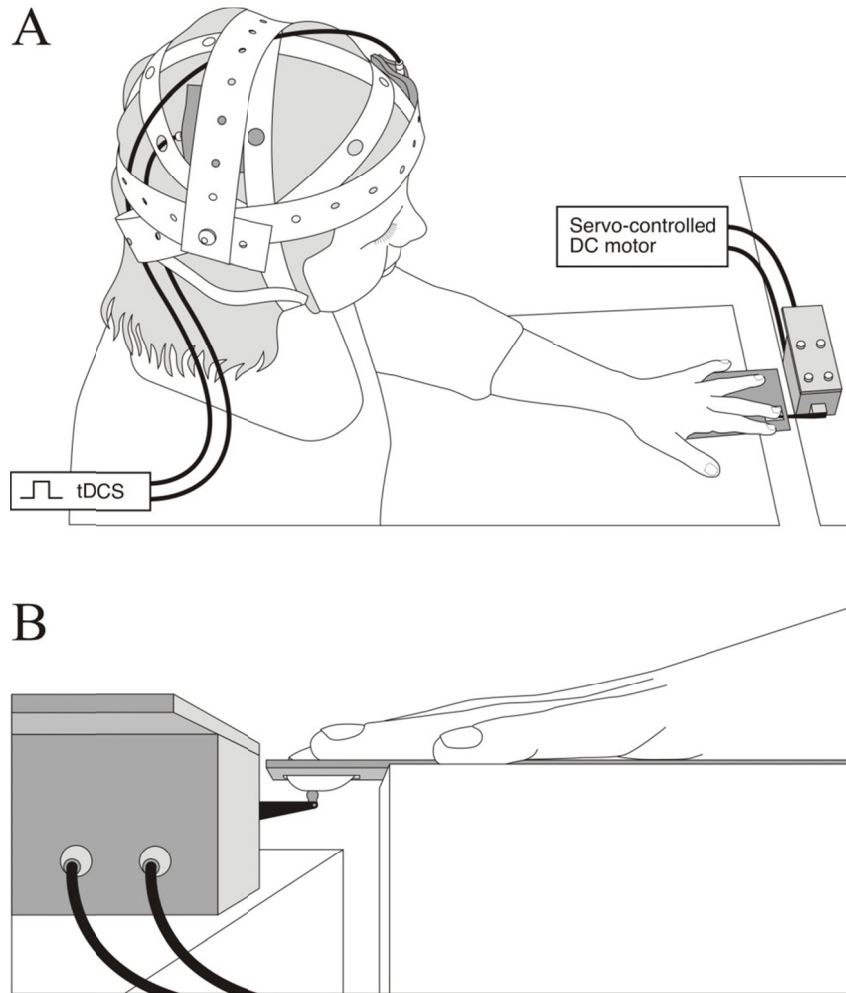


Figure 2. A: Subject position during testing. The left arm rested on a table with the left middle finger (D3) centered within a small hole in the metal plate affixed to the table. **B:** Side view of D3 in relation to the mechanical lever arm of the servo-controlled vibrator. The lever arm was adjusted before data acquisition so that the nylon sphere just contacted the distal pad of D3. This was followed by a 0.5 mm indentation that was applied for the entire block of trials.

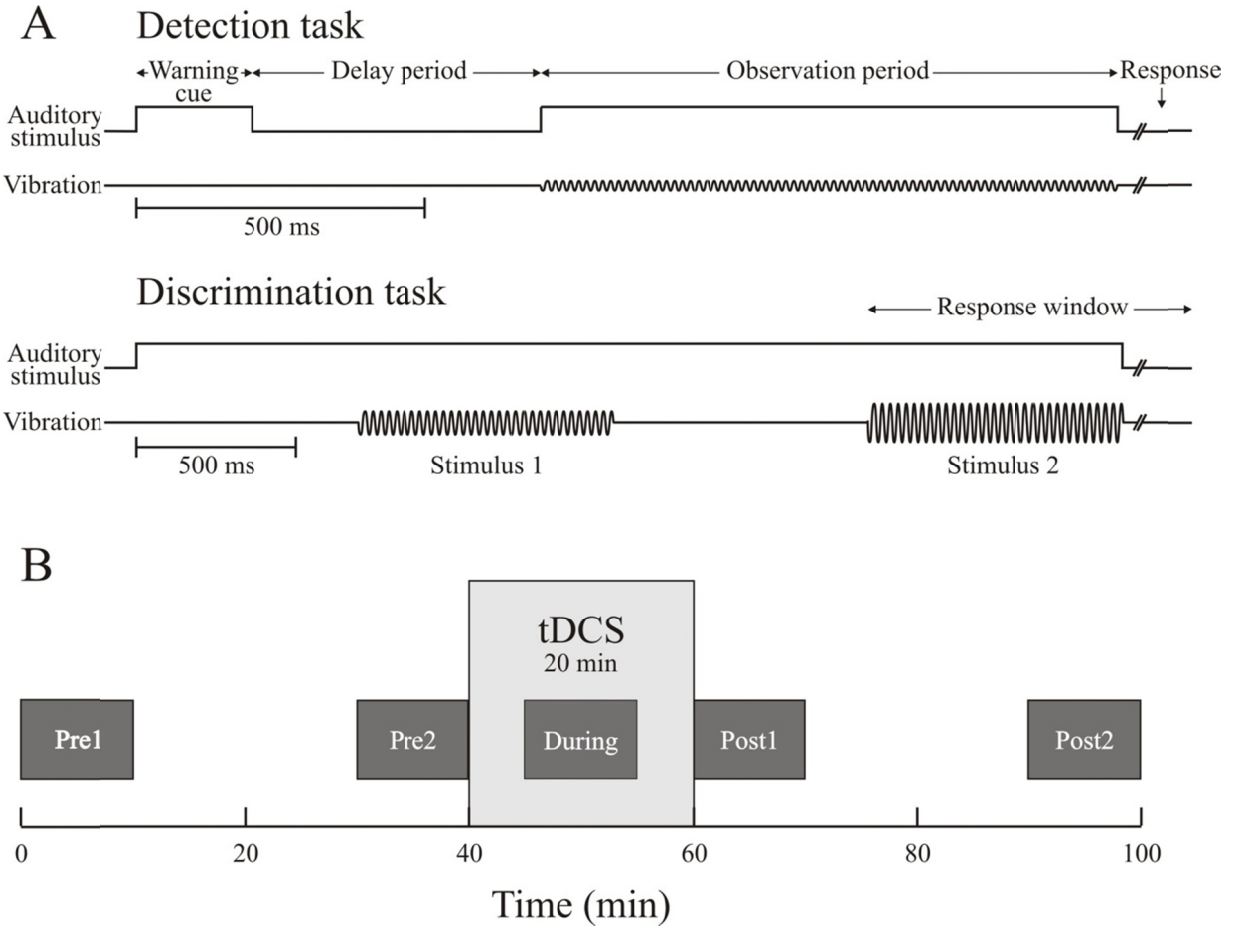


Figure 3. A: Sequence of events during sample trials in the detection task (top) and the discrimination task (bottom). **B:** Time course of testing during a session. Vibrotactile testing was repeated 5 times during the session. There were 2 blocks of trials before, and 2 blocks after, transcranial direct current stimulation (tDCS) separated by 20 min pauses. There was 1 block of trials during tDCS (onset 5-6 min after tDCS on).

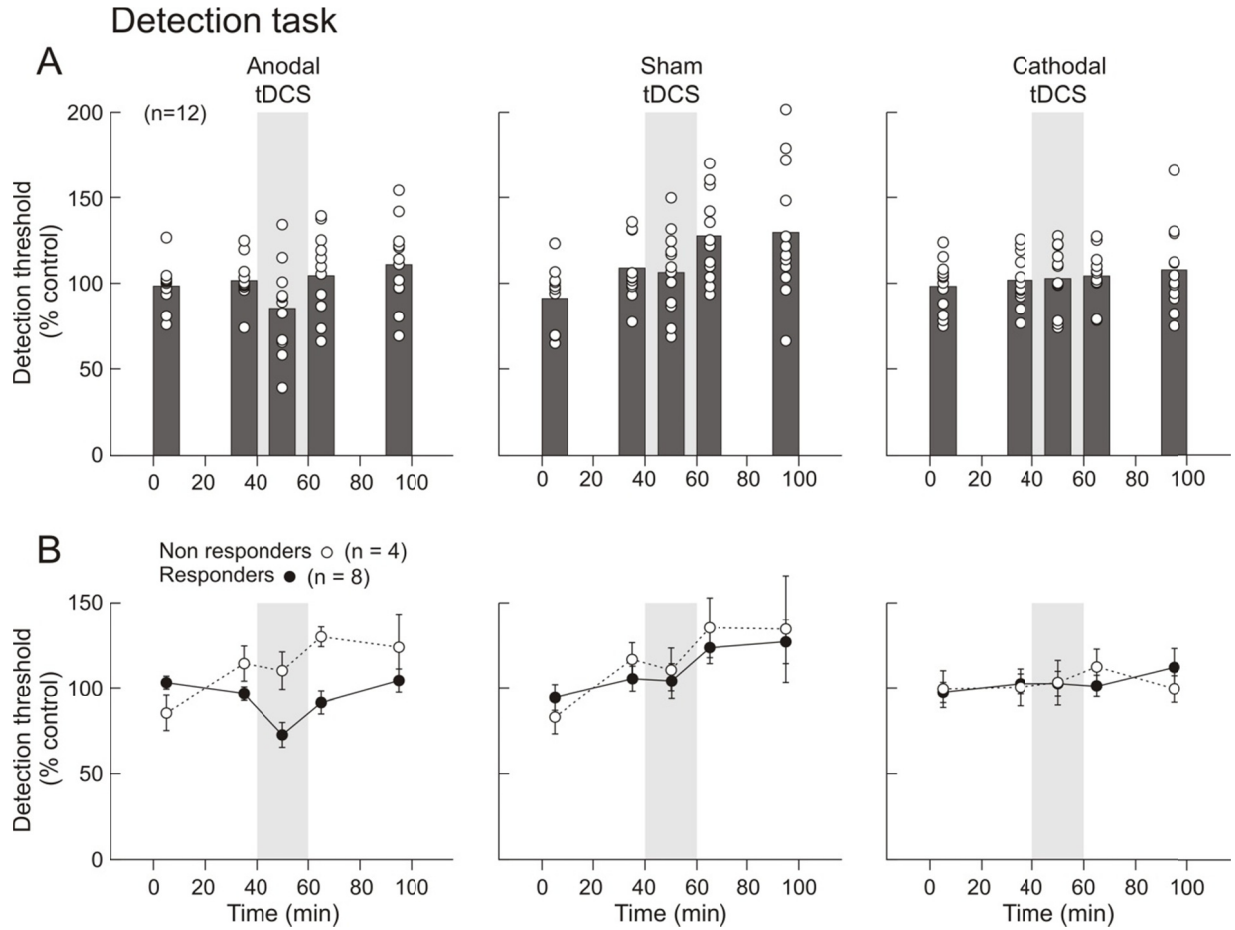


Figure 4. A: Individual (open symbols) and mean (solid bars) detection thresholds for the anodal (a), sham (s) and cathodal (c) tDCS sessions in 12 subjects plotted as a function of time. Threshold is expressed as a % of baseline. **B:** Mean threshold (\pm SEM) is plotted for subjects classified as responders and non responders to a-tDCS (respectively, filled and open symbols) using a cluster analysis. Responders showed a clear decrease in threshold during a-tDCS. The curves for the responders and non responders overlapped for the s- and c-tDCS sessions.

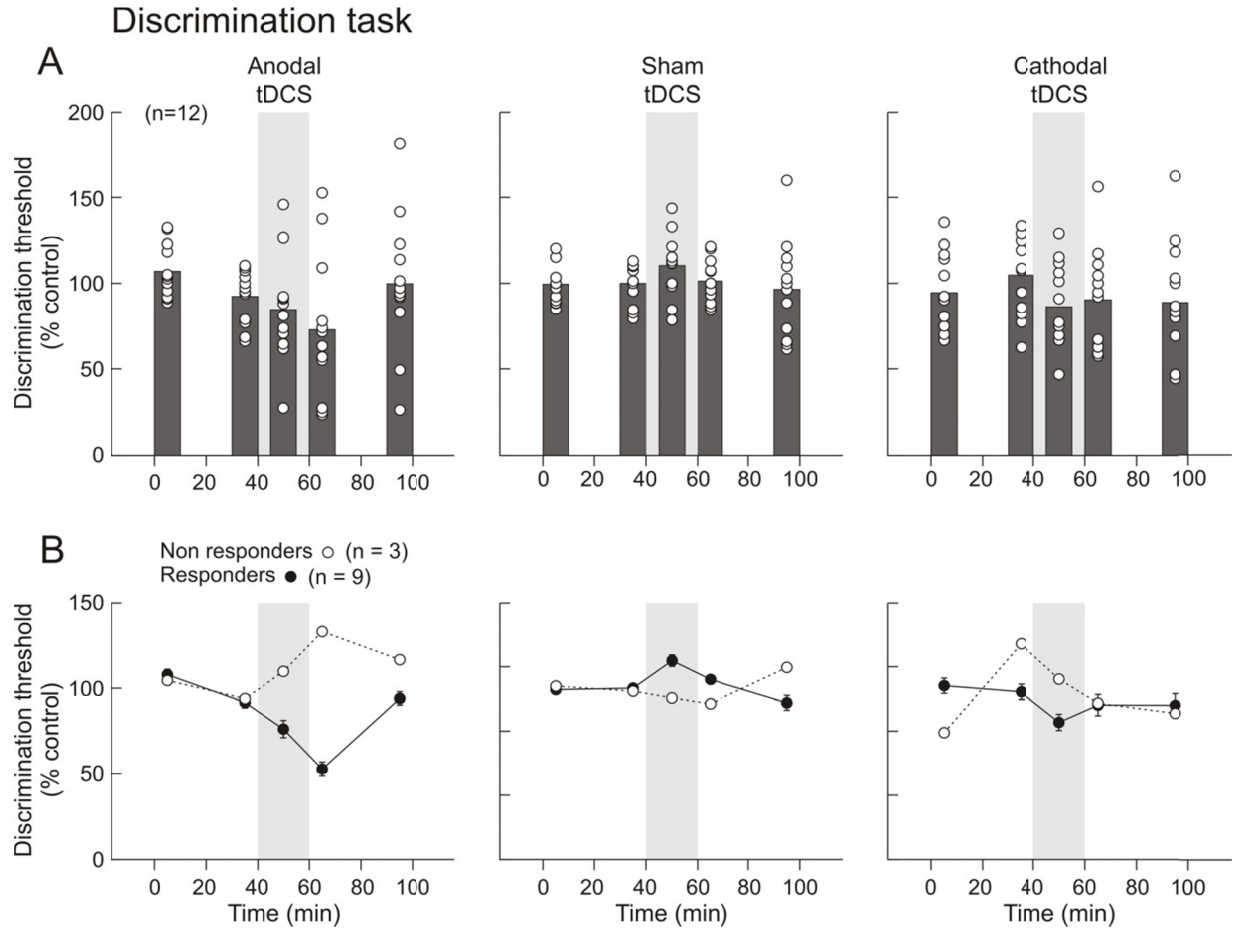


Figure 5. A: Individual and mean discrimination thresholds for the a-, s-, and c-tDCS sessions (n=12 subjects). During both a- and c-tDCS there was a modest decrease in threshold during tDCS. The effect outlasted a- but not c-tDCS. **B:** Mean discrimination thresholds for a-tDCS responders and non responders. Plotted as in Fig. 4. As for the detection task, the majority of subjects showed a decrease in discrimination threshold during a-tDCS, an effect that continued into the first block of testing after the end of tDCS. Six of 9 responders also showed a decrease during c-tDCS. Note that the SEM is only plotted for the responders (low n for the non responders).

DISCUSSION GÉNÉRALE

Les résultats de ces deux expériences suggèrent que la tDCS-a appliquée à S1 améliore la perception de stimuli vibrotactiles. Notre hypothèse « shift-gain » a donc été confirmée pour la condition anodale, pendant et, chez certains participants, suivant la tDCS. Par contre, nos résultats ne permettent pas de confirmer notre hypothèse pour la condition cathodale; aucune modulation du seuil de détection n'a été observée et étonnamment, une diminution significative du seuil de discrimination a été révélée pendant la stimulation tDCS-c.

1. Résultats

1.1. Diminution des seuils pendant la tDCS-a.

Notre principale observation est que la perception vibrotactile est significativement améliorée pendant la tDCS-a et que cette amélioration persiste, chez certains sujets, après la période de stimulation. Ces résultats suggèrent qu'une stimulation anodique appliquée à S1 induit une augmentation de l'excitabilité qui persiste jusqu'à quelques minutes (entre 10 et 30 min) au-delà de la période de stimulation tDCS. Ces résultats sont en accord avec les études de Fujimoto et al. (2014) et de Ragert et al. (2008) qui, avec les mêmes paramètres de stimulation tDCS, montrent une amélioration de la perception d'acuité spatiale pendant et suivant la tDCS-a. Nos résultats renforcent l'idée selon laquelle la tDCS appliquée simultanément à une tâche sensorielle induit des effets qui persistent après la période de stimulation tDCS.

Nos résultats sont également en accord avec des précédentes études qui ont appliqué à S1 une stimulation répétée de TMS (rTMS; ≥ 5 Hz), reconnue pour induire de la neuroplasticité (Pleger et al. 2006; Ragert et al. 2003). Lorsqu'appliquée simultanément à une tâche perceptuelle, ces études ont montré des améliorations dans des tâches de discrimination de

fréquence vibrotactile (Pleger et al.) et spatiale entre deux points (Ragert et al.). La durée de ces améliorations était observée jusqu'à 120 min suivant la stimulation rTMS.

1.2 Résultats pour la tDCS-c

Notre hypothèse qui suggère que la tDCS-c augmente les seuils de détection et de discrimination n'a pas été confirmée. Il est difficile d'expliquer pourquoi la stimulation cathodique n'induit pas les effets opposés à la polarité anodale, tel qu'attendu et démontré par les travaux de Nitsche et al. (2000). Concernant la tâche de discrimination, nos résultats pour la stimulation cathodique suggèrent plutôt un effet similaire à la stimulation anodique. En effet, nous avons observé une diminution significative des seuils de discrimination pendant la tDCS-c. Nos résultats pour la condition cathodale sont toutefois en accord avec de précédentes études concernant cette polarité. Il a précédemment été rapporté que 10 min de stimulation cathodique appliquée à M1 ne modulent pas l'excitabilité corticale (Jeffery et al. 2007; Matsunaga et al. 2004). Jeffery et al. ont montré qu'une tDCS-c de 2 mA ne module pas l'amplitude des MEP provoqués par rTMS. Matsunaga et al. ont plutôt mesuré l'amplitude des SEP provoqués par une stimulation du nerf médian suivant une stimulation cathodique de 1 mA. Ces deux études ont toutefois rapporté une augmentation des MEP et SEP suivant une stimulation anodique. Nos résultats pour la condition cathodale reflètent également le portrait proposé par l'étude de Grundmann et al. (2011) sur la perception somesthésique. Dans cette étude, aucun effet sur le toucher léger n'a été observé suivant une stimulation cathodique à S1. Plus récemment, Wiethoff et al. (2014) ont décrit la variabilité des effets de la tDCS-c à M1 selon les sujets. Ces auteurs n'ont pas rapporté d'effets inhibiteurs sur les MEP suivant une stimulation cathodique. Par contre, certains participants (38%) montraient une facilitation des

MEP suivant les deux types de polarités, ce qui est en accord avec nos observations dans la tâche de discrimination.

1.3 Variabilité interindividuelle

Une autre observation importante de nos expériences est la variabilité interindividuelle des effets de la tDCS-a. Nous avons observé des diminutions significatives des seuils chez deux tiers des participants dans la tâche de détection et chez le trois quarts pour la tâche de discrimination. Nous avons contrôlé plusieurs variables potentielles pouvant expliquer pourquoi certains participants ne montrent pas d'effets. D'abord, nous avons assuré une bonne impédance des électrodes chez tous les participants. Le temps de préparation de la peau était ajusté jusqu'à ce que l'appareil indique un niveau d'impédance optimal. Ensuite, le moment de la journée (a.m, p.m ou soirée) de la passation de l'expérience était constant pour chaque participant. Nous avons également recruté des proportions similaires d'hommes et de femmes et aucune tendance ne ressortait quant au sexe dans les répondeurs ou dans les non répondeurs. Les participants étaient tous âgés entre 18 et 25 ans sauf deux sujets âgés de 27 ans, catégorisés comme des répondeurs et 1 sujet de 30 ans, catégorisé comme un non répondeur. La distribution des âges n'est pas suffisamment grande pour conclure à un effet de ce facteur sur la catégorisation des répondeurs et non répondeurs. Finalement, la force de contact entre la tige vibratile et le doigt était contrôlée par un oscilloscope, ce qui assurait qu'elle demeurait constante.

Une explication possible de la présence de non répondeurs serait leur niveau de sensibilité initial. Pour la tâche de discrimination, les 3 participants non répondeurs étaient également ceux avec les plus petits seuils. Il est probable que leurs performances aient déjà

atteint un plateau, rendant impossibles des améliorations subséquentes de leur performance. Cette observation est compatible avec une étude précédente portant sur les effets de la rTMS appliquée à S1 sur la perception tactile (Ragert et al. 2003). Ces auteurs ont observé des améliorations moins importantes chez les sujets particulièrement doués dans une tâche de discrimination tactile entre deux points comparativement aux autres sujets. Pour notre tâche de détection, il est possible que les 4 non répondeurs présentent aussi cet effet « plateau ».

Un second facteur pouvant contribuer à expliquer les différences interindividuelles est l'intensité de la tDCS. Nous avons appliqué 1 mA, mais un nombre grandissant d'études utilisent maintenant 2 mA. Il a été rapporté qu'environ la moitié du courant appliqué en surface atteint les cellules corticales (Ferdjallah et al. 1996; Miranda et al. 2006; Rush et al. 1968). Ce résultat est basé sur des modèles computationnels tenant compte de la résistance du cuir chevelu, du crâne et de la distance entre les deux électrodes. Ces auteurs ont par la suite testé et validé ces algorithmes sur des modèles de crânes reproduisant ces variables. Des différences interindividuelles dans le niveau de résistance de ces éléments pourraient expliquer que parfois une moins grande proportion de courant électrique atteigne le cortex. D'ailleurs, l'intensité d'une stimulation rTMS peut être ajustée pour chaque participant, selon le seuil de déclenchement de mouvements. Il n'est toutefois pas possible d'en faire autant pour la tDCS puisqu'aucun indice n'indique que suffisamment de courant a atteint le cortex. Ainsi, il est possible qu'une intensité plus élevée (2 mA) mène à des proportions plus élevées de répondeurs. Dans la littérature actuelle, il est difficile de comparer l'efficacité de la tDCS à 1 mA vs 2 mA en raison de différences méthodologiques (voir revue Song et al. 2011). De plus, ces travaux ne rapportent généralement pas les proportions de répondeurs et non répondeurs. Des études qui comparent les effets de différentes intensités chez les mêmes participants sont

nécessaires afin de déterminer si ce facteur contribue à expliquer les différences interindividuelles.

Des différences anatomiques entre les sujets pourraient aussi expliquer que certains répondent mieux que d'autres à la tDCS, particulièrement lorsque le système international 10-20 est utilisé pour positionner les électrodes. Comme mentionné précédemment, cette méthode n'est pas aussi précise qu'un positionnement par localisation par rTMS. Le système 10-20 ne tient pas compte des variabilités anatomiques propres à chaque participant. Ainsi, des aires à proximité de S1, tel que M1, pourraient être davantage stimulées chez certains sujets que d'autres. Or, il a été rapporté que la tDCS-a appliquée à M1 ne modifie pas et même, diminue la perception tactile (Bachmann et al. 2010; Boggio et al. 2008b; Jürgens et al. 2012; Reidler et al. 2012; Rogalewski et al. 2004). Afin d'optimiser l'emplacement des électrodes au niveau de S1, l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (fMRI) peut également être utilisée. En effet, administrer une stimulation vibrotactile au niveau du majeur gauche pendant une fMRI permettrait de déterminer avec précision l'endroit activé sur S1, de façon spécifique à chaque sujet.

Finalement, le rôle du BDNF dans la durée des effets post tDCS a précédemment été discuté dans ce travail. Or, un polymorphisme contenant l'allèle MET (VAL66MET) est associé à une réduction de sécrétion de BDNF dont le phénotype s'exprime par une réduction des apprentissages d'habiletés motrices (Fritsch et al. 2010). Fritsch et al. ont observé que les participants ayant l'allèle MET montrent une moins grande amélioration dans leur performance à une tâche motrice comparativement aux VAL/VAL suivant la tDCS-a appliquée à M1. Il a également été démontré que les participants ayant ce polymorphisme

(VAL/MET) montrent moins d'augmentation dans l'amplitude des MEP suivant une stimulation par rTMS que les participants contrôles (VAL/VAL) (Antal et al. 2010; Cheeran et al. 2008). Il est donc possible qu'un facteur génétique contribue aux différences interindividuelles de la tDCS-a observées dans nos expériences. En effet, certains de nos répondeurs montraient une diminution particulièrement marquée des seuils pendant la tDCS-a alors que d'autres ne présentaient qu'une petite diminution. De plus, les deux sujets qui ont participé aux deux expériences étaient catégorisés comme des répondeurs. Cette observation propose que la variabilité soit expliquée davantage par un facteur lié au participant plutôt qu'à un facteur externe tel que l'intensité de tDCS.

2. Considérations méthodologiques

Dans ce travail, une attention particulière a été portée sur plusieurs considérations méthodologiques. Une première considération de ce travail est le choix de la modalité tactile utilisée. En effet, la stimulation vibrotactile générée par un appareil servocontrôlé permet d'assurer un contrôle optimal des stimuli appliqués aux participants. Une seconde considération est l'utilisation de mesures psychophysiques rigoureuses pour estimer les seuils. Enfin, nous nous sommes basés sur la théorie de la détection de signal (*signal detection theory* - SDT) pour la tâche de détection et à un paradigme de choix forcé pour discrimination. Ces considérations méthodologiques seront discutées ci-dessous.

D'abord, une stimulation vibrotactile est caractérisée par une onde sinusoïdale comprenant deux paramètres distincts; l'amplitude et la fréquence. Il est ainsi possible de contrôler de façon indépendante ces deux paramètres. Notre choix d'administrer des stimuli vibrotactiles s'inscrit dans l'approche expérimentale utilisée dans les travaux de Mountcastle dans les

années 1960 (Mountcastle et al. 1969). Cette approche consiste à faire varier uniquement l'un des deux paramètres, la fréquence ou l'amplitude, en gardant l'autre constant. Ces stimulations ont été administrées par un appareil servocontrôlé qui assure un contrôle précis des deux paramètres, à travers chaque essai et chaque participant. Cette constance n'est pas assurée lorsque les stimulations tactiles sont appliquées manuellement par un expérimentateur, comme c'est le cas des sous-tests du QST. De plus, l'utilisation de basses fréquences (20 Hz) nous assure d'être sous les limites mécaniques de l'appareil. En effet, au-delà d'une certaine fréquence, des contraintes mécaniques pourraient induire une diminution de l'amplitude, ceci afin de maintenir le nombre de cycles (fréquence) voulu dans un temps donné. Mountcastle et al. (1969) ont situé cette limite à 80 Hz, mais celle-ci dépend des contraintes mécaniques de chaque appareil.

Une autre force méthodologique de ce travail est l'utilisation de la SDT pour estimer les seuils de détection. Cette méthode, développée dans les années 60 (Green and Swets 1966), a été largement utilisée en psychologie pour étudier la façon dont les humains détectent de faibles stimuli. Ceci est tout à fait en lien avec notre tâche de détection où la majorité des vibrations présentées sont sous-liminales. L'avantage principal de la SDT est qu'elle permet à la fois de générer une mesure de la sensibilité, à partir des *receiver operating curve* (ROC), et d'estimer le critère de réponse du sujet. Ainsi, la SDT permet de présenter un portrait complet des performances sensorielles. Dans la littérature actuelle, une mesure souvent utilisée pour étudier la perception somesthésique est le QST. Or, comme mentionné précédemment, le but premier de cet ensemble de tests est de quantifier rapidement la perception tactile sans estimer le critère de réponse du participant. Dans cette méthode, les estimations des seuils de détection

pourraient être biaisées, particulièrement si le sujet modifie son critère de réponse au cours de l'expérimentation.

Concernant la tâche de discrimination, nous avons utilisé un paradigme à choix forcé; une méthode largement utilisée dans des tâches perceptuelles. Ce paradigme n'est pas biaisé par le critère du sujet. Nous avons également contrebalancé l'ordre de présentation du stimulus « standard » et « comparaison ». De cette façon, le participant était forcé de porter son attention sur les deux stimuli afin de les comparer.

3. Comparaison entre les résultats des deux tâches

Les résultats aux tâches de détection et de discrimination présentent des similarités pour la condition anodale mais deux différences sont également observées. Cette section portera donc sur la comparaison des résultats aux deux tâches perceptuelles.

D'abord, le nombre de réponders était similaire dans les deux tâches : 8 pour détection et 9 pour discrimination. De plus, l'amplitude des effets pendant l'application de tDCS-a étaient semblable avec une diminution moyenne de 27% pour détection et de 24% pour discrimination. Toutefois, deux différences concernant le bloc « post1 » entre les tâches peuvent être relevées. D'abord, il y avait davantage de participants qui montraient des effets au-delà de la période de tDCS-a (post1) dans la tâche de discrimination (9/9 réponders) comparativement à la tâche de détection (5/8 réponders). De plus, chez les réponders, l'amplitude des diminutions en post1 était beaucoup plus prononcée dans la tâche de discrimination avec une moyenne de 47% de diminution comparativement à 8% pour détection. Ces observations suggèrent que la tDCS-a induit davantage de neuroplasticité pour la tâche de discrimination. Ces différences pourraient simplement être expliquées par des

échantillons différents mais d'autres explications (2) pourraient également contribuer à expliquer ces différences.

D'abord, la tâche de discrimination impliquait des stimulations, très bien perçues, qui activent systématiquement les neurones RA dans S1 à chaque essai. À l'inverse, dans la tâche de détection, plus de la moitié des essais impliquaient des vibrations sous-liminaires ou aucune vibration. Il n'y avait donc que très peu d'activation de S1 lors de cette tâche. Or, il a précédemment été discuté dans ce travail de l'importance d'appliquer la tDCS systématiquement à l'exécution d'une tâche qui implique une activité corticale nécessaire à l'induction de neuroplasticité. Le fait que ces cellules ne sont que très peu sollicitées dans la tâche de détection pourrait contribuer à expliquer les effets moins prononcés en post1.

Ensuite, il est également possible qu'une tâche de discrimination soit plus sensible à détecter des changements perceptuels qu'une tâche de détection. En effet, des études sur la perception qui utilisent des tâches de discriminations rapportent plus souvent des effets, comparativement à une tâche de détection. Notamment, les travaux sur la tDCS appliquée à S1 qui ont utilisé une tâche de discrimination, le GOT, ont révélé des améliorations dans la perception tactile (Fujimoto et al. 2014; Mori et al. 2010; Ragert et al. 2008;). En revanche, celles qui utilisaient des tâches de détection (QST par exemple) ne rapportaient pas d'effet ou même des effets inverses à ce qui était attendu (Boggio et al. 2008b; Grundmann et al. 2011; Jürgens et al. 2012).

4. Bases neurophysiologiques de la perception de stimuli vibrotactiles

Les mécanismes physiologiques des stimulations vibrotactiles sont bien documentés notamment grâce aux travaux de Talbot et al. (1968) sur les mécanorécepteurs et par

Mountcastle et al. (1969) avec ses enregistrements cellulaires chez le primate lors de tâches perceptuelles. Les prochains paragraphes adresseront les substrats neuronaux de la perception vibrotactile, du bout de doigts jusqu'aux structures centrales.

Une vibration tactile de basse fréquence (20-40 Hz), telle qu'utilisée dans ce travail, active les corpuscules de Meissner, correspondant aux mécanorécepteurs les plus nombreux dans la peau glabre (Talbot et al. 1968). Des hautes fréquences activent plutôt les corpuscules de Pacini (100-300 Hz). Ces deux mécanorécepteurs sont de type « adaptation rapide » (*rapid adaptation-RA*) et sont innervés par les afférences de type a-beta ($A\beta$) qui permettent une transmission rapide de l'influx nerveux par leurs larges axones myélinisés. À notre connaissance, aucune étude n'a comparé les effets de la tDCS sur la perception de différentes bandes de fréquences de stimuli vibrotactiles. Toutefois, il a été rapporté que la rTMS appliquée à S1 module de façon similaire les performances à une tâche de discrimination de basses (30 Hz) et hautes (200 Hz) fréquences de stimuli vibrotactiles (Morley et al. 2007).

Mountcastle a été le pionnier dans l'étude du codage neuronal de stimuli vibrotactiles. Dans les années 1960, Mountcastle et ses collègues ont effectué des enregistrements cellulaires chez des primates éveillés pendant qu'ils exécutaient des tâches impliquant ces stimulations. Ces travaux ont permis de démontrer que des cellules répondant aux afférences RA sont présentes notamment dans les aires de Brodmann 3b et 1 du S1 (Mountcastle et al. 1969). Ceci a justifié notre décision d'appliquer la tDCS au niveau de S1 dans le but d'influencer l'excitabilité de ces neurones RA. En 1974, Johnson a complété ces observations en relevant qu'une augmentation d'amplitude se traduirait par deux substrats neuronaux

présentés dans ces aires, soit une augmentation du taux de décharge des cellules RA et un recrutement de nouveaux neurones RA.

Plus récemment, Lafuente et Romo (2005) ont démontré une correspondance entre ces substrats neuronaux et les performances psychophysiques d'un singe à une tâche de détection de stimuli vibrotactiles. Ils ont enregistré l'activité des cellules RA dans ces aires (3b et 1) chez des singes pendant qu'ils exécutaient la tâche de détection. Dans cette étude, une méthodologie très similaire à la nôtre a été utilisée : ils ont fait varier l'amplitude d'une onde sinusoïdale de 20 Hz. Ils ont calculé une courbe neurométrique à partir du taux de décharge selon l'amplitude. Cette courbe s'est avérée d'une forme très similaire à la courbe psychométrique de l'animal. Toutefois, ils ont rapporté que dans les essais où l'amplitude était près du seuil de détection, le taux de décharge de plusieurs cellules n'était pas corrélé avec la réponse de l'animal. Une explication de ce résultat par les auteurs est que l'activité neuronale de S1 serait davantage liée aux caractéristiques du stimulus vibrotactile plutôt qu'à la prise de décision qui aurait lieu dans une autre aire. Pour tester cette hypothèse, ils ont également effectué des enregistrements dans le cortex médian préfrontal, connu pour son rôle dans la prise de décision dans une tâche de discrimination vibrotactile (Hernández et al. 2002). Cette fois, ils ont trouvé que le taux de décharge des neurones de cette aire est corrélé avec la réponse de l'animal plutôt qu'avec les caractéristiques du stimulus. Ceci suggérerait que l'activité de S1, liée aux caractéristiques du stimulus, influence l'activité des neurones du cortex médian préfrontal, responsable de la prise de décision dans des essais ambigus (près du seuil).

Le codage neuronal d'une tâche de discrimination de fréquence a aussi été étudié par Mountcastle (Mountcastle et Romo 1990). Encore une fois, ces auteurs ont enregistré les neurones dans les aires 3b et 1 de S1 lorsque l'animal exécutait une tâche de discrimination de fréquence vibrotactile. Comme précédemment démontré pour la tâche de détection, ils ont trouvé une correspondance entre les performances psychophysiques de l'animal à la tâche de discrimination et la courbe neurométrique. Cette fois, Mountcastle et Romo ont calculé la courbe neurométrique selon l'intervalle entre les décharges des cellules. Par exemple, un intervalle plus long entre deux décharges signifierait une fréquence plus basse de vibrations. Plus tard, les travaux de Romo et collègues (2000) ont montré qu'une courbe neurométrique plutôt basée sur le taux de décharge des neurones RA correspondrait davantage à la courbe psychométrique de l'animal. Pour une revue détaillée des travaux concernant les substrats neuronaux de tâches de détection et discrimination, voir Romo et Lafuente (2013).

L'ensemble de ces observations suggère un rôle important de S1 (aires 3b et 1) dans les substrats neuronaux de la détection et discrimination des stimuli vibrotactiles. Notre hypothèse suggère que la tDCS appliquée à S1 influencerait ces substrats neuronaux. Le courant direct induirait une légère dépolarisation du potentiel membranaire, rapprochant ainsi la cellule de son seuil de déclenchement d'un potentiel d'action. Le taux de décharge ainsi que le nombre de cellules recrutées seraient donc augmentés pendant l'application du courant direct. Notre hypothèse « shift-gain » illustre ces mécanismes: une plus petite amplitude (détection) et une plus petite différence entre deux stimuli (discrimination) mèneraient à de plus grandes proportions de bonnes réponses pendant et suivant 20 min de tDCS-a.

5. Inconvénients de la tDCS

Outre les avantages non négligeables de la tDCS, tels que sa simplicité d'utilisation, son aspect portable et peu onéreux, cette technique comporte un inconvénient majeur. Contrairement à la rTMS, la tDCS ne permet pas une stimulation électrique focalisée en raison de la grosseur des électrodes utilisées. Celles-ci varient entre 25 et 35 cm² et couvrent donc plusieurs aires de Brodmann. Dans nos expériences, nous avons placé le centre de l'électrode au niveau de C4', situé 2 cm postérieurement au cortex moteur (C4). Toutefois, la surface de l'électrode couvre certainement aussi une partie du M1. Des études en neuro-imagerie ont montré que le champ électrique suivant 5 min de stimulation cathodique à 1 mA (Baudewing et al. 2001) et 10 min de tDCS-a et -c (Lang et al. 2005) produisent des changements dans le niveau d'oxygène dans le sang (*blood-oxygen-level dependent*-BOLD) qui se situent au-delà de la surface de l'électrode. Baudewing et al. ont notamment trouvé des changements du signal BOLD dans l'aire motrice supplémentaire, située plus antérieurement à l'emplacement des électrodes au niveau de M1.

Récemment, la tDCS à haute définition (HD-tDCS), a été développée afin de contrer ce problème de focalité (Dmochowski et al. 2011; Minhas et al. 2010). La HD-tDCS consiste en un montage à une anode, de plus petite surface (12 mm de diamètre) et de forme concentrique entourée de 4 cathodes de dimensions identiques. Étant donné la densité de courant plus élevée, un gel est utilisé comme conducteur afin de réduire la sensation de brûlure. Ce montage implique également une distance moins grande entre l'anode et les cathodes (7 cm). Les résultats de ce montage sont limités à l'heure actuelle, mais suggèrent des effets semblables (Caparelli-Daquer et al. 2012) ou plus prononcés (Kuo et al. 2013) sur

l'excitabilité de M1 comparativement au montage tDCS standard. Borckardt et al. (2012) ont notamment rapporté une diminution de la perception tactile thermique (douloureuse et non douloureuse) lorsque la HD-tDCS est appliquée à M1 (2 mA). Ces études ont aussi eu recours à des modèles computationnels afin de révéler une plus grande focalité du champ électrique avec ce type de montage en comparaison à un montage standard. Davantage d'études en neuro-imagerie sont cependant nécessaires afin de confirmer la focalité accrue de ce montage.

6. Applications cliniques de la tDCS

La perspective de pouvoir influencer le niveau d'excitabilité neuronale de façon non invasive, indolore et à moindres coûts est certainement d'un grand intérêt clinique. Nos résultats suggèrent que la tDCS affecte l'excitabilité neuronale et que ce changement est observable à travers les performances à des tâches sensorielles. Chez une majorité de participants, une séance unique de tDCS-a améliore la perception de stimuli vibrotactiles au-delà de la période de stimulation. Certains participants montraient des diminutions très prononcées de plus de 50% de leur seuil initial. En continuité avec ces observations, il sera discuté ci-dessous de l'application de la tDCS en clinique.

Une prochaine hypothèse à tester serait d'étudier les effets de plusieurs séances de tDCS-a sur la durée des améliorations de la perception tactile. Si la durée des effets est prolongée, il deviendrait pertinent d'appliquer une stimulation anodique à S1 chez des populations ayant des déficits sensoriels. Par exemple, la tDCS-a pourrait favoriser la réadaptation sensorimotrice chez des patients ayant subi des AVC, chez qui les symptômes sont souvent d'ordre sensoriel et moteur. Chez ces patients, une amélioration de la perception tactile

favoriserait la réadaptation motrice fine. En effet, les rétroactions sensorielles sont essentielles aux fonctions motrices, particulièrement dans le contrôle moteur fin, nécessaire à la majorité des mouvements exécutés au quotidien (Brochier et al. 1999; Hikosaka et al. 1985). Dannenbaum et al. (1988) ont proposé un traitement qui consiste à appliquer des stimulations tactiles dans l'objectif de favoriser la réadaptation sensorielle. Des stimuli électriques bien perçus par le sujet sont d'abord administrés et progressivement ils sont remplacés par des stimuli naturels. Selon les auteurs, cette technique favoriserait la réorganisation corticale en faveur de la représentation du champ récepteur stimulé. L'application de la tDCS-a simultanément à des stimulations périphériques pourrait potentialiser les effets de ce traitement.

Plusieurs études s'intéressent maintenant à l'utilisation de la tDCS dans des traitements de troubles psychiatriques, principalement la dépression. Les auteurs de ces études suggèrent que l'aspect non focalisé de cette technique permettrait d'augmenter (polarité anodale) de façon générale l'activité des aires préfrontales hypoactives dans cette pathologie (Brunoni et al. 2014; Shiozawa et al. 2014). L'aspect abordable, simple d'utilisation et portable de la tDCS offrirait une alternative intéressante à la rTMS qui est actuellement utilisée dans le traitement de la dépression.

7. Directions futures

Les possibilités d'études émergeant de ce travail sont nombreuses, particulièrement pour la stimulation anodique. Deux pistes pertinentes à explorer seront adressées ci-dessous, soit 1- les effets de la tDCS-a à M1 sur le phénomène de « *gating* » et 2- les effets de différents paramètres de stimulation tDCS sur la proportion de répondeurs.

Il a été démontré que la transmission des afférences sensorielles aux centres supérieurs (par exemple S1) est diminuée pendant les mouvements volontaires. Par conséquent, la perception des stimuli tactiles est diminuée donnant lieu au phénomène de « *gating* » (Chapman et al. 1987, 1988; Coquery et al. 1971). Ce phénomène peut être reproduit en appliquant une faible stimulation à M1 (Jiang et al. 1990). Une hypothèse intéressante à tester serait qu'une stimulation anodique à M1 augmenterait les seuils de détection et de discrimination de stimuli vibrotactiles, recréant le phénomène de « *gating* ». Une potentielle difficulté de cette proposition serait que les effets neuromodulateurs de la tDCS ne soient pas suffisants pour activer M1 et recréer ce phénomène de « *gating* » sensoriel. Ainsi, la tDCS pourrait être appliquée simultanément à l'exécution d'un mouvement volontaire et d'une stimulation tactile. Si le mouvement volontaire combiné à l'application de la tDCS ont un effet cumulatif, on s'attendrait à une diminution plus marquée des seuils perceptuels.

Finalement, un problème majeur de l'utilisation de la tDCS est que les paramètres optimaux à utiliser ne sont pas déterminés. Les études cliniques utilisent des intensités généralement plus élevées (2 mA) à séances répétées alors que les études sur populations saines utilisent une intensité de 1 mA sur une seule séance. Des montages bihémisphériques ont aussi été appliqués chez des sujets sains (Fujimoto et al. 2014) et des populations cliniques (Bolognini et al. 2011). Il y a un manque d'études qui comparent l'efficacité des types de montages et de différentes intensités du courant sur l'excitabilité corticale. Le défi majeur auquel devront faire face les prochains travaux sur la tDCS sera de déterminer les paramètres optimaux d'utilisation.

8. Conclusion et sommaire

1. La perception de stimuli vibrotactiles a été étudiée avant, pendant et suivant l'application de tDCS-a -c et -s. Il a été démontré que les seuils de détection et de discrimination sont diminués pendant l'application d'une stimulation anodique et que cet effet persistait au-delà de la période de stimulation. Ces résultats suggèrent que la tDCS-a affecte l'excitabilité corticale de S1.
2. Notre hypothèse n'a cependant pas été confirmée pour la condition cathodale. Une diminution du seuil de discrimination a même été rapportée pendant l'application de tDCS-c par rapport à la condition sham.
3. Les résultats présentés dans ce mémoire ont permis de démontrer l'importance de 3 considérations méthodologiques : 1- le choix de la stimulation tactile 2- l'évaluation rigoureuse avec la SDT et le paradigme à choix forcé et 3- l'importance des mesures appliquées simultanément à l'application de tDCS.

BIBLIOGRAPHIE

Antal A, Brepohl N, Poreisz C, Boros K, Csifcsak G, Paulus W (2008) Transcranial direct current stimulation over somatosensory cortex decreases experimentally induced acute pain perception. *Clin J Pain* 24 :56-63.

Antal A, Kincses TZ, Nitsche MA, Paulus W (2003) Modulation of moving phosphene thresholds by transcranial direct current stimulation of V1 in human. *Neuropsychologia* 41 :1802-1807.

Antal A, Terney D, Kühnl S, Paulus W (2010) Anodal Transcranial direct current stimulation of the motor cortex ameliorates chronic pain and reduces short intracortical inhibition. *J Pain Symptom Manage* 39:890-903.

Aslaksen PM, Vasylenko O, Fagerlund AJ (2014) The effect of transcranial direct current stimulation on experimentally induced heat pain. *Exp Brain Res* 232 :1865-1873.

Bachmann CG, Muschinsky S, Nitsche MA, Rolke R, Magerl W, Treede RD, Paulus W, Happe S (2010) Transcranial direct current stimulation of the motor cortex induces distinct changes in thermal and mechanical sensory percepts. *Clin Neurophysiol* 121 :2083-2089.

Baudewig J, Nitsche MA, Paulus W, Frahm J (2001) Regional modulation of BOLD MRI responses to human sensorimotor activation by transcranial direct current stimulation. *Magn Reson Med* 45:196-201.

Bikson M, Inoue M, Akiyama H, Deans JK, Fox JE, Miyakawa H, Jefferys JG (2004) Effects of uniform extracellular DC electric fields on excitability in rat hippocampal slices in vitro. *J Physiol* 557 :175-190.

Boggio PS, Castro LO, Savagim EA, Braite R, Cruz VC, Rocha RR, Rigonatti SP, Silva MT, Fregni F (2006) Enhancement of non-dominant hand motor function by anodal transcranial direct current stimulation. *Neurosci Lett* 404 :232-236.

Boggio PS, Rigonatti SP, Ribeiro RB, Myczkowski ML, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Fregni F (2008) A randomized, double-blind clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of major depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 11 :249-254.

Boggio PS, Zaghi S, Lopes M, Fregni F (2008b) Modulatory effects of anodal transcranial direct current stimulation on perception and pain thresholds in healthy volunteers. *Eur J Neurol* 15 :1121-1130.

Bolognini N, Vallar G, Casati C, Latif LA, El-Nazer R, Williams J, Banco E, Macea DD, Tesio L, Chessa C, Fregni F (2011) Neurophysiological and behavioral effects of tDCS combined with constraint-induced movement therapy in poststroke patients. *Neurorehabil Neural Repair* 25 :819-829.

Borckardt JJ, Bikson M, Frohman H, Reeves ST, Datta A, Bansal V, Madan A, Barth K, George MS (2012) A pilot study of the tolerability and effects of high-definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS) on pain perception. *PLoS One* 13 :112-120.

Brochier T, Boudreau MJ, Paré M, Smith AM (1999) The effects of muscimol inactivation of small regions of motor and somatosensory cortex on independent finger movements and force control in the precision grip. *Exp Brain Res* 128 :31-40.

Brunoni AR, Schestatsky P, Lotufo PA, Benseñor IM, Fregni F (2014) Comparison of blinding effectiveness between sham tDCS and placebo sertraline in a 6-week major depression randomized clinical trial. *Clin Neurophysiol* 125 :298-305.

Caparelli-Daquer EM, Zimmermann TJ, Mooshagian E, Parra LC, Rice JK, Datta A, Bikson M, Wassermann EM (2012) A pilot study on effects of 4×1 high-definition tDCS on motor cortex excitability. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2012 :735-738.

Chapman CE, Bushnell MC, Miron D, Duncan GH, Lund JP (1987) Sensory perception during movement in man. *Exp Brain Res* 68 :516-524.

Cheeran B, Talelli P, Mori F, Koch G, Suppa A, Edwards M, Houlden H, Bhatia K, Greenwood R, Rothwell JC (2008) A common polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF) modulates human cortical plasticity and the response to rTMS. *J Physiol* 586 :5717-5725.

Cohen LG, Bandinelli S, Sato S, Kufta C, Hallett M (1991) Attenuation in detection of somatosensory stimuli by transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 81 :366-376.

Coquery JM (1971) Changes in somesthetic evoked potentials during movement. *Brain Res* 31 :375.

Dannenbaum RM, Dykes RW (1988) Sensory loss in the hand after sensory stroke: therapeutic rationale. *Arch Phys Med Rehabil* 69:833-839.

de Lafuente V and Romo R (2005) Neuronal correlates of subjective sensory experience. *Nat Neurosci* 8 :1698-1703.

Dieckhöfer A, Waberski TD, Nitsche M, Paulus W, Buchner H, Gobbelé R (2006) Transcranial direct current stimulation applied over the somatosensory cortex - differential effect on low and high frequency SEPs. *Clin Neurophysiol* 117 :2221-2227.

Dmochowski JP, Datta A, Bikson M, Su Y, Parra LC (2011) Optimized multi-electrode stimulation increases focality and intensity at target. *J Neural Eng* 8 : 046011.

Ferdjallah M, Bostick FX Jr, Barr RE (1996) Potential and current density distributions of cranial electrotherapy stimulation (CES) in a four-concentric-spheres model. *IEEE Trans Biomed Eng* 43 :939-943.

Fregni F, Boggio PS, Lima MC, Ferreira MJ, Wagner T, Rigonatti SP, Castro AW, Souza DR, Riberto M, Freedman SD, Nitsche MA, Pascual-Leone A (2006b) A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. *Pain* 122 :197-209.

Fregni F, Boggio PS, Mansur CG, Wagner T, Ferreira MJ, Lima MC, Rigonatti SP, Marcolin MA, Freedman SD, Nitsche MA, Pascual-Leone A (2005) Transcranial direct current stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Neuroreport* 16 :1551-1555.

Fregni F, Gimenes R, Valle AC, Ferreira MJL, Rocha RR, Natalle L, Bravo R, Rigonatti SP, Freedman SD, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Boggio PS (2006) A Randomized, Sham-Controlled, Proof of Principle Study of Transcranial Direct Current Stimulation for the Treatment of Pain in Fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism* 54 : 3988-3998.

Fritsch B, Reis J, Martinowich K, Schambra HM, Ji Y, Cohen LG, Lu B (2010) Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: Potential implications for motor learning. *Neuron* 66 :198-204.

Fujimoto S, Yamaguchi T, Otaka Y, Kondo K, Tanaka S (2014) Dual-hemisphere transcranial direct current stimulation improves performance in a tactile spatial discrimination task. *Clin Neurophysiol* 125 :1669-1674.

Furubayashi T, Terao Y, Arai N, Okabe S, Mochizuki H, Hanajima R, Hamada M, Yugeta A, Inomata-Terada S, Ugawa Y (2008) Short and long duration transcranial direct current stimulation (tDCS) over the human hand motor area. *Exp Brain Res* 185 :279-286.

Gandiga PC, Hummel FC, Cohen LG (2006) Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clin Neurophysiol* 117 :845-850.

García-Larrea L, Peyron R, Mertens P, Gregoire MC, Lavenne F, Le Bars D, Convers P, Mauguière F, Sindou M, Laurent B (1999) Electrical stimulation of motor cortex for pain control: a combined PET-scan and electrophysiological study. *Pain* 83 :259-273.

Green DM and Swets JA (1966) Signal detection theory and psychophysics. Huntington, NY: Krieger Publishing.

Grundmann L, Rolke R, Nitsche MA, Pavlakovic G, Happe S, Treede RD, Paulus W, Bachmann CG (2011) Effects of transcranial direct current stimulation of the primary sensory cortex on somatosensory perception. *Brain Stimul* 4 :253-260.

Hayes KJ (1950) The current path in electric convulsion shock. *Arch Neurol Psychiatry* 63 :102-109.

Hernández A, Zainos A, Romo R. (2002) Temporal evolution of a decision-making process in medial premotor cortex. *Neuron* 33 :959–972.

Hesse S, Waldner A, Mehrholz J, Tomelleri C, Pohl M, Werner C (2011) Combined transcranial direct current stimulation and robot-assisted arm training in subacute stroke patients: an exploratory, randomized multicenter trial. *Neurorehabil Neural Repair* 25 :838-846.

Hikosaka O, Tanaka M, Sakamoto M, Iwamura Y (1985) Deficits in manipulative behaviors induced by local injections of muscimol in the first somatosensory cortex of the conscious monkey. *Brain Res* 325 :375-380.

Jeffery DT, Norton JA, Roy FD, Gorassini MA (2007) Effects of transcranial direct current stimulation on the excitability of the leg motor cortex. *Exp Brain Res* 182 :281-287.

Jiang W, Lamarre Y, Chapman CE (1990) Modulation of cutaneous cortical evoked potentials during isometric and isotonic contractions in the monkey. *Brain Res* 536 :69-78.

Jürgens TP, Schulte A, Klein T, May A (2012) Transcranial direct current stimulation does neither modulate results of a quantitative sensory testing protocol nor ratings of suprathreshold heat stimuli in healthy volunteers. *Eur J Pain* 16 :1251-1263.

Johnson KO (1974) Reconstruction of population response to a vibratory stimulus in quickly adapting mechanoreceptive afferent fiber population innervating glabrous skin of the monkey. *J Neurophysiol* 37:48-72.

Kabakov AY, Muller PA, Pascual-Leone A, Jensen FE, Rotenberg A (2012) Contribution of axonal orientation to pathway-dependent modulation of excitatory transmission by direct current stimulation in isolated rat hippocampus. *J Neurophysiol* 107 :1881-1889.

Khedr EM, Shawky OA, El-Hammady DH, Rothwell JC, Darwish ES, Mostafa OM, Tohamy AM (2013) Effect of anodal versus cathodal transcranial direct current stimulation on stroke rehabilitation: a pilot randomized controlled trial. *Neurorehabil Neural Repair* 27 :592-601.

Kim DY, Lim JY, Kang EK, You DS, Oh MK, Oh BM, Paik NJ (2010) Effect of transcranial direct current stimulation on motor recovery in patients with subacute stroke. *Am J Phys Med Rehabil* 89 :879-886.

Kuo HI, Bikson M, Datta A, Minhas P, Paulus W, Kuo MF, Nitsche MA (2013) Comparing cortical plasticity induced by conventional and high-definition 4×1 ring tDCS: a neurophysiological study. *Brain Stimul* 6 :644-648.

Lang N, Siebner HR, Ward NS, Lee L, Nitsche MA, Paulus W, Rothwell JC, Lemon RN, Frackowiak RS (2005) How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in the human brain? *Eur J Neurosci* 22 :495-504.

Liebetanz D, Nitsche MA, Tergau F, Paulus W (2002) Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain* 125 :2238-2247.

Lindenberg R, Renga V, Zhu LL, Nair D, Schlaug G (2010) Bihemispheric brain stimulation facilitates motor recovery in chronic stroke patients. *Neurology* 14 :2176-2184.

Lu, B (2003) Pro-region of neurotrophins: role in synaptic modulation. *Neuron* 39, 735–738.

Luedtke K, May A, Jürgens TP (2012) No effect of a single session of transcranial direct current stimulation on experimentally induced pain in patients with chronic low back pain-an exploratory study. *PLoS One* 7 :48857.

Madhavan S, Weber KA, Stinear JW (2011) Non-invasive brain stimulation enhances fine motor control of the hemiparetic ankle: implications for rehabilitation. *Exp Brain Res* 209 :9-17.

Matsunaga K, Nitsche MA, Tsuji S, Rothwell JC (2004) Effect of transcranial DC sensorimotor cortex stimulation on somatosensory evoked potentials in humans. *Clin Neurophysiol* 115 :456-460.

Mendonca ME, Santana MB, Baptista AF, Datta A, Bikson M, Fregni F, Araujo CP (2011) Transcranial DC stimulation in fibromyalgia: optimized cortical target supported by high-resolution computational models. *J Pain* 12 :610-617.

Minhas P, Bansal V, Patel J, Ho JS, Diaz J, Datta A, Bikson M (2010) Electrodes for high-definition transcutaneous DC stimulation for applications in drug delivery and electrotherapy, including tDCS. *J Neurosci Methods* 190 :188-197.

Miranda PC, Lomarev M, Hallett M (2006) Modeling the current distribution during transcranial direct current stimulation. *Clin Neurophysiol* 117 :1623-1629.

Monte-Silva K, Kuo MF, Hessenthaler S, Fresnoza S, Liebetanz D, Paulus W, Nitsche MA (2013) Induction of late LTP-like plasticity in the human motor cortex by repeated non-invasive brain stimulation. *Brain Stimul* 6 :424-432.

Mori F, Codecà C, Kusayanagi H, Monteleone F, Buttari F, Fiore S, Bernardi G, Koch G, Centonze D (2010) Effects of anodal transcranial direct current stimulation on chronic neuropathic pain in patients with multiple sclerosis. *J Pain* 11 :436-442.

Morley JW, Vickery RM, Stuart M, Turman AB (2007) Suppression of vibrotactile discrimination by transcranial magnetic stimulation of primary somatosensory cortex. *Eur J Neurosci* 26 :1007-1010.

Mountcastle VB, Steinmetz MA, Romo R (1990) Frequency discrimination in the sense of flutter: psychophysical measurements correlated with postcentral events in behaving monkeys. *J Neurosci* 10 :3032-3044.

Mountcastle VB, Talbot WH, Sakata H, Hyvärinen J (1969) Cortical neuronal mechanisms in flutter-vibration studied in unanesthetized monkeys. Neuronal periodicity and frequency discrimination. *J Neurophysiol* 32 :452-484.

Mylius V, Borckardt JJ, Lefaucheur JP (2012) Noninvasive cortical modulation of experimental pain. *Pain* 153 :1350-1363.

Nitsche MA, Cohen LG, Wassermann EM, Priori A, Lang N, Antal A, Paulus W, Hummel F, Boggio PS, Fregni F, Pascual-Leone A (2008) Transcranial direct current stimulation : State of the art 2008. *Brain Stimul* 1:206-223.

Nitsche MA, Liebetanz D, Lang N, Antal A, Tergau F, Paulus W (2003b) Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans. *Clinical Neurophysiology* 114 : 2220–2222.

Nitsche MA, Fricke K, Henschke U, Schlitterlau A, Liebetanz D, Lang N, Henning S, Tergau F, Paulus W (2003c) Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *J Physiol* 553 :293-301.

Nitsche MA, Kuo MF, Karrasch R, Wächter B, Liebetanz D, Paulus W (2009) Serotonin affects transcranial direct current-induced neuroplasticity in humans. *Biol Psychiatry* 66 : 503-508.

Nitsche MA, Lampe C, Antal A, Liebetanz D, Lang N, Tergau F, Paulus W (2006) Dopaminergic modulation of long-lasting direct current-induced cortical excitability changes in the human motorcortex. *Eur J Neurosci* 23 :1651-1657.

Nitsche MA, Paulus W (2000) Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol* 527 :633-639.

Nitsche MA and Paulus W (2001) Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurol* 57 :1899-1901.

Nitsche MA, Schauenburg A, Lang N, Liebetanz D, Exner C, Paulus W, Tergau F (2003) Facilitation of implicit motor learning by weak transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex in the human. *J Cogn Neurosci* 15 :619-626.

O'Connell NE, Wand BM, Marston L, Spencer S, Desouza LH (2014) Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 11 :4.

Peyron R, Garcia-Larrea L, Deiber MP, Cinotti L, Convers P, Sindou M, Mauguière F, Laurent B (1995) Electrical stimulation of precentral cortical area in the treatment of central pain : electrophysiological and PET study. *Pain* 62 :275-286.

Pleger B, Blankenburg F, Bestmann S, Ruff CC, Wiech K, Stephan KE, Friston KJ, Dolan RJ (2006) Repetitive transcranial magnetic stimulation-induced changes in sensorimotor coupling parallel improvements of somatosensation in humans. *J Neurosci* 26 :1945-1952.

Poreisz C, Boros K, Antal A, Paulus W (2007) Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Res Bull* 72 :208-214.

Priori A, Berardelli A, Rona S, Accornero N, Manfredi M (1998) Polarization of the human motor cortex through the scalp. *NeuroReport* 9 :2257-2260.

Ragert P, Dinse HR, Pleger B, Wilimzig C, Frombach E, Schwenkreis P, Tegenthoff M (2003) Combination of 5Hz repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and tactile coactivation boots tactile discrimination in humans. *Neurosci Lett* 348 :105-108.

Ragert P, Vandermeeren Y, Camus M, Cohen LG (2008) Improvement of spatial tactile acuity by transcranial direct current stimulation. *Clin Neurophysiol* 119 :805-811.

Rahman A, Reato D, Arlotti M, Gasca F, Datta A, Parra LC, Bikson M (2013) Cellular effects of acute direct current stimulation: somatic and synaptic terminal effects. *J Physiol* 591 :2563-2578.

Ranieri F, Podda MV, Riccardi E, Frisullo G, Dileone M, Profice P, Pilato F, Di Lazzaro V, Grassi C (2012) Modulation of LTP at rat hippocampal CA3-CA1 synapses by direct current stimulation. *J Neurophysiol* 107 :1868-1880.

Reidler JS, Mendonca ME, Santana MB, Wang X, Lenkinski R, Motta AF, Marchand S, Latif L, Fregni F (2012) Effects of motor cortex modulation and descending inhibitory systems on pain thresholds in healthy subjects. *J Pain* 13 :450-458.

Reis J and Fritsch B (2011) Modulation of motor performance and motor learning by transcranial direct current stimulation. *Curr Opin Neurol* 24 :590-596.

Reis J, Schambra HM, Cohen LG, Buch ER, Fritsch B, Zarahn E, Celnik PA, Krakauer JW (2009) Noninvasive cortical stimulation enhances motor skill acquisition over multiple days through an effect on consolidation. *Proc Natl Acad Sci USA* 106 :1590-1595.

Riberto M, Marcon Alfieri F, Monteiro de Benedetto Pacheco K, Dini Leite V, Nemoto Kaihami H, Fregni F, Rizzo Battistella L. (2011) Efficacy of transcranial direct current stimulation coupled with a multidisciplinary rehabilitation program for the treatment of fibromyalgia. *Open Rheumatol J* 5 :45-50.

Rogalewski A, Breitenstein C, Nitsche MA, Paulus W, Knecht S (2004) Transcranial direct current stimulation disrupt tactile perception. *Eur J Neurosci* 20 :313-316.

Roizenblatt S, Fregni F, Gimenez R, Wetzel T, Rigonatti SP, Tufik S, Boggio PS, Valle AC (2007) Site-specific effects of transcranial direct current stimulation on sleep and pain in fibromyalgia: a randomized, sham-controlled study. *Pain Pract* 7 :297-306.

Romo R and de Lafuente V (2013) Conversion of sensory signals into perceptual decisions. *Prog Neurobiol* 103 : 41-75.

Rossi C, Sallustio F, Legge SD, Stanzione P, Koch G (2013) Transcranial direct current stimulation of the affected hemisphere does not accelerate recovery of acute stroke patients. *Eur J Neurol* 20 :202-204.

Rush S, and Driscoll AD (1968) Current distribution in the brain from surface electrodes. *Anesth Analg* 47 :717-723.

Seyal M, Masuoka LK, Browne JK (1992) Suppression of cutaneous perception by magnetic pulse stimulation of the human brain. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 85 :397-401.

Shiozawa P, Fregni F, Benseñor IM, Lotufo PA, Berlim MT, Daskalakis JZ, Cordeiro Q, Brunoni AR (2014) Transcranial direct current stimulation for major depression: an updated systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 17 :1443-1452.

Soler MD, Kumru H, Pelayo R, Vidal J, Tormos JM, Fregni F, Navarro X, Pascual-Leone A (2010) Effectiveness of transcranial direct current stimulation and visual illusion on neuropathic pain in spinal cord injury. *Brain* 133 :2565-2577.

Song S, Sandrini M, Cohen LG (2011) Modifying somatosensory processing with non-invasive brain stimulation. *Restor Neurol Neurosci* 29 :427-437.

Talbot WH, Darian-Smith I, Kornhuber HH, Mountcastle VB (1968) The sense of flutter-vibration: comparison of the human capacity with response patterns of mechanoreceptive afferents from the monkey hand. *J Neurophysiol* 31 :301-334.

Tanaka S, Takeda K, Otaka Y, Kita K, Osu R, Honda M, Sadato N, Hanakawa T, Watanabe K (2011) Single session of transcranial direct current stimulation transiently increases knee extensor force in patients with hemiparetic stroke. *Neurorehabil Neural Repair* 25 :565-569.

Terney D, Bergmann I, Poreisz C, Chaieb L, Boros K, Nitsche MA, Paulus W, Antal A (2008) Pergolide increases the efficacy of cathodal direct current stimulation to reduce the amplitude of laser-evoked potentials in humans. *J Pain Symptom Manage* 36 :79-91.

Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, Hirayama T, Koyama S (1991) Chronic motor cortex stimulation for the treatment of central pain. *Acta Neurochir Suppl* 52:137-139.

Valle A, Roizenblatt S, Botte S, Zaghi S, Riberto M, Tufik S, Boggio PS, Fregni F (2009) Efficacy of anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) for the treatment of fibromyalgia : results of a randomized, sham-controlled longitudinal clinical trial. *J Pain Manag* 2 :353-361.

Vines BW, Nair DG, Schlaug G (2006) Contralateral and ipsilateral motor effects after transcranial direct current stimulation. *Neuroreport* 17 :671-674.

Vinik AI, Suwanwalaikorn S, Stansberry KB, Holland MT, McNitt PM, Colen LE (1995) Quantitative measurement of cutaneous perception in diabetic neuropathy. *Muscle Nerve* 18 :574-584.

Wetherill GB and Levitt H (1965) Sequential estimation of points on a psychometric function. *Br J Math Stat Psychol* 18 :1-10.

Wiethoff S, Hamada M, Rothwell JC (2014) Variability in response to transcranial direct current stimulation of the motor cortex. *Brain Stimul* 7 :468-475.