

# Zastosowanie przezczaszkowej stymulacji prądem stałym w układzie wzrokowym

*Application of transcranial direct current stimulation in the visual system*

**Jagna Sobierajewicz, Monika Czaińska**

Pracownia Fizyki Widzenia i Optometrii, Wydział Fizyki, Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu

Kierownik Pracowni: prof. dr hab. Ryszard Naskręcki



## NAJWAŻNIEJSZE

Wykorzystanie przezczaszkowej stymulacji prądem stałym umożliwia poprawę funkcji wzrokowych, np. w ambliopii (poprawia jakość widzenia, widzenia głębi, wrażliwość na kontrast) i w hemianopsji.

## HIGHLIGHTS

Studies have shown the effectiveness of transcranial direct current stimulation in amblyopia (improving the quality of vision, depth perception, contrast sensitivity) and in hemianopia.

## STRESZCZENIE

System wzrokowy może ulegać zmianom neuroplastycznym – zarówno indukowanym, jak i spontanicznym. Przechaszkowa stymulacja prądem stałym jest metodą umożliwiającą bezpośrednią modulację pobudliwości kory mózgowej u ludzi oraz zwierząt. Badania wykazały skuteczność tej metody w modulacji pobudliwości korowej w obrębie kory potylicznej mózgu. Wykorzystanie przezczaszkowej stymulacji prądem stałym umożliwia poprawę funkcji wzrokowych, np. jakości widzenia w niedowidzeniu czy widzenia stereoskopowego. Celem artykułu jest scharakteryzowanie tej metody jako narzędzia w terapii wspomagającej układ wzrokowy oraz wskazanie jej zastosowań w terapii widzenia.

**Słowa kluczowe:** przezczaszkowa stymulacja prądem stałym (tDCS), kora wzrokowa, rehabilitacja wzrokowa

## ABSTRACT

The visual system may undergo both induced and spontaneous neuroplastic changes. Transcranial direct current stimulation is a method that allows direct modulation of the excitability of the cerebral cortex in humans and animals. Results from studies demonstrated beneficial effects of the method in the modulation of the excitability of occipital cortex of the brain. The use of transcranial stimulation enables improvement of visual functions, including enhanced quality of vision in amblyopia and stereoscopic vision. This article aims to characterize the method as adjunctive therapy, indicating its application in the treatment of the visual system.

**Key words:** transcranial direct current stimulation (tDCS), visual cortex, visual rehabilitation

## WSTĘP

Przecczaszkowa stymulacja elektryczna to rodzaj neurostymulacji wykorzystującej prąd, który dostarczany jest do wybranych obszarów mózgu za pomocą elektrod umieszczonych na powierzchni głowy. Największym zainteresowaniem wśród specjalistów, którzy zajmują się rehabilitacją osób po uszkodzeniach mózgu (np. lekarzy, fizjoterapeutów czy psychologów), cieszy się przecczaszkowa stymulacja prądem stałym (tDCS, *transcranial direct current stimulation*). To metoda wykorzystywana przede wszystkim podczas rehabilitacji osób po udarze lub uszkodzeniach mózgu, z chorobą Alzheimera, depresją, ze schizofrenią, z chronicznymi bólami, objawami demencji czy ze stwierdzeniem rozsianym. Co więcej, metoda ta jest coraz częściej stosowana również u osób zdrowych w celu poprawy pamięci i koncentracji. tDCS cieszy się coraz większą popularnością, ponieważ jest metodą nieinwazyjną, bezbolesną i dobrze tolerowaną przez osoby stymulowane – zarówno dorosłe, jak i dzieci [1, 2].

## NEUROPLASTYCZNOŚĆ UKŁADU WZROKOWEGO

Zadaniem układu wzrokowego jest określenie położenia ruchomych i nieruchomych obiektów w przestrzeni względem siatkówki oka i względem ciała oraz określenie ich koloru, wielkości, kształtu itp. Końcowa interpretacja obrazu powstaje dzięki złożonej kaskadzie przetwarzania informacji na różnych poziomach – zaczynając od procesów zmiany energii świetlnej w zmiany przepuszczalności błon komórkowych (złożony mechanizm procesu widzenia), przez procesy przetwarzania sygnału na drodze wzrokowej, a kończąc na wyższych poziomach układu nerwowego, obejmujących pierwszo- i drugorzędową kory wzrokową oraz pola wzrokowe wyższego rzędu. Intensywne badania nad układem wzrokowym prowadzone w ostatnich latach wykazały, że w proces widzenia zaangażowanych jest ponad 12 obszarów mózgu [3, 4], spośród których każdy ma odrębne właściwości anatomiczne i/lub funkcjonalne. Dodatkowo, różne obszary wzrokowe mózgu połączone są ze sobą w sposób hierarchiczny. W pierwszej kolejności dokonywana jest prosta analiza informacji wzrokowych, a następnie dochodzi do bardziej złożonych reakcji na poziomie wyższych ośrodków korowych. Na dalszych etapach przetwarzania informacji wzrokowej zwiększają się neuronalne pola recepcyjne, a współpraca wielu ośrodków mózgu tworzy bardzo złożony układ.

Układ wzrokowy, jako jeden z najbardziej skomplikowanych systemów w ludzkim organizmie, ma zdolność poddawania się zarówno wywołanym, jak i spontanicznym zmianom neuroplastycznym mózgu. Większość informacji dotyczących organizacji funkcjonalnej układu wzrokowego pochodzi z badań przeprowadzanych na zwierzętach bądź z obserwacji korelacji uszkodzeń określonych ośrodków

anatomicznych mózgu (w efekcie chorób lub wypadków) w relacji z ich wzrokowymi deficytami.

## BADANIA NAD ELEKTRYCZNĄ STYMULACJĄ UKŁADU WZROKOWEGO

Koncepcja stymulacji kory wzrokowej w celach terapeutycznych nie jest nowa. Wcześniejsze badania dążyły do stymulacji nerwu optycznego lub kory wzrokowej (mniej lub bardziej inwazyjnymi metodami) w celu poprawy utraconych funkcji wzrokowych (m.in. pola widzenia). Już w 1755 r. Charles Le Roy odkrył zjawisko subiektywnego poczucia światła w odpowiedzi na stymulacje obszarów potylicznych kory mózgowej, opisywane dalej w literaturze jako fosfeny (*phosphenes*).

Inne badania [5] pokazały, że lokalizacja fosfenów w przestrzeni zależy od tego, który obszar kory wzrokowej jest stymulowany. Pierwsze badania kliniczne z wykorzystaniem elektrycznej stymulacji obszarów kory wzrokowej przeprowadzono wśród pacjentów w trakcie operacji neurologicznych [6, 7]. Podczas stymulacji części potylicznej mózgu wywoływane były fosfeny, których położenie, kolor i kształt zależały od położenia elektrod.

W 1968 r. Brindley i Lewin [8] szczegółowo opisali cechy wywołanych doznań wzrokowych podczas stymulacji kory potylicznej osoby niewidomej, u której uprzednio wszczepiono elektrody stymulujące. Badania te okazały się jednak ryzykowne dla zdrowia i życia pacjentów. Ok. 20 lat później podjęto próby nieinwazyjnej przecczaszkowej stymulacji prądem (TES, *transcranial electrical stimulation*), mającej na celu wywołanie zmian pobudliwości kory mózgowej dzięki elektrodom umieszczonym na głowie badanego [9]. Zastosowano większe napięcie elektryczne i krótszy czas stymulacji niż we wcześniejszych metodach inwazyjnych.

W ostatnich latach prowadzono wiele badań dotyczących różnych technik mających na celu generowanie zmian funkcji kory wzrokowej – głównie poprzez modulowanie aktywności i pobudliwości spontanicznej mózgu, które mogą trwać przez wiele godzin po zakończeniu stymulacji, a zatem mogą indukować neuroplastyczne zmiany w funkcjonowaniu kory mózgowej.

Badania dotyczące neuroplastyczności mózgu najczęściej wykorzystują przecczaszkowe stymulacje elektryczne. Poza stymulacją prądem stałym można wyróżnić stymulację prądem zmiennym (tACS, *transcranial alternating-current stimulation*) i stymulację prądem losowym (tRNS, *transcranial random noise stimulation*).

## METODA TDCS

tDCS to technika mająca na celu wywołanie neuromodulacji w spontanicznej aktywności mózgu. Podczas stymulacji wykorzystywany jest słaby prąd o natężeniu kilku mA (naj-

częściej 1 lub 2 mA) aplikowany za pomocą 2 elektrod powierzchniowych (anody – elektrody aktywnej oraz katody – elektrody referencyjnej) umieszczanych na głowie osoby poddawanej stymulacji. Prąd płynie od elektrody naładowanej ujemnie (anody) w kierunku elektrody dodatniej (katody), tworząc obwód zamknięty. Stymulacja metodą tDCS prowadzi do zwiększenia lub zmniejszenia pobudliwości stymulowanych obszarów mózgowych. Anoda pobudza stymulowane obszary mózgu, natomiast katoda je hamuje. Można zatem wyróżnić 2 rodzaje stymulacji:

- stymulację anodalną (A-tDCS), w której anoda umieszczona jest nad stymulowanym obszarem, a katoda staje się elektrodą odniesienia
- stymulację katodalną (C-tDCS), w której katoda znajduje się nad stymulowanym obszarem mózgu, a anoda jest elektrodą odniesienia.

Dodatkowo stosuje się również stymulację pozorowaną (*sham stimulation*) – jako efekt placebo – w której badany przez chwilę ma wrażenie rzeczywistej symulacji.

Efekt stosowania metody tDCS zależy od następujących czynników:

- czasu stymulacji – zakłada się, że dłuższa stymulacja może skutkować dłuższym okresem utrzymywania się skutków stymulacji po jej zakończeniu
- gęstości prądu – ilorazu natężenia prądu elektrycznego przez powierzchnię przekroju poprzecznego elektrody; większa gęstość prądu może skutkować silniejszym efektem stymulacji
- lokalizacji elektrod – stymulacja anodalna generuje pobudzenie powierzchniowych neuronów kory mózgowej, natomiast stymulacja katodalna – ich hamowanie. Jednakże pobudzenie lub hamowanie neuronów zlokalizowanych w bruzdach mózgu (mających inną orientację oraz znajdujących się głębiej) ma charakter odwrotny.

Zazwyczaj gęstość prądu podczas stymulacji waha się między  $0,03$  a  $0,08 \frac{mA}{cm^2}$ . Zmiany w spontanicznej aktywności neuronów dzięki tDCS są związane ze zjawiskiem plastyczności mózgu. Odnosi się ono do zmian w organizacji neuronalnej, które uwzględniają różne formy krótkotrwałych lub trwałych zmian behawioralnych. Obecnie wyzwaniem dla naukowców jest bardziej szczegółowe poznanie procesów leżących u podstaw neuroplastyczności i sposobu ich modulowania w celu osiągnięcia najlepszych wyników terapii. Zakłada się, że tDCS prowadzi do wzmocnienia połączeń synaptycznych poprzez mechanizmy komórkowe określane jako długotrwałe wzmocnienie synaptyczne (LTP, *long-term potentiation*) i długotrwała depresja synaptyczna (LTD, *long-term depression*), leżące u podstaw uczenia się [10]. W związku z tym przypuszcza się, że tDCS może poprawiać zdolność uczenia się poprzez wzrost połączeń synaptycznych, a tym samym poprawiać efekt terapii.

Jak wspomniano, efekty stymulacji zależą od kilku czynników: czasu stymulacji, natężenia prądu podczas stymulacji, wielkości elektrod oraz, oczywiście, ich lokalizacji. Są one również osobniczo zmienne ze względu na grubość czaszki, grubość skóry oraz objętość istoty szarej i białej. Należy podkreślić, że tylko ok. 50% mocy stymulacji przechodzi przez czaszkę. Na podstawie wielu badań można stwierdzić, iż anodalna stymulacja tDCS zwiększa efekt uczenia się, natomiast katodalna go zmniejsza. Innymi słowy, dodatnia stymulacja (anodalna) zwiększa poziom wzbudzenia/pobudliwości korowej, co jest związane z depolaryzacją neuronów, podczas gdy ujemna stymulacja (katodalna) zmniejsza poziom wzbudzenia korowego, co wiąże się z hiperpolaryzacją neuronów.

Aby określić, czy dany rodzaj stymulacji jest w istocie efektywny, w badaniach naukowych uwzględnia się również grupę kontrolną, która nie ma zakładanych elektrod podczas wykonywania danego zadania, oraz grupę, której zakłada się elektrody, jednak nie jest ona poddawana stymulacji (tzw. stymulacja pozorowana). Dopiero na podstawie porównania tych grup można wnioskować, czy dany rodzaj stymulacji (określony czas stymulacji, lokalizacja elektrod oraz natężenie prądu) jest skuteczny. Zakłada się również, że efekty uzyskane w grupie kontrolnej i w grupie placebo powinny być porównywalne. Należy podkreślić, że wyniki badań często nie są jednoznaczne, dlatego wciąż celem wielu z nich jest znalezienie optymalnych parametrów stymulacji pożądaných w danej dziedzinie medycyny.

### Wpływ metody tDCS na układ wzrokowy

Chociaż większość badań z wykorzystaniem tDCS koncentrowała się do tej pory głównie na stymulacji kory motorycznej, efektywność tej techniki nie ogranicza się tylko do tego obszaru mózgu. tDCS również pozwala uzyskać zmiany pobudliwości korowej w obrębie pierwszorzędowej kory wzrokowej (V1, *primary visual cortex*). Możliwość monitorowania tych zmian dają właśnie fosfeny – statyczne lub dynamiczne wrażenia wzrokowe, których źródłem jest układ nerwowy, a nie zewnętrzne źródło światła. Kształt, kolor oraz pozycja pojawienia się fosfenów uzależnione są od miejsca stymulacji kory potylicznej. Na podstawie wielu badań można stwierdzić, że anodalna stymulacja tDCS zwiększa pobudliwość kory potylicznej, natomiast stymulacja katodalna ją zmniejsza, co jest zgodne z badaniami innych obszarów korowych.

Różne badania [11–13] wykazały, że zastosowanie metody tDCS w obrębie kory potylicznej wpływa na zmianę funkcji wzrokowo-percepcyjnych, m.in. wrażliwości na kontrast czy percepcji ruchu. Istotne obniżenie wrażliwości na kontrast stwierdzono podczas stymulacji katodalnej metodą tDCS, a także zaraz po niej. Nie zaobserwowano natomiast istotnego wpływu stymulacji anodalnej na wrażliwość na kontrast [11].

Kolejne wyniki badań nie były już tak jednoznaczne [14], jednakże sugerują one, że parametry stymulacji oraz wykorzystywane bodźce wzrokowe mają bardzo istotny wpływ na efekt stymulacji. Wyniki te wskazują, że różne funkcje wzrokowe mogą być chwilowo modyfikowane przy użyciu metody tDCS, natomiast czas utrzymania się efektów w obszarach kory wzrokowej może być krótszy niż efektów stymulacji kory ruchowej, m.in. ze względu na różnice budowy neuronów, ich położenia, gęstości czy odległości komórek nerwowych od czaszki.

Co więcej, badania przeprowadzone na pacjentach, u których skuteczność działania metody tDCS oceniono za pomocą pomiaru wzrokowych potencjałów wywołanych (VEP, *visual evoked potential*), wykazały, że stymulacja katodalna zmniejsza amplitudę załamka N70, natomiast stymulacja anodalna wywołuje jej wzrost, przy czym czas utrzymywania się efektu stymulacji katodальной jest znacząco dłuższy. Dodatkowo stymulacja katodalna oddziałuje na zmianę załamka N100, zwiększając jego amplitudę. Wpływ stymulacji anodalnej na załamek N100 nie jest natomiast jednoznaczny. Co więcej, nie zauważono również istotnych różnic w czasie pojawienia się (latencji) poszczególnych komponentów VEP.

Kolejne badania, tym razem dotyczące progu wywoływania fosfenów [15, 16], wykazały, że katodalna stymulacja metodą tDCS istotnie go zwiększa (prawdopodobnie ze względu na zmniejszenie pobudliwości korowej), natomiast anodalna wywołuje efekt odwrotny.

Szesny-Kaiser i wsp. [17] badali wpływ stymulacji prądem stałym na wzrokowe uczenie się percepcyjne. Przez 4 kolejne dni pierwszorzędową korę wzrokową badanych poddawano stymulacji: anodalnej, katodальной oraz pozorowanej, co pozwoliło na porównanie wyników. Badacze założyli, że stymulacja anodalna poprawi uczenie się percepcyjne, natomiast katodalna nie będzie miała na nie większego wpływu. Badanych stymulowano przez 20 min i w tym czasie mieli oni realizować zadania wzrokowo-percepcyjne. Wykazano skuteczność stymulacji anodalnej w poprawie uczenia się percepcyjnego, podczas gdy stymulacja katodalna nie przyniosła żadnych znaczących efektów. Badania te wskazują, że stymulacja anodalna pierwszorzędowej kory wzrokowej skutkuje istotnymi zmianami w percepcyjnym uczeniu się wzrokowym oraz w pobudliwości pierwszorzędowej kory wzrokowej.

### Zastosowanie tDCS w terapii widzenia

Zaburzenia widzenia obuocznego natury niepatologicznej (np. heterotropia czy heteroforia) są często związane ze współtowarzyszącymi stanami adaptacyjnymi powstałymi na skutek przystosowania się dojrzewającego układu wzrokowego do występującego zaburzenia. Są to m.in.: niedowidzenie, tłumienie międzyoczne (supresja) czy anomalna korespondencja siatkówkowa. Niedowidzenie, zwane rów-

niez ambliopią, to powszechnie występujące zaburzenie o podłożu neuronalnym, wynikające z braku dostępu prawidłowych bodźców wzrokowych w okresie dojrzewania układu wzrokowego, które najczęściej powstaje w efekcie występowania różnowzroczności i/lub zeza, niewywołane bezpośrednio patologią oka ani drogi wzrokowej.

Ambliopia charakteryzuje się obniżoną jakością widzenia oka niedowidzącego mimo pełnej, właściwej korekcji wady refrakcji (jeśli ta występuje), a także tłumieniem informacji z oka niedowidzącego na poziomie kory wzrokowej [18, 19]. W konsekwencji u osób z ambliopią osłabione są zdolności obuocznego widzenia przestrzennego. Dodatkowo obniżone jest poczucie kontrastu, osłabiona percepcja ruchu, a także występują zaburzenia lokalizacji czy asymetria indukowanego oczopląsu optokinetycznego.

Konwencjonalne metody postępowania w przypadku niedowidzenia opierają się na zlikwidowaniu jego przyczyny (najczęściej poprzez odpowiednią korekcję wady refrakcji), a następnie deprivacji oka lepiej widzącego w celu odpowiedniej, regularnej stymulacji oka niedowidzącego. Jednakże, jak pokazują badania [20, 21], postępowanie to zazwyczaj nie jest w stanie w pełni usunąć silnej supresji międzyocznej. Co więcej, osoby z silnym tłumieniem międzyocznym mają mniejsze szanse na polepszenie funkcji oka niedowidzącego [22]. Warto również podkreślić, że terapia niedowidzenia opierająca się na metodach obturacji lub penalizacji oka lepiej widzącego u osób dorosłych jest często nieefektywna ze względu na już dojrzały u nich układ wzrokowy [23].

Wcześniejsze badania przeprowadzane na zwierzętach wykazały, że redukcja hamowania korowego umożliwiła poprawę jakości widzenia wśród dorosłych osobników z ambliopią [24–28]. Tym samym opracowane metody redukcji mechanizmów tłumienia międzyocznego opierają się głównie na prezentacji bodźców o odpowiednim kontraście w warunkach widzenia dwuocznego [29, 30].

Efektywność stymulacji stałoprądowej w terapii niedowidzenia u osób dorosłych poprzez zastosowanie gier video w warunkach widzenia dwuocznego zbadali również Spiegel i wsp. [31]. W badaniu tym skupiono się na pomiarze obuocznych oraz jednoocznych funkcji wzrokowych. Wyniki pokazały, że połączenie terapii widzenia ze stymulacją anodalną znacząco zwiększyło zdolności widzenia stereoskopowego w porównaniu z terapią bez stymulacji. Ten eksperyment po raz pierwszy pokazał, że anodalna stymulacja ma wpływ na poprawę jakości widzenia głębi. Co więcej, badanie to potwierdziło założenie, że kora wzrokowa osób dorosłych jest plastyczna, tzn. istnieje możliwość reorganizacji funkcjonalnej mózgu na tym obszarze.

Ding i wsp. [32] również przeprowadzili badania na grupie dorosłych z ambliopią oraz na grupie kontrolnej. Ich celem była weryfikacja założenia, że stymulacja prądem stałym wpływa na aktywność kory wzrokowej oraz na wrażliwość



na kontrast. Wyniki badania wskazują, że stymulacja anodalna może chwilowo zwiększyć wrażliwość na kontrast u dorosłych z niedowidzeniem, co jest zgodne z wynikami poprzednich badań.

Dodatkowo, badania przeprowadzone na osobach z hemianopsją (prawostronną utratą pola widzenia powstałą w wyniku udaru niedokrwiennego mózgu) [33], u których oprócz standardowej terapii widzenia wprowadzono stymulację kory potylicznej metodą tDCS, wykazały dwukrotnie większą poprawę funkcji wzrokowych oraz pola widzenia niż w przypadku braku stymulacji tDCS.

## PODSUMOWANIE

Przezczaszkowa stymulacja prądem stałym prowadzi do neuromodulacji w spontanicznej aktywności mózgu. Przyszłe badania powinny być planowane z myślą o systematycznym poznawaniu możliwości modulowania pla-

styczności korowej w terapii układu wzrokowego z wykorzystaniem tDCS. Wyniki prowadzonych na całym świecie badań są bardzo obiecujące, ponieważ pokazują skuteczność tej metody w terapii funkcji wzrokowych. W Stanach Zjednoczonych tDCS już jest popularnym narzędziem terapeutycznym, a przyjmuje się, że wkrótce może stanowić jedną z najczęściej stosowanych i najbardziej skutecznych metod terapeutycznych neuromodulacji i neuroterapii zarówno u osób zdrowych, jak i u pacjentów z zaburzeniami widzenia.

## ADRES DO KORESPONDENCJI mgr Jagna Sobierajewicz

Pracownia Fizyki Widzenia i Optometrii,  
Wydział Fizyki, Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu  
61-614 Poznań, ul. Umultowska 85  
e-mail: jagnasobierajewicz@gmail.com

## Piśmiennictwo

1. Antal A, Polania R, Schmidt-Samoa C, et al. Transcranial direct current stimulation over the primary motor cortex during fMRI. *Neuroimage* 2011; 55: 590-596.
2. Stagg CJ, Nitsche MA. Physiological Basis of Transcranial Direct Current Stimulation. *Neuroscientist* 2011; 17: 37-53.
3. Felleman DJ, Van Essen DC. Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cereb Cortex* 1991; 1: 1-47.
4. Tootell RB, Dale AM, Sereno MI, Malach R. New images from human visual cortex. *Trends Neurosci* 1996; 19: 481-489.
5. Foerster O. Beitrage zur Pathophysiologie der Sehbahn und der Sehsphare. *J Psychol Neurol* 1929; 39: 435-463.
6. Penfield W, Boldrey E. Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain* 1937; 60: 389-443.
7. Penfield W, Rasmussen T. *The cerebral cortex of man*. 4<sup>th</sup> ed. Macmillan, New York 1950.
8. Brindley GS, Lewin WS. The visual sensations produced by electrical stimulation of the medial occipital cortex. *J Physiol* 1968; 194: 54-55P.
9. Merton PA, Morton HB. Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature* 1980; 285(5762): 227.
10. Cuyppers K, Leenus DJF, van den Berg FE, et al. Is Motor Learning Mediated by tDCS Intensity? *PLoS One* 2013; 8(6): e67344.
11. Antal A, Nitsche M, Paulus W. External modulation of visual perception. *Neuroreport* 2001; 12: 3553-3555.
12. Antal A, Nitsche M, Kincses T, et al. Facilitation of visuo-motor learning by transcranial direct current stimulation of the motor and extrastriate visual areas in humans. *Eur J Neurosci* 2004; 19(10): 2888-2892.
13. Antal A, Nitsche M, Kruse W, et al. Direct current stimulation over V5 enhances visuomotor coordination by improving motion perception in humans. *J Cogn Neurosci* 2004; 16: 521-527.
14. Kraft A, Roehmel J, Olma M, et al. Transcranial direct current stimulation affects visual perception measured by threshold perimetry. *Exp Brain Res* 2010; 207: 283-290.
15. Antal A, Kincses T, Nitsche M, Paulus W. Modulation of moving phosphene thresholds by transcranial direct current stimulation of V1 in human. *Neuropsychologia* 2003; 41: 1802-1807.
16. Antal A, Kincses Z, Nitsche M, Paulus W. Manipulation of phosphene thresholds by transcranial direct current stimulation in man. *Exp Brain Res* 2003; 150: 375-378.
17. Schesny-Kaiser M, Beckhaus K, Dinse HR, et al. Repetitive Transcranial Direct Current Stimulation Induced Excitability Changes of Primary Visual Cortex and Visual Learning Effects – A Pilot Study. *Front Behav Neurosci* 2016; 10: 116.
18. Holmes JM, Clarke MP. Amblyopia. *Lancet* 2006; 367: 1343-1351.

19. Sengpiel F, Jirrmann KU, Vorobyov V, Eysel UT. Strabismic suppression is mediated by inhibitory interactions in the primary visual cortex. *Cereb Cortex* 2006; 16: 1750-1758.
20. Hess RF, Mansouri B, Thompson B. Restoration of binocular vision of amblyopia. *Strabismus* 2011; 19: 110-118.
21. Birch EE. Amblyopia and binocular vision. *Prog Retin Eye Res* 2013; 33: 67-84.
22. Narasimhan S, Harrison E, Giaschi D. Quantitative measurement of interocular suppression in children with amblyopia. *Vision Res* 2012; 66: 1-10.
23. Epelbaum M, Milleret C, Buisseret P, Dufier J. The sensitive period for strabismic amblyopia in humans. *Ophthalmology* 1993; 100: 323-327.
24. Maya-Vetencourt JF, Baroncelli L, Viegi A, et al. IGF-1 restores visual cortex plasticity in adult life by reducing local GABA levels. *Neural Plas* 2012; 2012: 250421.
25. He HY, Hodos W, Quinlan EM. Visual deprivation reactivates rapid ocular dominance plasticity in adult visual cortex. *J Neurosci* 2006; 26: 2951-2955.
26. Harauzov A, Spolidoro M, Dicristo G, et al. Reducing intracortical inhibition in the adult visual cortex promotes ocular dominance plasticity. *J Neurosci* 2010; 30: 361-371.
27. Sale A, Maya-Vetencourt JF, Medini P. Environmental enrichment in adulthood promotes amblyopia recovery through a reduction of intracortical inhibition. *Nat Neurosci* 2007; 10: 679-681.
28. Sale A, Berardi N, Spolidoro M, et al. GABAergic inhibition in visual cortical plasticity. *FrontCell Neurosci* 2010; 4: 10.
29. Knox P, Simmers A, Gray L, Cleary M. An exploratory study: prolonged periods of binocular stimulation can provide an effective treatment for childhood amblyopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53: 817-824.
30. To L, Thompson B, Blum J, et al. A game platform for treatment of amblyopia. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* 2011; 19(3): 280-289.
31. Spiegel DP, Li J, Hess RF, et al. Transcranial Direct Current Stimulation Enhances Recovery of Stereopsis in Adults With Amblyopia. *Neurotherapeutics* 2013; 10: 831-839.
32. Ding Z, Li J, Spiegel DP, et al. The effect of transcranial direct current stimulation on contrast sensitivity and visual evoked potential amplitude in adults with amblyopia. *Sci Rep* 2016; 6: 19280.
33. Plow E, Obretenova S, Halko M, et al. Combining visual rehabilitative training and noninvasive brain stimulation to enhance visual function in patients with hemianopia: a comparative case study. *PM R* 2011; 3(9): 825-835.