

Marko Živanović

Jovana Bjekić

TRANSKRANIJALNA ELEKTRIČNA STIMULACIJA



U KOGNITIVNIM — NEURONAUKAMA

Institut za psihologiju
Beograd, 2023.

Marko Živanović

Jovana Bjekić

Transkranijalna električna stimulacija u kognitivnim neuronaukama

Institut za psihologiju
Beograd, 2023.

Impresum

Izdavač

Institut za psihologiju,
Filozofski fakultet, Univerzitet u Beogradu
Čika Ljubina 18-20, 11000 Beograd, Srbija
www.f.bg.ac.rs

Za izdavača

Dr Zora Krnjaić

Recenzenti

Dr Saša Filipović, naučni savetnik,
Institut za medicinska istraživanja, Univerzitet u Beogradu
Dr Goran Knežević, redovni profesor,
Odeljenje za psihologiju, Filozofski fakultet, Univerzitet u Beogradu
Dr Andrej Savić, viši naučni saradnik,
Elektrotehnički fakultet, Univerzitet u Beogradu

Lektura i korektura

Vesna Đorđević

Dizajn i ilustracije

Vanja Gavrić

Štampa

Institut za psihologiju,
Filozofski fakultet, Univerzitet u Beogradu
Čika Ljubina 18-20, 11000 Beograd, Srbija
Tiraž: 10

ISBN 978-86-6427-280-3

Beograd, 2023.

Preporučeno citiranje:

Živanović, M., & Bjekić, J. (2023). *Transkranijalna električna stimulacija u kognitivnim neuronaukama*. Beograd: Institut za psihologiju.

Sadržaj

Predgovor	1
Neinvazivna neuromodulacija i kognitivne neuronauke	5
Transkranijalna stimulacija i njena primena u kognitivnim neuronaukama.....	7
Neinvazivna neuromodulacija	7
Šta donose metode neinvazivne neuromodulacije psihološkim istraživanjima?.....	9
Zašto je transkranijalna električna stimulacija posebno interesantna?.....	11
Kratki istorijski osvrt: Kako je sve počelo i gde smo danas?	13
Primena transkranijalne električne stimulacije u terapiji i istraživanjima.....	17
Etički osvrt na primenu transkranijalne električne stimulacije	19
Transkranijalna električna stimulacija	23
Koje tehnike postoje i kako rade?.....	25
Transkranijalna stimulacija jednosmernom strujom (tDCS)	25
Transkranijalna stimulacija naizmeničnom strujom (tACS).....	35
Transkranijalna stimulacija oscilirajućom jednosmernom strujom (otDCS)	40
Druge tehnike transkranijalne električne stimulacije.....	42
Lažna stimulacija	44
Prednosti i ograničenja transkranijalne električne stimulacije u odnosu na druge metode neinvazivne neuromodulacije.....	49
Bezbednost i tolerabilnost transkranijalne električne stimulacije	53
Bezbedna primena transkranijalne električne stimulacije	53

Tolerabilnost transkranijalne električne stimulacije i mogući neželjeni efekti.....	56
---	----

Metodološki aspekti studija sa transkranijalnom električnom stimulacijom..... 65

Metodološke odluke i izazovi.....	67
Eksperimentalni dizajn istraživanja	67
Odabir tES tehnike i tipa stimulaciónog protokola.....	72
Materijali potrebni za izvođenje tES studija.....	74
Lokus stimulacije, pozicioniranje, broj i veličina elektroda	81
Intenzitet i trajanje stimulacije.....	96
Merenje bihejvioralnih efekata - kognitivni zadaci i druge mere	103
Analiza snage i veličina uzorka.....	113
Uspešnost maskiranja stimulaciónih protokola.....	116
Druge konfundirajuće varijable	121
Smernice za izveštavanje o rezultatima u tES studijama.....	123

Neuromodulacija kognitivnih funkcija 133

Izučavanje kognitivnih funkcija primenom transkranijalne električne stimulacije	135
Radna memorija i egzekutivne funkcije	137
Psihometrijski model egzekutivnih funkcija.....	138
Procena egzekutivnih funkcija.....	142
Neuralne osnove egzekutivnih funkcija	159
Neuromodulacija egzekutivnih funkcija.....	171
Pamćenje	197
Asocijativno pamćenje.....	199
Procena asocijativnog pamćenja	200
Neuralne osnove pamćenja	212
Neuromodulacija asocijativnog pamćenja	219
Kognitivne sposobnosti.....	229

Psihometrijski model kognitivnih sposobnosti	230
Procena kognitivnih sposobnosti	236
Neuralne osnove kognitivnih sposobnosti	256
Neuromodulacija kognitivnih sposobnosti	259

Pogled u budućnost 269

Otvorena pitanja, ograničenja i izazovi.....	271
Optimizacija tehnika transkranijalne električne stimulacije	272
Merenje efekata transkranijalne električne stimulacije	274
Razumevanje izvora varijabilnosti i prilagođavanje pristupa.....	276
Kordinisani naponi i velike studije	279

Prilog 285

Prilog	287
--------------	-----

Literatura..... 291

Literatura	293
O autorima	329

Predgovor

Mogućnost neinvazivne neuromodulacije moždane aktivnosti otvorila je potpuno novo polje istraživanja u kognitivnim neuronaukama. Sada po prvi put možemo na bezbedan i reverzibilan način uticati na moždanu aktivnost i registrovati efekte na različite psihičke funkcije. Svaki istraživač zainteresovan za razumevanje ljudske kognicije prepoznaće u ovome neverovatan saznajni potencijal - pored toga što možemo registrovati moždanu aktivnost dok obavljamo neki kognitivni zadatak, otvara se mogućnost da njome i manipuliramo.

Upravo navedena uzbudljiva ideja privukla je nas, a i mnoge psihologe, da uplovimo u oblast neinvazivne neuromodulacije. Čim smo počeli da istražujemo literaturu, shvatili smo da ulazimo u suštinski multidisciplinarnu oblast istraživanja, sa velikim brojem neodgonetnutih pitanja. Naime, da bismo razumeli način na koji uređaji za neinvazivnu neuromodulaciju rade, potrebna su znanja iz biofizike; da bismo razumeli kakve efekte ostvaruju na nervni sistem, neophodna su znanja iz neurofiziologije centralnog nervnog sistema; kako bismo donosili odluke o mestu stimulacije, neophodno je razumevanje neuroanatomije i funkcionalnih veza između različitih delova mozga; kako bismo na adekvatan način merili efekte na kognitivne funkcije, moramo se osloniti na znanja iz eksperimentalne psihologije i psihometrije.

Ova knjiga pisana je iz ugla psihologa istraživača koji su primarno zainteresovani za primenu metoda neinvazivne neuromodulacije u cilju boljeg razumevanja kognitivnih

procesa i funkcija kroz istraživanje njihovih neuralnih osnova. Većina knjiga koje obrađuju metode neinvazivne neuromodulacije pisane su iz perspektive inženjera usmerenih na razumevanje biofizike ovih metoda i dalji razvoj tehnoloških inovacija, što ih često čini veoma tehničkim i teškim za praćenje. Sa druge strane, postoje knjige i priručnici s fokusom na primeni metoda neinvazivne neuromodulacije u lečenju različitih neuroloških i psihijatrijskih oboljenja, koji detaljno obrađuju neurofiziološke aspekte i neurobiološke mehanizme delovanja. Ipak, takve studije su pisane kako bi upoznale lekare sa mogućnostima, potencijalima i dometima ovih tehnika u kliničkoj praksi, te po pravilu ne obuhvataju istraživačku perspektivu primene metoda neinvazivne neuromodulacije sa ciljem boljeg razumevanja kognitivnih funkcija. Ova knjiga namenjena je primarno psiholozima i drugim istraživačima zainteresovanim za kognitivne neuronauke, ali je za razliku od postojećih monografija i udžbenika (npr. *Uvod u kognitivne neuronauke*, Filipović-Đurđević i Zdravković, 2013) tematski fokusirana na metode i tehnike neinvazivne neuromodulacije i aspekte istraživanja relevantne za njihovu primenu.

S obzirom na to da ova knjiga pokriva relativno mladu i živu oblast istraživanja, kao i da se gotovo svakoga dana publikuje veći broj radova o mehanizmima i efektima neinvazivne neuromodulacije na kognitivne funkcije, postoji rizik da pojedine informacije iznete ovde budu dodatno podržane ili opovrgnute novim naučnim istraživanjima. Kako je knjiga primarno namenjena istraživačima, nije potrebno posebno naglašavati da se u njoj mogu naći osnovne informacije, koje je uvek dobro dalje istražiti pretragom najnovije literature. Kako bismo u tome pomogli onima kojima će ova knjiga služiti kao uvod u oblast, svuda u tekstu pored terminologije na srpskom jeziku biće dati termini koji se najčešće nalaze u naučnim člancima štampanim na engleskom jeziku.

Knjiga je podeljena u pet poglavlja: (1) Neinvazivna neuromodulacija i kognitivne neuronauke (J. Bjekić); (2) Transkranijalna električna stimulacija (J. Bjekić); (3)

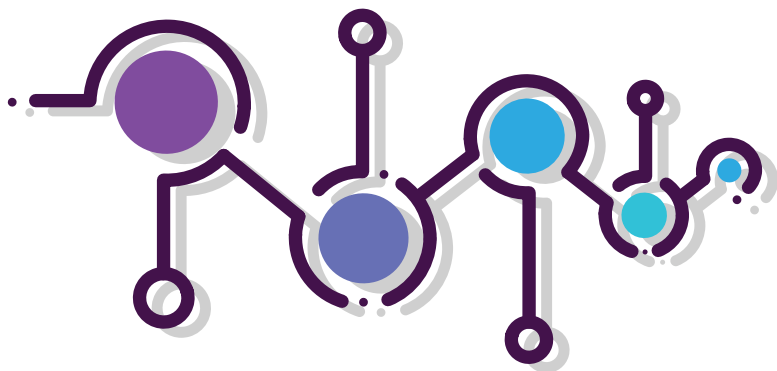
Metodološki aspekti studija sa transkranijalnom električnom stimulacijom (M. Živanović); (4) Neuromodulacija kognitivnih funkcija: Radna memorija i egzekutivne funkcije (M. Živanović), Pamćenje (J. Bjekić), Kognitivne sposobnosti (M. Živanović); (5) Pogled u budućnost (J. Bjekić).

Na stranicama koje slede prvo ćete pronaći temeljan uvod u neinvazivnu neuromodulaciju, uključujući osnovne pojmove i istorijski kontekst razvoja ovih tehnika. S obzirom na to da je oblast neinvazivne neuromodulacije veoma široka, u knjizi ćemo se usredsrediti na primenu metoda neinvazivne neuromodulacije koje koriste slabo električno polje, jer su upravo one najčešće primenjivane u eksperimentalnim istraživanjima kognitivnih funkcija. Govorićemo o različitim tehnikama kao što su transkranijalna stimulacija jednosmernom i transkranijalna stimulacija naizmeničnom strujom, njihovim mehanizmima delovanja i načinima primene. Pomenute tehnike posebno su zanimljive psiholozima i istraživačima kognicije zato što su relativno dostupne i jednostavne za upotrebu i ne zahtevaju specifične prostorne i tehničke uslove. Ipak, primena ovih tehnika predstavlja pravi metodološki izazov, te će značajan deo ove knjige biti posvećen upravo dilemama vezanim za sam dizajn istraživanja i metodološkim odlukama koje je neophodno informisano doneti. Iako je interesovanje za kliničku primenu metoda neinvazivne neuromodulacije sve veće, posebno u neurologiji, psihijatriji i rehabilitaciji, ovde će fokus biti na bazičnim neurokognitivnim istraživanjima. To znači da ćemo se usmeriti na mogućnost neuromodulacije kognitivnih funkcija kod zdravih osoba, te razumevanje neuralnih osnova i bazičnih mehanizama nepatološkog kognitivnog funkcionisanja. Tako će pregled dosadašnjih istraživanja biti organizovan po poglavljima koja obrađuju nalaze o radnoj memoriji i egzekutivnim funkcijama, pamćenju i višim kognitivnim sposobnostima. U svakom od poglavlja biće prvo prikazan teorijski okvir u kom se ove funkcije posmatraju u psihologiji, zatim način na koji ih merimo, uključujući najčešće korišćene operacionalizacije koje se sreću u eksperimentalno-psihološkim i psihometrijskim studijama, te

njihove neuralne osnove, i konačno – pregled i kritički osvrt na istraživanja koja primenjuju različite tehnike transkranijalne električne stimulacije. Ovom knjigom neće biti obuhvaćeni svi domeni primene transkranijalne električne stimulacije u kognitivnim neuronaukama, kao što su socijalna kognicija, vizuelna pažnja i percepcija, jer bi takav pregled zahtevao iskorak iz iskustva i ekspertize autora. Na kraju, kako je knjiga namenjena istraživačima, umesto zaključka odlučili smo se za poglavlje o otvorenim pitanjima, ograničenjima i izazovima, u nadi da će predstavljati podsticaj za nova istraživanja i ideje koje će proširiti naša znanja o ljudskoj kogniciji.

Marko Živanović i Jovana Bjekić

NEINVAZIVNA NEUROMODULACIJA I KOGNITIVNE NEURONAUKA



Transkranijalna stimulacija i njena primena u kognitivnim neuronaukama

Neinvazivna neuromodulacija

Neinvazivna neuromodulacija predstavlja krovni naziv za skup metoda i tehnika koje koriste različite stimuluse da utiču na aktivnost nervnog sistema. U literaturi na engleskom jeziku najčešće se sreće termin *stimulacija mozga* (engl. *brain stimulation*), ili preciznije - *neinvazivna stimulacija mozga* (*noninvasive brain stimulation*, NIBS), a neki autori prednost daju odrednici *transkranijalna stimulacija* (engl. *transcranial stimulation*). Glavna karakteristika ovih metoda je da omogućavaju uticaj na aktivnost mozga bez primene invazivnih postupaka, kao što su probijanje kože ili ulazak u telo određenim instrumentima. Drugim rečima, ove metode su neinvazivne¹, minimalno neprijatne za ispitanike i pacijente, što

¹ U medicini se termin *neinvazivno* koristi za dijagnostičke i terapijske metode i tehnike koje ne zahtevaju ulazak instrumenata ili uređaja u telo čoveka. Ipak, kako se sve više razvijaju metode koje bez operacije i oštećenja na koži mogu vršiti strukturne promene u unutrašnjosti tela, kriterijumi za upotrebu termina *neinvazivno* nisu više tako jednostavno primenjivi. Zbog toga postoji tendencija da se na invazivnost metoda gleda pre kao na kontinuum nego na dihotomiju. Tako će se u literaturi ponekad naći termin *minimalno invazivne metode neuromodulacije*. Ovim terminološkim određenjem ukazuje se da ove metode ipak mogu da dovedu makar do kratkotrajnih funkcionalnih ili strukturalnih promena u telu.

ih čini posebno privlačnim za istraživanja u neuronaukama i terapijsku primenu.

Najpoznatija metoda neinvazivne neuromodulacije je svakako transkranijalna magnetna stimulacija (engl. *transcranial magnetic stimulation, TMS*). TMS koristi snažno magnetno polje koje se aplikuje u kratkim vremenskim intervalima i time indukuje električnu struju na površinskim delovima korteksa, što za posledicu ima depolarizaciju neurona (Hallett, 2000). Standardni TMS koristi elektromagnetni kalem (engl. *coil*) u obliku broja 8, koji se postavlja na glavu tačno iznad dela mozga čiju aktivnost želimo da moduliramo (Hallett, 2007). TMS ima visoku spacijalnu preciznost, što omogućava njegovu primenu u dijagnostičke, istraživačke, kao i u terapijske svrhe.

Drugi set tehnika umesto magnetne koristi električnu stimulaciju - odnosno slabo električno polje koje se generiše između dve ili više elektroda postavljenih na glavi i na taj način utiče na moždanu aktivnost. Ove metode se zbirno nazivaju transkranijalna električna stimulacija i biće detaljno prikazane u sledećem poglavlju. Na ovom mestu, važno je istaći da pomenute metode imaju značajno manju spacijalnu preciznost od TMS, ali da mogu biti znatno jednostavnije za upotrebu, a sobom nose manju verovatnoću neželjenih dejstava.

Poslednjih godina pojavile su se tehnike neinvazivne neuromodulacije koje se baziraju na ultrazvučnoj stimulaciji (engl. *transcranial ultrasound stimulation, TUS* ili *focused ultrasound stimulation, FUS*). Ove metode koriste mehaničku energiju da povećaju ili smanje aktivnost u kortikalnom regionu od interesa, kao i da moduliraju oscilatornu aktivnost mozga. Najvažnija karakteristika ove metode je da za razliku od TMS može stimulisati dublje moždane strukture. Ipak, kako su ove tehnike tek u začetku istraživanja i njihova primena u kognitivnim istraživanjima je za sada veoma ograničena, njima se u ovoj knjizi nećemo baviti.

[Za detaljniji uvod u različite metode neinvazivne neuromodulacije, sa posebnim osvrtom na istorijski razvoj ovih tehnika, fizičke principe rada i elektrofiziološke efekte vidi (Wagner et al., 2007).]

Šta donose metode neinvazivne neuromodulacije psihološkim istraživanjima?

Kao što je već pomenuto, metode neinvazivne neuromodulacije omogućavaju, sa manjom ili većom prostornom i vremenskom preciznošću, ostvarivanje kratkotrajnih reverzibilnih promena u moždanoj aktivnosti. Drugim rečima, za razliku od većine drugih metoda u naurnaukama, koje dozvoljavaju izvođenje korelacionih zaključaka, ove metode otvaraju prostor za kauzalno zaključivanje. Naime, metode kao što su elektroencefalografija (engl. *electroencephalography, EEG*) ili funkcionalna magnetna rezonanca (engl. *functional magnetic resonance imaging, fMRI*) koriste se za beleženje aktivnosti mozga tokom kognitivne aktivnosti od interesa. U eksperimentima koji koriste ove metode istraživači će pažljivom konstrukcijom kognitivnih zadataka varirati uslove ili određene karakteristike stimulusa, te posmatrati razlike u moždanoj aktivnosti između tih uslova. Tako se mogu dobiti odgovori na pitanja kao što su: *Koji delovi mozga su aktivni kada nešto pamtimo? Kako naš mozak reaguje kada napravimo grešku ili vidimo neobičan stimulus? Koji moždani talasi se javljaju u stanju opuštenosti, a koji pri intenzivnoj kognitivnoj aktivnosti?*

Ipak, odgovori na ova pitanja baziraju se na koregistraciji moždanih i bihejvioralnih podataka. Eksperimentalno metodološkim rečnikom - upotrebom ovih metoda neuralna aktivnost je registrovana varijabla, dok je manipulaciju eksperimentalnih uslova moguće realizovati samo na nivou kognitivnih zadataka. Metode neinvazivne neuromodulacije donose novinu upravo u ovom aspektu - one omogućavaju da manipulišemo moždanom aktivnošću, a da registrujemo

promene u izvedbi kognitivnih zadataka, ili još interesantnije - direktno testiramo hipoteze korelacionih studija dizajniranjem eksperimenata u kojima će biti indukovane promene u moždanoj aktivnosti za koje se očekuje da ostvaruju određenu vrstu promena u izvedbi kognitivnih zadataka.

Početak 2000-ih godina, kognitivni psiholozi posebno su bili zainteresovani za primenu TMS kako bi testirali hipoteze o relevantnosti moždanih regija za konkretne kognitivne funkcije (Pascual-Leone et al., 2000). Naime, kako TMS može fokalno izazvati inhibiciju moždane aktivnosti, ova metoda korišćena je za indukovanje takozvanih virtuelnih lezija (Siebner & Rothwell, 2003). Ovaj pristup (engl. *TMS virtual lesion approach*) podrazumeva upotrebu TMS u cilju indukovanja kratkotrajnog „prekida u radu“ određenog dela korteksa, čime se simulira lezija datog dela korteksa kod inače zdravog i neoštećenog mozga. U osnovi pristupa TMS-indukovanih virtuelnih lezija je ideja da ukoliko je određeni region mozga neophodan za izvođenje neke kognitivne funkcije, njegova inhibicija dovešće do nemogućnosti izvođenja date funkcije. Na primer, ako želimo da na ovaj način validiramo funkcionalnu relevantnost Brokine zone za produkciju govora, možemo od ispitanika tražiti da naglas čita tekst koji mu se prikazuje na ekranu, dok mu se aplikuje TMS puls iznad ove zone u unapred predviđenim vremenskim intervalima. Očekivano, ovakve demonstracije pokazuju da ispitanici imaju teškoće u izgovaranju kada se aplikuje TMS. Jedna zanimljiva studija pokazala je ulogu motornih zona u razumevanju govora upravo primenom pristupa virtuelnih lezija. Naime, vođeni hipotezom da slušanje govora aktivira iste zone mozga kao produkcija govora, D'Ausilio i saradnici (D'Ausilio et al., 2009) aplikovali su TMS iznad lokusa motornog korteksa koji kontrolišu pomeranja usana i jezika, dok su ispitanici radili zadatak auditivne diskriminacije usnenih (npr. B, M, P) i jezičnih fonema (npr. L, R, N). Rezultati su pokazali dvostruku disocijaciju - virtuelna lezija moždane zone koja kontroliše pokrete jezika dovodi do nemogućnosti diskriminacije jezičnih ali ne i usnenih fonema,

dok virtualna lezija zone za kontrolu pokreta usana dovodi do obrnutih efekata (D'Ausilio et al., 2009).

Pristup TMS-indukovanih virtualnih lezija značajno je doprineo promociji primene metoda neinvazivne neuromodulacije, naravno, pre svega TMS u kognitivnim neuronaukama. Verovatno je glavni razlog tome bila mogućnost ubedljive demonstracije visoko očekivanih efekata, odnosno dokaz koncepta da je moguće fokalno manipulirati moždanom aktivnošću i beležiti očekivane bihevioralne efekte. Ipak, pristup virtualnih lezija nije umnogome produbio naše znanje i razumevanje neuralnih osnova različitih kognitivnih funkcija, s obzirom da je ovaj pristup ograničen na visoko specijalizovane zone mozga i funkcije na koje se može primeniti precizna hronometrija. [Za detaljniju raspravu o ograničenjima upotrebe TMS-indukovanih virtualnih lezija u kognitivnim neuronaukama vidi (Ziemann, 2010).]

Zašto je transkranijalna električna stimulacija posebno interesantna?

Za razliku od TMS, koja zahteva posebne uslove sprovođenja eksperimenta, visoku obučenost istraživača, kao i druge tehničke uslove za precizno neuroanatomske navođenje (npr. snimanje magnetnom rezonancom), tehnike koje umesto magnetnog koriste slabo električno polje svoju popularnost stekle su značajno većom dostupnošću i fleksibilnošću.

Kada se govori o prednostima metoda baziranih na primeni slabog električnog polja u odnosu na druge tehnike neinvazivne neuromodulacije, obično se navode bezbednost, tolerabilnost, dostupnost, isplativost, fleksibilnost i jednostavnost primene.

Bezbednost

Stimulacija slabim električnim poljem, ukoliko su parametri intenziteta i trajanja unutar bezbednosnih granica (vidi odeljak o bezbednosti tES), ne predstavlja nikakav rizik po zdravlje ispitanika/pacijenata, niti dovodi do bilo kakvih trenutnih ili dugotrajnih negativnih strukturalnih ili funkcionalnih promena (Bikson et al., 2016). Na primer, dok kod primene TMS postoji određeni rizik da stimulacija izazove epileptični napad, kod tehnika koje koriste slabo električno polje ovakvi incidenti nisu zabeleženi.

Tolerabilnost

Tehnike bazirane na primeni električnog polja slabog intenziteta izazivaju minimalnu neprijatnost kod ispitanika/pacijenata. Po pravilu su u pitanju senzacije na koži u vidu blagog peckanja, golicanja ili kratkotrajnog crvenila na mestu primene stimulacije (vidi odeljak o senzacijama).

Dostupnost i isplativost

Za sprovođenje istraživanja ili terapijskog tretmana sa električnom stimulacijom niskog intenziteta nisu potrebni specifični prostorni uslovi. Takođe, cena uređaja za električnu stimulaciju višestruko je niža od cene uređaja za magnetnu stimulaciju. Naravno, novčane vrednosti uređaja zavise od njihove kompleksnosti i mogućnosti programiranja različitih tipova protokola, ali cena osnovnih aparata za aplikaciju transkranijalne električne stimulacije ekvivalentna je ceni poslovnog računara. U odnosu na druge tretmane primena tehnika električne stimulacije bila bi deset i više puta jeftinija za pacijente i zdravstveni sistem, s obzirom da je potrošni materijal minimalan (vidi odeljak o materijalima).

Jednostavnost primene

Nakon što se za određene svrhe odredi intenzitet, trajanje, lokus i drugi relevantni parametri (vidi odeljak o metodološkim

aspektima studija transkranijalne električne stimulacije), sama primena transkranijalne električne stimulacije je relativno jednostavna. Naime, za primenu ove tehnike nije potrebna dugotrajna obuka, što je čini veoma privlačnom, kako u istraživačke, tako i u terapijske svrhe. Takođe, uz relativno kratku obuku, osoba može sama sebi primeniti tretman električnom stimulacijom, što otvara mogućnost razvoja terapijskih protokola koji bi bili administrirani na daljinu, odnosno u kućnim ulovima.

Fleksibilnost

Kako transkranijalna električna stimulacija ima relativno opšti mehanizam delovanja, pažljivim izborom parametara stimulacije ova tehnika je potencijalno primenjiva za modulaciju širokog spektra psihičkih funkcija. Takođe, ona je veoma fleksibilna u pogledu toga koji će delovi mozga i na koji način biti modulirani, te ima visok potencijal za terapijsku primenu u širokom spektru kliničkih stanja i simptoma.

Kratki istorijski osvrt: Kako je sve počelo i gde smo danas?

U literaturi se mogu naći navodi o upotrebi električne struje slabog intenziteta za lečenje različitih mentalnih stanja i tegoba još iz antičkih vremena. Istraživanja primene elektriciteta na mozak sežu u period od pre dvesta godina, kada je Đovani Aldini, italijanski fizičar i lekar, objavio veoma uticajnu knjigu s opisima fizioloških eksperimenata koji pokazuju uticaj elektriciteta na vezu između mozga i mišića (Parent, 2004). Aldini je na osnovu svojih otkrića preporučio galvanizaciju za lečenje pacijenata koji pate od „gluvoće i ludila“, prijavljujući posebno dobre rezultate kada se tretman primenjuje kod pacijenata sa „melanholijom“. Takođe, on je tretman električnom strujom niskog intenziteta koristio i kod pacijenata sa simptomima poremećaja ličnosti, kod kojih je, prema navodima, došlo do potpune rehabilitacije.

Sredinom XX veka istraživanja na animalnim modelima dala su uvid u neke od bazičnih mehanizama uticaja slabog električnog polja na neurone. Ipak, moderna era u istraživanjima i primeni transkranijalne električne stimulacije kod ljudi počela je krajem 90-ih godina prošlog veka, kada su Alberto Priori i saradnici (Priori et al., 1998) objavili rad u kome su prikazali polarizaciju motornog korteksa primenom slabog električnog polja putem elektroda postavljenih na glavi (< 0.5 mA, 7 s). Istovremeno, Volter Paulus i Mihael Niče u Getingenu u Nemačkoj sprovode seriju eksperimenata u kojima prate promene u ekscitabilnosti motornog korteksa nakon kratkotrajne primene slabe električne struje između dve elektrode postavljene na glavi (Nitsche et al., 2002; Nitsche & Paulus, 2000, 2001). Tako početak 2000-ih biva obeležen bazičnim istraživanjima efekata slabog električnog polja pre svega na ekscitabilnost motornog korteksa.

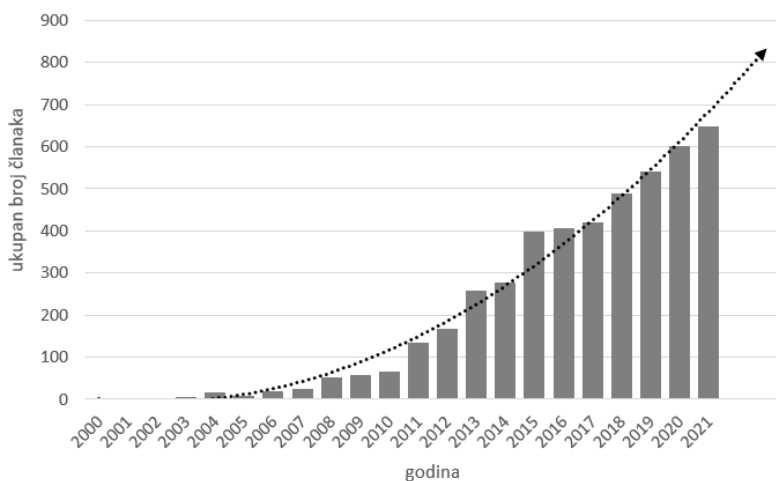
U periodu između 2005. i 2010. godine uspešno se realizuju prve kliničke studije usmerene na potencijalnu primenu električne stimulacije kao podrške rehabilitaciji nakon moždanog udara, i u terapiji depresije, bola, fibromialgije, migrene itd. Kao rezultat akumuliranih podataka, 2007. godine objavljen je prvi obuhvatniji rad koji razmatra različite aspekte bezbednosti i sumira neželjene efekte zabeležene u više od petsto sesija sa zdravim ispitanicima i pacijentima (Poreisz et al., 2007). Već sledeće godine, publikovan je prvi rad u kom vodeći istraživači u oblasti² sumiraju nalaze i saznanja do kojih se došlo u prvih desetak godina primene transkranijalne električne stimulacije u istraživanjima, sa posebnim naglaskom na relevantne metodološke aspekte, kao što su intenzitet i dužina stimulacije, veličina, oblik i pozicioniranje elektroda i okviri

² Među kojima su najistaknutiji: Mihael Niče, Andrea Antal i Volter Paulus (Univerzitet u Getingenu, Nemačka), Leonardo Koen i Erik Vaserman (Nacionalni institut za neurološke poremećaje i šlog, SAD), Alberto Priori (Univerzitet u Milanu), Fridhelm Humel (Univerzitet u Hamburgu), Paulo Bođo i Andre Brunoni (Univerzitet u Sao Paolu, Brazil), Marom Bikson (Univerzitet u Njujorku, SAD), Felipe Frenji i Alvaro Paskal-Leon (Univerzitet Harvard, SAD).

bezbedne primene (Nitsche et al., 2008). Sličan presek stanja, ali ovoga puta za klinička istraživanja, objavljuje se 2012. godine (Brunoni et al., 2012) i u njemu se, pored obećavajućih nalaza o mogućnostima i perspektivi primene transkranijalne električne stimulacije u neuropsihijatriji i rehabilitaciji, posebno ističu ograničenja, metodološki izazovi, otvorena etička pitanja i regulatorne prepreke na koje se nailazi prilikom prevođenja prekliničkih u klinička ispitivanja I faze i u kliničke studije faze II i III³. Prvi obuhvatni vodič za terapijsku primenu električne stimulacije zasnovane na dokazima biva publikovan 2017. godine od strane velike grupe evropskih eksperata u oblasti (Lefaucheur et al., 2017).

Od 2010. godine do danas broj istraživanja sa transkranijalnom električnom stimulacijom eksponencijalno raste (Slika 1), a sve veća pažnja usmerava se na primenu ove tehnike u eksperimentalnim kognitivnim istraživanjima. U cilju standardizacije metoda, 2016. godine objavljen je prvi obuhvatni tehnički vodič (Woods et al., 2016) koji, pored pružanja sinteze metodoloških uslova za primenu transkranijalne električne stimulacije, govori i o primeni ove tehnike u kognitivnim neuronaukama.

³ Pod terminom *kliničko ispitivanje* ili *klinička studija* podrazumeva se istraživanje u kom se proverava efikasnost i bezbednost primene nekog medicinskog proizvoda kod ljudi, što predstavlja neophodan deo razvoja novih lekova i terapija. Kliničke studije po pravilu imaju sledeće faze: preklinička ispitivanja, koja mogu uključivati kompjuterske simulacije (in silico), molekularna istraživanja i studije na ćelijama ili tkivima (in vitro), istraživanja na životinjama (in vivo); faza I, u kojoj se ispituje bezbednost i osnovni biološki mehanizmi na grupi zdravih dobrovoljaca; faza II, u kojoj se prikupljaju podaci o bezbednosti, neželjenim dejstvima a traga se za najefikasnijom dozom i daje preliminarna procena efikasnosti; faza III je tipično istraživanje na velikoj grupi pacijenata sa dvostruko slepim randomizovanim postupkom i ona predstavlja osnov za dobijanje dozvole za primenu u terapijske svrhe; i konačno – faza IV, u kojoj se prikupljaju podaci o dugoročnim efektima terapije.



Slika 1. Broj naučnih članaka koji koristi transkranijalnu stimulaciju jednosmernom strujom, objavljenih na engleskom jeziku u periodu između 2000. i 2021. godine, koji su indeksirani u bazi Web of Science (WoS) [adaptirano prema (Sun et al., 2022)]. Trend pokazuje prosečan godišnji rast ukupnog broja publikacija u datoj oblasti od 31.7%.

Bibliometrijska analiza naučnih radova objavljenih u poslednjih dvadeset godina (Sun et al., 2022) identifikovala je nekoliko ključnih centara u Evropi (Univerzitet u Getingenu, Univerzitet u Milanu, Londonski univerzitetski koledž), Severnoj Americi (Univerzitet Harvard i Medicinski fakultet Harvard) i Južnoj Americi (Univerzitet u Sao Paulu), čiji istraživači su zaslužni za najveći broj uticajnih istraživanja u ovim početnim godinama razvoja transkranijalne električne stimulacije kao metode za neinvazivnu neuromodulaciju u bazičnim i kliničkim istraživanjima. Danas se ova tehnika koristi u preko 160 laboratorija širom sveta, a kao što ćemo u drugoj polovini ove knjige prikazati, predstavlja veoma aktivno polje istraživanja.

Primena transkranijalne električne stimulacije u terapiji i istraživanjima

U savremenoj literaturi upotrebu transkranijalne električne stimulacije naći ćemo u najrazličitijim oblastima - od bazičnih istraživanja u neurobiologiji, do velikih kliničkih studija koje se sprovode u zdravstvenim centrima.

U animalnim studijama se testiraju bazični neurofiziološki i molekularni odgovori nervnog sistema na struju slabog intenziteta. [Za detaljniji pregled tipova istraživanja, metoda koje se koriste u animalnim studijama, kao i ograničenja u ekstrapolaciji nalaza na model ljudskog mozga vidi (Jackson et al., 2016).] Uopšteno, uprkos svim ograničenjima, animalne studije su od posebnog značaja za razumevanje mehanizama koji stoje u osnovi neuroplastičnih promena koje su posledica primene neinvazivne neuromodulacije.

Istraživači koji koriste ove metode na ljudima mogućnost modulacije različitih funkcija po pravilu prvo proveravaju kod mladih zdravih dobrovoljaca. Ovakvi eksperimenti dobro su poznati psiholozima, jer se u njima na neurotipičnom uzorku ispituju efekti modulacije na različitim zadacima kreiranim za merenje specifičnih funkcija. Tako će eksperimentatori u strogo kontrolisanim uslovima, vođeni hipotezama, varirati parametre stimulacije i pratiti promene u bihevioralnom ili neurofiziološkom odgovoru. Ova istraživanja motivisana su željom za boljim razumevanjem neuralnih osnova različitih funkcija. Otud su ona najčešće usmerena na motorne ili kognitivne funkcije, kao što su učenje, pamćenje, egzekutivne funkcije, donošenje odluka, pažnja, rezonovanje, produkcija i razumevanje govora i sl., ali mogu biti usredsređene i na socijalno odlučivanje, emocionalno procesiranje, donošenje estetskih odluka itd. Ova istraživanja, pored provere hipoteza o vezi između moždane aktivnosti i bihevioralnog odgovora, za cilj često imaju i unapređenje same tehnike ili metodoloških aspekata primene neinvazivne neuromodulacije. Tako će se u eksperimentima sa zdravim dobrovoljcima postavljati pitanja

optimalnog trajanja stimulacije, kao i trajanja efekata, diferencijalnih efekata spram mesta stimulacije, optimalnog intenziteta i potrebe za individualnim prilagođavanjem intenziteta stimulacije, diferencijalnim efektima različitih tipova stimulacije i sl.

Ipak, krajnji cilj istraživanja koja koriste metode neinvazivne neuromodulacije je najčešće njena terapijska primena. Ove metode ispitivane su u kontekstu redukcije simptoma različitih neuroloških i psihijatrijskih oboljenja, uključujući posledice moždanog udara i neurodegenerativnih oboljenja, pa se u literaturi sreću kliničke studije u kojima se terapijski efekat neinvazivne neuromodulacije ispituje kod depresije, anksioznog poremećaja, opsesivno-kompulsivnog poremećaja, poremećaja ishrane, različitih oblika zavisnosti i zloupotrebe supstanci, disocijativnih poremećaja, demencije itd. Jedna skorašnja metaanaliza koja se fokusirala na primenu neinvazivne neuromodulacije na mentalne poremećaje pronašla je nešto više od dvesta kontrolisanih randomizovanih kliničkih studija (Hyde et al., 2022).

U jednom skorijem pregledu, Lucena i saradnici (Lucena et al., 2019) analizirali su sto najcitiranijih studija (engl. *trials*) objavljenih u naučnim časopisima u periodu od 2008. do 2014. godine. Ilustracije radi, ovih sto studija zajedno su citirane preko 13 000 puta u prvih tri do deset godina od objavljivanja, a publikovane su u više od pedeset različitih naučnih časopisa sa prosečnim impakt faktorom 6.5 (engl. *impact factor, IF*). Autori su pronašli da je više od polovine navedenih studija ispitivalo bazične mehanizme delovanja tehnika neinvazivne neuromodulacije na mladim zdravim dobrovoljcima, dok je većina preostalih predstavljalo studije izvodljivosti (engl. *feasibility studies*). Među najcitiranijim radovima našlo se samo pet velikih kliničkih studija, a među njima su bile i one koje su služile kao osnova za odobrenje upotrebe određenih uređaja od strane Američke agencije za hranu i lekove (engl. *Food and Drug Administration, FDA*).

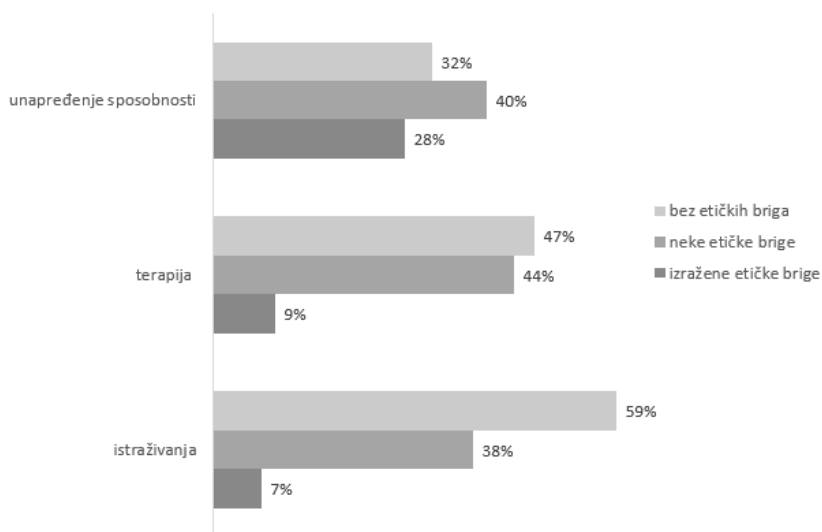
Na osnovu ove analize autori zaključuju da iako je došlo do izrazitog porasta interesovanja u naučnoj i kliničkoj zajednici za primenu tehnika neinvazivne neuromodulacije, većina studija su u stvari mali eksperimenti koji za cilj imaju bolje razumevanje određenih aspekata ovih tehnika ili njihove primene u specifičnim situacijama, te da bi se procenila efikasnost i efektivnost pomenutih metoda u lečenju različitih neuroloških i psihijatrijskih oboljenja, postoji potreba za sprovođenjem velikih kliničkih studija.

Etički osvrt na primenu transkranijalne električne stimulacije

S obzirom na to da tehnike neinvazivne neuromodulacije omogućavaju stvaranje funkcionalnih promena na neuralnom planu, makar one bile veoma kratkotrajne, tranzitorne i reverzibilne, njihova primena otvara niz relevantnih etičkih pitanja. Iz laičke perspektive, prvo pitanje koje se nameće je *da li je i pod kojim uslovima etično menjati način na koji funkcioniše nečiji mozak*. Kako bismo odgovorili na postavljeno pitanje, potrebno je imati na umu da ljudski mozak nije statičan i da do funkcionalnih promena dolazi kako spontano u svakodnevnoj interakciji sa spoljašnjom sredinom, tako i usled različitih neurodegenerativnih procesa ili oboljenja. Drugim rečima, ljudski mozak je plastičan i fleksibilan u adaptaciji na različite spoljašnje i unutrašnje promene. Dalje, efekti koje tehnikama neuromodulacije možemo proizvesti su relativno mali i ograničeni – drugačije rečeno, oni se kreću u okvirima neurofiziološki mogućeg. Konačno, kao što ćemo u kasnijim poglavljima detaljnije razmotriti, ove promene su uglavnom kratkotrajne ili veoma spore i po pravilu ograničenog dometa. Dakle, jedan od ključnih etičkih aspekata primene ovih tehnika je adekvatna komunikacija o njihovim dometima i ograničenjima.

Kada govorimo o etičkom aspektu primene tehnika neuromodulacije, važno je napraviti distinkciju spram cilja primene, i to na primenu: 1) u istraživačkom kontekstu, 2)

terapijskom/kliničkom kontekstu, i 3) za potrebe poboljšanja sposobnosti/učinka. Na Slici 2 prikazani su rezultati istraživanja o etičkim dilemama reprezentativnog uzorka istraživača koji u svom radu koriste neinvazivnu stimulaciju slabim električnim poljem (Riggall et al., 2015).



Slika 2. Rezultati anketnog istraživanja sprovedenog među istraživačima koji rade sa neinvazivnom električnom stimulacijom (Riggall et al., 2015), koji pokazuju da etičke dileme zavise od namene stimulacije, kao i da najviše briga izaziva primena u svrhe unapređenja sposobnosti ili učinka izvan istraživačkog ili kliničkog konteksta

Primena u istraživačkom kontekstu usmerena je na upotrebu ovih tehnika u cilju boljeg razumevanja načina na koji ljudski mozak funkcioniše. Većina briga u ovom kontekstu vezana je za bezbednosne aspekte primene⁴, uključujući pitanje trenutnih i potencijalno dugoročnih neželjenih efekata. Takođe, istraživačka primena ovih tehnika suočava se sa etičkim izazovima karakterističnim i za druge istraživačke oblasti, kao

⁴ Ovu temu detaljno ćemo obraditi u poglavlju o bezbednosnim aspektima studija transkranijalne električne stimulacije.

što su transparentnost u prijavljivanju rezultata, selektivnost u izveštavanju, stavljanje većeg akcenta na pozitivne nego na negativne nalaze eksperimenata, neosnovano naglašavanje potencijalnih implikacija za kliničku primenu i sl. Istraživači takođe ističu brigu za posledice nedovoljno rigorozne metodologije samih studija, uključujući nedovoljno velike uzorke, neadekvatan dizajn studija, odsustvo maskiranja ispitanika i/ili istraživača u pogledu stimulacionog protokola koji se primenjuje, kao i druge izvore pristrasnosti⁵, ali i nedovoljnu replikabilnost nalaza.

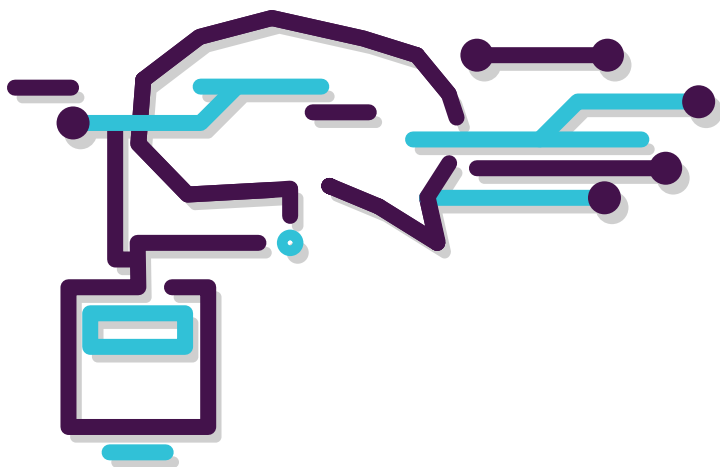
Upotreba tehnika neuromodulacije u kliničkim studijama i terapijskom kontekstu načelno bi trebalo da bude manje etički upitna, s obzirom da je primarni cilj provera moguće primene i efikasnosti ovih metoda u lečenju kao dopunska tehnika tradicionalnim pristupima lečenju ili lečenju onih oboljenja za koje drugi terapijski pristupi ne daju dovoljno dobre rezultate (npr. farmakorezistentna depresija, demencije i sl.). Glavni etički izazov u kliničkoj primeni je pitanje nivoa dokaza o efikasnosti za upotrebu u terapijske svrhe. Naime, istraživači izražavaju brigu da uprkos postojanju potrebe za dodatnim kliničkim istraživanjima (npr. o dugoročnim efektima na druge funkcije), na osnovu prvih nalaza o efikasnosti i po odobrenju regulatornih tela, ove tehnike bivaju uvođene u kliničku praksu. Na rečeno se nadovezuju dileme u vezi sa bezbednom primenom, pridržavanjem preporuka u skladu sa vodičima za dobru kliničku praksu, kao i pitanjem dovoljne i adekvatne obučenosti onih koji terapiju sprovode.

Konačno, glavno etičko pitanje tiče se upotrebe tehnika neinvazivne neuromodulacije za potrebe povećanja sposobnosti/učinka kod zdravih osoba (engl. *neuroenhancement*, *performance enhancement*). U ovom pogledu primarna je briga za bezbednost primene i rizik od

⁵ O svim navedenim temama detaljno ćemo govoriti u poglavlju o metodološkim aspektima studija sa transkranijalnom električnom stimulacijom.

neželjenih ili neočekivanih efekata koji potiču od neadekvatne upotrebe od strane laika. Naime, dostupnost uređaja, posebno za električnu stimulaciju, učinila je da se ove tehnike samostalno primenjuju, bez nadzora stručnjaka, sa ciljem regulacije sna, unapređenja emotivnog stanja, podizanja kognitivnih i sportskih sposobnosti, odvikavanja od pušenja i sl. Većina takvih uređaja, kao i njihova primena, nije empirijski utemeljena, te se postavlja pitanje kako bezbednosti, tako i efikasnosti njihove upotrebe. Većina eksperata u oblasti se slaže da navedene tehnike ne bi trebalo koristiti za unapređenje sposobnosti dok nemamo podrobnije podatke o mehanizmima delovanja i mogućim neplaniranim dugoročnim efektima. Čak i tada će se otvoriti etička i regulatorna pitanja upotrebe ovih tehnika kao neurostimulansa.

TRANSKRANIJALNA ELEKTRIČNA STIMULACIJA



Koje tehnike postoje i kako rade?

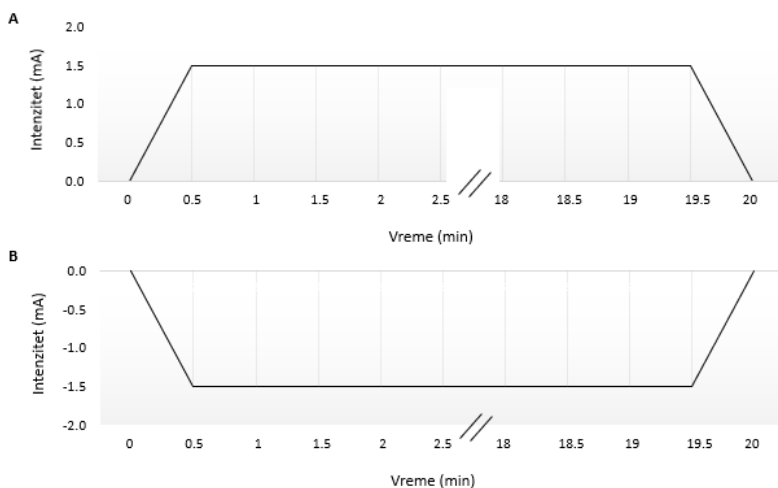
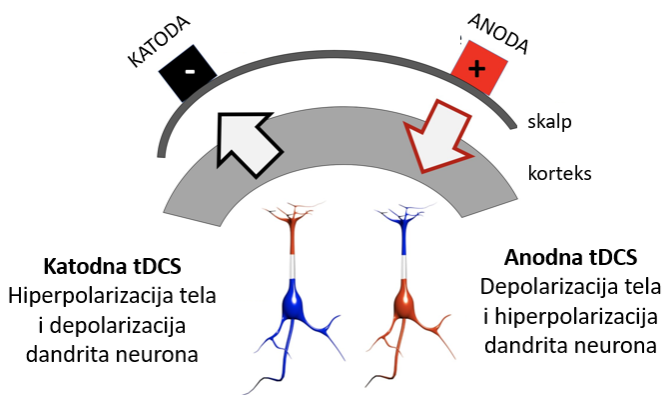
Za sve tehnike transkranijalne električne stimulacije (engl. *transcranial electric current stimulation, tES*) zajedničko je da koriste slabo električno polje i da na neinvazivan način utiču na moždanu aktivnost, zbog čega se još i nazivaju električnom stimulacijom slabog intenziteta (engl. *low-intensity transcranial electric stimulation, low-tES*). Ipak, one se razlikuju u pogledu tipa i dinamike električne struje, broja i načina pozicioniranja elektroda na glavi, i drugih relevantnih parametara koji za posledicu imaju različite pretpostavljene mehanizme delovanja i efekte koje ostvaruju. U ovom poglavlju biće reči o nekoliko najčešće korišćenih tipova transkranijalne električne stimulacije, i to: transkranijalnoj stimulaciji jednosmernom strujom (tDCS), transkranijalnoj stimulaciji naizmeničnom strujom (tACS), transkranijalnoj stimulaciji oscilirajućom jednosmernom strujom (otDCS), kao i drugim tehnikama, kao što su transkranijalna stimulacija visoke preciznosti (HD-tDCS/HD-tACS) i transkranijalna stimulacija slučajnim šumom (tRNS).

Transkranijalna stimulacija jednosmernom strujom (tDCS)

Transkranijalna stimulacija jednosmernom strujom (engl. *transcranial Direct Current Stimulation - tDCS*) jeste neinvazivna tehnika neuromodulacije koja koristi niskonaponsku struju konstantnog intenziteta u cilju reverzibilne modulacije aktivnosti neurona u mozgu ispod mesta aplikacije.

Najjednostavnija postavka tDCS podrazumeva postavljanje na glavu dve elektrode suprotnog polariteta između kojih se formira električno polje - pozitivno polarisanu anodu i negativno polarisanu katodu (Slika 3). Anoda predstavlja „ulaznu“ elektrodu, odnosno mesto na kom struja ulazi u telo, dok katoda predstavlja „izlaznu“ elektrodu, odnosno mesto gde se strujno kolo zatvara, a struja izlazi iz tela. Dakle, tDCS uvek podrazumeva postojanje i pozitivno i negativno polarisanih elektroda.

U literaturi se često sreću termini *anodna stimulacija* i *katodna stimulacija*. Istraživači koriste ove termine da naglase koja elektroda je pozicionirana iznad regije mozga za čiju aktivnost su zainteresovani, kao i koji smer efekata očekuju. Kako su istraživači češće usmereni na anodnu stimulaciju, tj. stimulaciju pozitivnog polariteta koja ostvaruje facilitatorne efekte, pre nego na njoj suprotnu katodnu stimulaciju, anodi se u studijama pridaje veći značaj nego negativno polarisanoj elektrodi. Tako se u slučaju anodne stimulacije pozitivno polarisana elektroda često naziva i *aktivnom* (engl. *active electrode*) ili *stimulacionom elektrodom* (engl. *stimulating electrode*), ili jednostavno *elektrodom od interesa*, dok se u tES literaturi katoda često naziva *referentnom* (engl. *reference electrode*) ili *povratnom elektrodom* (engl. *return electrode*). Na ovom mestu važno je naglasiti da pomenuti nazivi mogu dovesti do pogrešnog uverenja da je katoda na neki način manje važna od anode. Iz perspektive fizike, anoda i katoda predstavljaju elektrode suprotnog polariteta, jednake po svim drugim relevantnim aspektima (npr. intenzitet stimulacije). Stoga se ne sme izgubiti iz vida da katoda, u terminima sposobnosti indukcije neurofizioloških promena, nije irelevantna.



Slika 3. Shematski prikaz klasičnog tDCS sa jednom pozitivno polarisanom elektrodom (anoda) i jednom negativno polarisanom elektrodom (katoda), koje ostvaruju suprotne efekte na neurone ispod mesta aplikacije. (A) Tipični anodni tDCS protokol u kome se struja slabog intenziteta aplikuje u trajanju od 20 minuta, pri čemu se intenzitet u prvih 30 sekundi postepeno podiže od 0 do ciljanih 1.5 mA (engl. *ramp-up*), zatim ostaje konstantnog intenziteta od +1.5 mA na anodi, odnosno -1.5 mA na katodi, sve do 19 minuta i 30 sekundi, kada intenzitet počinje postepeno da opada sve dok se ne isključi u potpunosti (engl. *ramp-down*). (B) Tipični katodni tDCS protokol u kom se aplikuje struja slabog intenziteta (1.5mA), ali je polaritet negativan.

Električno polje koje se generiše između dve elektrode je naj snažnije na površini glave i opada u dubljim kortikalnim strukturama (Huang et al., 2017). Naime, elektrode se postavljaju na površinu glave, te kako bi stimulacija došla do neurona, neophodno je da prođe kroz različite slojeve tkiva koji se nalaze između površine kože i mozga, poput masnog tkiva, lobanje, cerebrospinalne tečnosti (engl. *cerebrospinal fluid*, CSF). Koža i tečnost su relativno dobri provodnici, dok lobanja ima relativno nisku provodljivost odnosno visok otpor. Kao rezultat, snaga električnog polja se na ovom putu gubi, te samo mala količina struje aplikovane na površini glave zapravo dođe do mozga (Nitsche et al., 2008).

Intenzitet struje koji se koristi u tDCS obično se kreće u rasponu od 1 mA do 3 mA. Poređenja radi, to je isti ili nešto slabiji intenzitet struje od onog koji koriste uređaji koji rade na obične baterije. U tipičnoj bipolarnoj tDCS postavci intenzitet stimulacije će biti isti na obe elektrode, samo suprotnog polariteta - dakle, ukoliko je intenzitet struje ispod anode 2 mA, intenzitet ispod katode biće -2 mA, s obzirom na to da zbir pozitivnog i negativnog pola mora biti 0.

Pored intenziteta u mA, u kontekstu tDCS od značaja je i gustina struje (engl. *current density*). Gustina struje predstavlja intenzitet električne struje po jedinici površine na koju se aplicira (mA/cm^2). Tako, za isti intenzitet stimulacije gustina struje može bitno varirati u zavisnosti od veličina elektroda koje se koriste. Na primer, tipičan tDCS protokol intenziteta 2 mA aplikovan kroz dve elektrode površine 25 cm^2 (npr. $5 \times 5 \text{ cm}$) imaće gustinu struje od $0.08 \text{ mA}/\text{cm}^2$ na površini glave ispod svake od elektroda. Sa druge strane, ukoliko se intenzitet stimulacije od 2 mA aplikuje kroz dve elektrode površine 100 cm^2 ($10 \times 10 \text{ cm}$), gustina struje ispod svake od njih iznosiće svega $0.02 \text{ mA}/\text{cm}^2$. Upravo mogućnost korišćenja elektroda različitih veličina (npr. anoda površine 25 cm^2 , katoda površine 100 cm^2) omogućava manipulisanje gustom struje ispod svake od njih, te na taj način dozvoljava minimizaciju efekata stimulacije ispod povratne, tj. elektrode koja nije od interesa

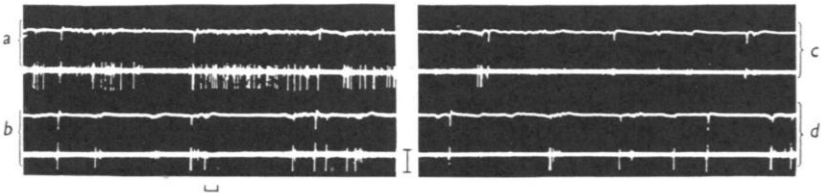
(vidi odeljak o metodološkim izazovima u studijama transkranijalne električne stimulacije).

Udeo struje koja će stići do nervnog tkiva zavisi od većeg broja faktora, uključujući veličinu i poziciju elektroda na glavi, njihovu međusobnu udaljenost, kao i individualne razlike u anatomiji. Procenjuje se da konvencionalni intenzitet tDCS od 1-2 mA menja membranski potencijal kortikalnih neurona za oko 0.2-0.5 mV, a ne više od 1 mV (Opitz et al., 2016; Paulus & Rothwell, 2016; Stagg et al., 2018). Ovaj intenzitet stimulacije svakako je nedovoljno snažan da izazove generisanje akcionih potencijala (Boes et al., 2018; Stagg et al., 2018). Dakle, za razliku od drugih tehnika neuromodulacije poput transkranijalne magnetne stimulacije, koja je u stanju da direktno generiše akcione potencijale u neuralnom tkivu ispod mesta aplikacije (Bergmann et al., 2016; Filmer et al., 2014), tDCS modulira aktivnost neurona delujući na njihov membranski potencijal mirovanja (engl. *resting membrane potential*) tako što modulira njihov prosečni nivo paljenja (Nitsche et al., 2008).

Naime, neuroni imaju svoj spontani režim rada te prenose akcione potencijale u relativno regularnim intervalima, što se naziva njihovim tipičnim nivoom paljenja (engl. *baseline firing rate*). Transkranijalna stimulacija jednosmernom strujom putem depolarizacije i hiperpolarizacije ćelijske membrane utiče na spontani membranski potencijal neurona (Nitsche et al., 2008; Stagg & Nitsche, 2011). Tako, u slučaju anodne stimulacije dolazi do depolarizacije ćelijske membrane, te do spuštanja praga spontanog nivoa paljenja neurona, dok u slučaju katodne stimulacije dolazi do hiperpolarizacije ćelijske membrane, te podizanja praga spontanog paljenja neurona. Dakle, anodna, tj. stimulacija u pozitivnom polaritetu dovodi do depolarizacije ćelijske membrane koja uzrokuje povećanu ekscitabilnost, odnosno povećava verovatnoću spontanog paljenja neurona. Sa druge strane, katodna, tj. negativna stimulacija dovodi do hiperpolarizacije ćelijske membrane, koja vodi smanjenju ekscitabilnosti, odnosno smanjenju verovatnoće spontanog paljenja neurona (Nitsche et al., 2008).

Imajući u vidu da je spontani membranski potencijal neurona približno jednak -70 mV, a da prag za inicijaciju akcionih potencijala iznosi oko -50 mV, može delovati da su promene u membranskom potencijalu indukovane pomoću tDCS nedovoljne da izazovu ikakve promene u aktivnosti neurona (Stagg et al., 2018). Ipak, pretpostavlja se da se efekti koji se beleže na nivou pojedinačnog neurona amplifikuju kroz promene u generisanju akcionih potencijala u širim neuralnim mrežama ili modulaciji tajminga akcionih potencijala, ili u oba (Stagg et al., 2018).

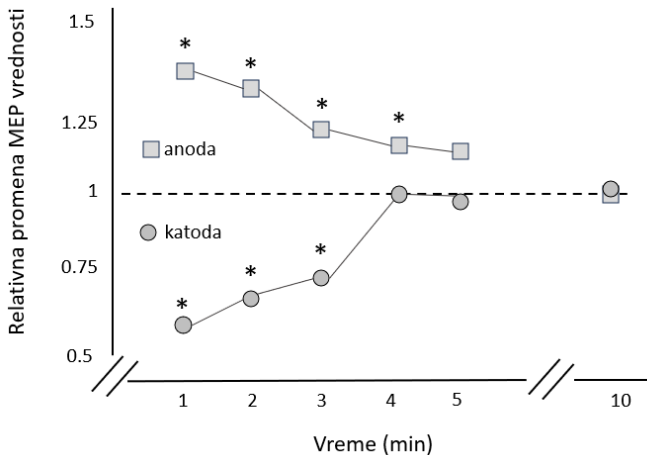
Efekti anodne, odnosno katodne stimulacije pokazani su na animalnim modelima još krajem 50-ih godina prošlog veka. Na Slici 4 prikazan je obrazac spontanog paljenja neurona pacova u situaciji eksterno indukovane pozitivne i negativne polarizacije.



Slika 4. Efekti polarizacije na spontanu aktivnost neurona, preuzeto iz rada Bindmana, Lipolda i Redferna (Bindman et al., 1964). Pozitivna polarizacija uticala je na povećanje prosečnog broja paljenja neurona i aktiviranje ćelija koje su prethodno bile u mirovanju (panel a), u odnosu na kontrolni period bez stimulacije (paneli b i d). Nasuprot tome, negativna polarizacija smanjila je učestalost spontanog paljenja ili je u potpunosti inhibirala (panel c), u odnosu na kontrolni period bez stimulacije (paneli b i d).

Fiziološki efekti tDCS pokazani su i u eksperimentima sa zdravim dobrovoljcima u vidu povećane amplitude motornih i vizuelnih evociranih potencijala (engl. *motor evoked potentials* - MEP, *visual evoked potentials* - VEP) u situaciji anodne stimulacije, odnosno smanjenju amplitude pri primeni katodne stimulacije. U jednom od pionirskih eksperimenata za primenu tDCS na ljudima, Niče i Paulus (Nitsche & Paulus, 2000) pokazali

su povećanje ekscitabilnosti motornog korteksa kao rezultat primene konstantne električne stimulacije niskog intenziteta. Ove rezultate tumačili su mehanizmima depolarizacije i hiperpolarizacije, koji utiču na pomeranje praga za paljenje neurona, što rezultuje povećanom ili smanjenom ekscitabilnošću korteksa ispod elektrode. Dodatno važan nalaz bio je da efekti kako anodne tako i katodne stimulacije traju i nakon što stimulacija prestane. Drugim rečima, tDCS ne samo da dovodi do trenutne promene ekscitabilnosti već neuroni nastavljaju da rade u izmenjenom režimu i pošto se stimulacija završi, vraćajući se na početni nivo nakon nekoliko minuta (Slika 5).



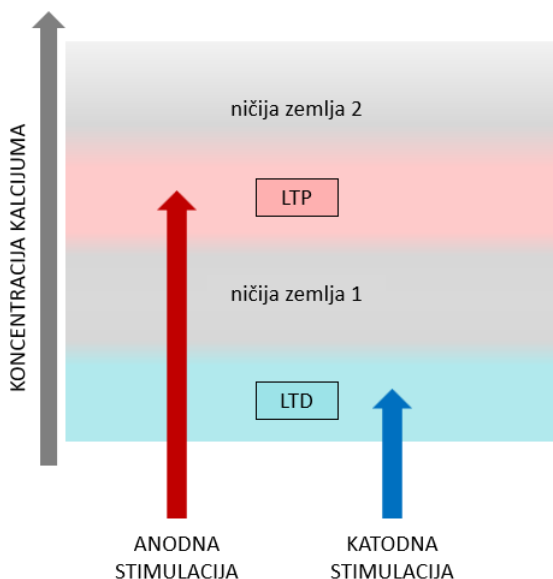
Slika 5. Efekti pozitivne i negativne polarizacije na ekscitabilnost motornog korteksa, preuzeto iz rada Ničea i Paulusa (Nitsche & Paulus, 2000). U eksperimentu su ispitanici podvrgnuti stimulaciji intenziteta 1 mA u trajanju od 5 minuta, pri čemu je iznad motornog korteksa postavljena pozitivno polarisana elektroda (anodna stimulacija) ili negativno polarisana elektroda (katodna stimulacija). Kao mera efekta (y-osa) korišćena je promena u amplitudi motornog evociranog potencijala u odnosu na početni nivo (engl. *baseline*). Na x-osi je vreme u minutima od prestanka stimulacije. Rezultat pokazuje da su polaritet-specifični efekti najizraženiji odmah nakon stimulacije - tj. motorni odgovor je povećan nakon anodne, a smanjen nakon katodne tDCS - i oni polako opadaju sa protokom vremena, te u potpunosti nestaju 10 minuta nakon stimulacije.

U jednoj od prvih studija koja je kombinovala tDCS sa pozitronskom emisionom tomografijom (engl. *positron emission tomography, PET*) ispitivani su efekti anodne i katodne stimulacije motorne kore na regionalni moždani protok krvi (engl. *regional cerebral blood flow*) (Lang et al., 2005). Stimulacija pozitivnog polariteta dovela je do povećanog protoka krvi u kortikalnim i subkortikalnim strukturama, dok je stimulacija negativnog polariteta imala obrnut efekat. Posebno važan nalaz bio je da su fiziološke promene bile istog intenziteta kao promene nastale fizičkim pokretima prstiju, kao i da su ove promene opstale tokom 50 minuta PET snimanja. Tako istraživači zaključuju da je jednosmerna struja niskog intenziteta efikasan metod za izazivanje široko rasprostranjene promene u neuralnoj aktivnosti, koja se stabilno održava i nakon stimulacije.

Činjenica da efekti stimulacije od svega nekoliko minuta opstaju i nakon stimulacije, i u zavisnosti od protokola stimulacije mogu trajati od nekoliko minuta do nekoliko sati, ukazuju na to da tDCS indukuje promene u sinaptičkoj efikasnosti. Dakle, za razliku od neposrednih efekata stimulacije za koje se veruje da dominantno počivaju na promenama u spontanom membranskom potencijalu (Stagg & Nitsche, 2011), naknadni efekti tDCS atribuiraju se indukciji promena u sinaptičkom plasticitetu, odnosno promenama u funkcionalnoj povezanosti neurona. Pretpostavlja se da su ovi efekti na sinaptički plasticitet nalik mehanizmima dugoročne potencijacije (engl. *long-term potentiation, LTP*), tj. jačanju sinaptičkih veza između neurona i dugoročne depresije (engl. *long-term depression, LTD*), tj. slabljenju sinaptičkih veza između neurona (Stagg & Nitsche, 2011). Smer naknadnih efekata, bar u slučaju modela motornog korteksa, istovetan je onom koji se dobija tokom same stimulacije. Tako se pokazuje da anodna stimulacija povećava, a katodna stimulacija smanjuje kortikalnu ekscitabilnost (Stagg et al., 2018). Veruje se da su naknadni efekti tDCS dominantno posredovani modulacijom sinaptičkog plasticiteta glutamatergičkih sinapsi, a pre svega N-metil-D-aspartat receptora (engl. *N-methyl-D-*

aspartate, *NDMA*), ali i modulacijom GABAergičkih sinapsi. U prilog tome, farmakološke studije pokazuju da blokada NMDA receptora onemogućava indukovanje promena u ekscitabilnosti, kako u slučaju anodne, tako i u slučaju katodne stimulacije, dok agonisti NMDA receptora pojačavaju efekte anodne tDCS na kortikalnu ekscitabilnost (Stagg et al., 2018; Stagg & Nitsche, 2011). Međutim, verovatno je i da brojni drugi neurotransmiterski sistemi, poput dopaminskog, serotoniniskog i acetilholinskog, učestvuju u modulaciji promena u plasticitetu indukovanih stimulacijom (Filmer et al., 2014; Stagg et al., 2018; Stagg & Nitsche, 2011).

Aktivacija NMDA receptora dovodi do influksa jona kalcijuma (Ca^{2+}) u ćeliju, a koncentracija intracelularnog Ca^{2+} kontroliše indukciju, kako LTP, tako i LDP. Naime, niska koncentracija intracelularnog Ca^{2+} indukovana katodnom stimulacijom dovodi do LTD, dok visoka koncentracija Ca^{2+} izazvana anodnom tDCS rezultuje u LTP. Ipak, pokazuje se da između zona influksa Ca^{2+} dovoljnih da izazovu promene u ekscitabilnosti (LTP ili LDP) postoje tranzitorne zone (tzv. ničija zemlja; engl. *no man's land*). Tako, između dve zone plasticiteta (LTD i LTP), kao i u slučaju prevelike koncentracije Ca^{2+} ne dolazi do jasnih neuroplastičnih promena (Lisman, 2001; Stagg et al., 2018) (Slika 6). Ovaj model je u stanju da objasni zašto intenzivnija stimulacija može dovesti do snažnijih efekata, međutim, ukoliko se određeni limiti stimulacije u pogledu njenog trajanja ili intenziteta (npr. > 2 mA) prekorače, može doći do smanjenja efekata tDCS. Slično tome, model je u stanju da objasni na koji način može nastati i obrtanje naknadnih efekata tDCS, poput promene iz LTD u LTP, što se ponekad beleži u slučaju katodnih stimulacija snažnijeg intenziteta (Batsikadze et al., 2013; Stagg et al., 2018). O odnosu intenziteta stimulacije i efekata koji se evidentiraju biće više reči kasnije (vidi odeljak o intenzitetu i trajanju stimulacije).

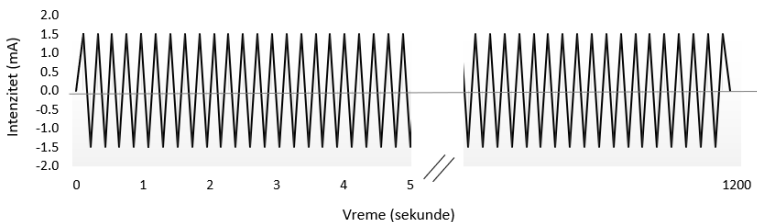


Slika 6. Promene u koncentraciji Ca^{2+} indukovane tDCS kao mehanizam indukovanja LTD i LTP. Nisko povećanje postsinaptičkog Ca^{2+} prouzrokuje LTD, dok stimulacija snažnijeg intenziteta prouzrokuje LTP. Između dve zone plasticiteta i u slučaju prevelike koncentracije Ca^{2+} usled stimulacije prejakog intenziteta postoje zone tranzicije (*ničija zemlja*), u kojima ne dolazi do očiglednih promena u plasticitetu (Lisman, 2001; Stagg et al., 2018).

Ipak, budući da zavise od velikog broja faktora, tačni mehanizmi delovanja tDCS na sistemskom nivou još uvek nisu do kraja poznati. Naime, mozak se sastoji od velikog broja ćelija različitog tipa, koje su u međusobnoj interakciji, te efekti izazvani slabim električnim poljem u pogledu aktivnosti pojedinačne ćelije ne mogu se direktno generalizovati na aktivnost grupa ćelija ili celokupnog nervnog sistema. Zbog te interakcije, ali i drugih mehanizama kao što su propagacija i homeostaza, tačni mehanizmi delovanja tDCS, ali i drugih tehnika transkranijalne električne stimulacije na neurofiziološkom nivou, u ovom trenutku nisu potpuno jasni.

Transkranijalna stimulacija naizmeničnom strujom (tACS)

Transkranijalna stimulacija naizmeničnom strujom (engl. *transcranial Alternating Current Stimulation - tACS*) predstavlja nešto noviji vid transkranijalne električne stimulacije u odnosu na tDCS. Kod transkranijalne stimulacije naizmeničnom strujom primenjuje se električna struja koja ritmički menja polaritet, oscilujući definisanom frekvencijom (Antal & Paulus, 2013). Dakle, za razliku od tDCS, kod koje je smer električne struje jednosmeran i kreće se od pozitivnog ka negativnom polu a intenzitet konstantan, tACS koristi naizmeničnu struju, tj. struju čiji se smer periodično menja, što rezultuje sinusoidalnim oblikom intenziteta električne struje. Tako, za razliku od tDCS, gde je jedna elektroda uvek pozitivno polarisana a druga uvek negativno, kod tACS ne postoje anoda i katoda jer se smer struje menja kroz vreme. Ponovo, najjednostavnija postavka podrazumeva pozicioniranje dve elektrode na glavi - kada je na jednoj elektrodi pozitivni polaritet, na drugoj je polaritet negativan i obrnuto. Primer tipičnog tACS protokola prikazan je na Slici 7.



Slika 7. Shematski prikaz tACS protokola u kome se struja slabog intenziteta aplikuje u trajanju od 20 minuta (1200 sekundi), pri čemu intenzitet osciluje u opsegu između +1.5 mA i -1.5 mA, u pravilnim intervalima od pet oscilacija u sekundi

Kada se tok stimulacije posmatra kroz vreme, stimulacija ima oblik sinusoide koja prelazi iz pozitivnog u negativni polaritet. Kada se tok posmatra na svakoj od elektroda pojedinačno,

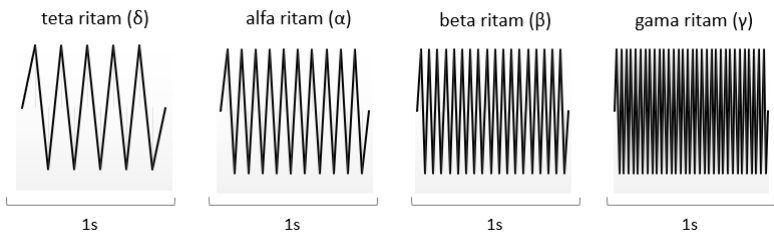
njihove sinusoide su istih amplituda, ali u suprotnim fazama. Kao što je već bilo reči u odeljku o tDCS, zbir intenziteta na obe elektrode uvek mora biti 0; tako, kada je na jednoj elektrodi +2 mA, na drugoj mora biti -2 mA.

Transkranijalna stimulacija naizmeničnom strujom, isto kao i tDCS, koristi slabu električnu struju - obično između 1 mA i 4 mA (Wischniewski et al., 2023). Ipak, kod tACS mnogo je teže govoriti o „intenzitetu stimulacije“, s obzirom da se intenzitet menja kroz vreme. Preciznije bi bilo govoriti o „maksimalnom intenzitetu“, odnosno o gornjoj granici amplitude oscilacije. Ipak, snaga električnog polja koje se generiše i dalje nije dovoljna da izazove akcione potencijale u nervnim ćelijama. Umesto toga, ritmičke oscilacije u intenzitetu električnog polja izazivaju ritmičke fluktuacije u membranskim potencijalima neurona.

Kako ne postoje elektrode koje se jednoznačno mogu nazvati anodom i katodom, već svaka od elektroda, u skladu sa definisanim stimulacionim protokolom, periodično menja svoju funkciju (anoda postaje katoda / katoda postaje anoda), mehanizmi delovanja tDCS i tACS se bitno razlikuju. Naime, dok mehanizam delovanja tDCS počiva na promenama u pravcu povećane ili smanjene ekscitabilnosti, veruje se da je mehanizam delovanja tACS baziran na usklađivanju, odnosno sinhronizaciji (engl. *entrainment*) endogenih neuralnih oscilacija sa frekvencijom spoljašnjeg stimulatora (Antal & Paulus, 2013; Veniero et al., 2015; Vosskuhl et al., 2018), do koje dolazi usled ritmičke depolarizacije i hiperpolarizacije membrana neurona u datoj frekvenci (Fertonani & Miniussi, 2017). Dakle, kod tACS, za razliku od tDCS, akcenat nije na modulaciji ekscitabilnosti datog neuralnog lokusa, već na modulaciji neuralnih oscilacija širih neuralnih mreža. Upravo zato, glavni parametar tACS nije njen intenzitet i pozicioniranje elektroda već upravo frekvencija oscilacije.

Neuromodulatorni potencijal tACS je mogućnost uticaja na moždane talase (engl. *brain waves, brain oscillations*), koji se

prirodno generišu sinhronizovanom električnom aktivnošću velikih populacija neurona. Oscilatornu aktivnost mozga možemo detektovati na površini glave korišćenjem elektroencefalografije (EEG). Prirodne oscilacije kreću se od veoma sporih talasa, koji tokom jedne sekunde imaju jednu do dve oscilacije, do onih brzih, sa i od 100 oscilacija u sekundi. Tako, spram učestalosti oscilacija, razlikujemo različite moždane ritmove: delta ritam (< 4 Hz), teta ritam (4-8 Hz), alfa ritam (8-13 Hz), beta ritam (13-30 Hz) i gama ritam (> 30 Hz). Na Slici 8 ilustrativno su prikazane oscilacije različitih ritmova.



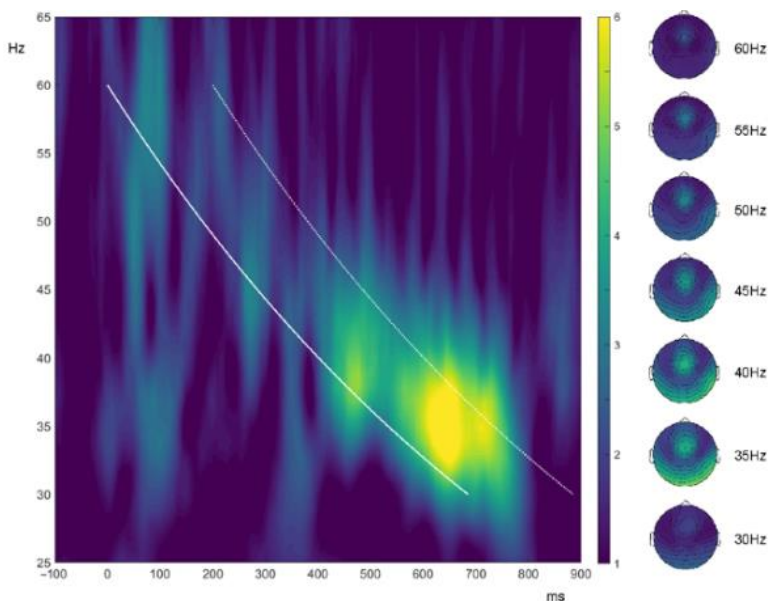
Slika 8. Shematski prikaz oscilacija u 1 sekundi za teta, alfa, beta i gama ritam

Ovi moždani ritmovi vezuju se za različita stanja, odnosno stepen budnosti i aktivacije (Hari & Puce, 2017). Delta ritam karakterišu spori talasi koji se najčešće javljaju tokom spavanja. Teta ritam beležimo pri pospanosti i meditaciji, a vezuje se i za procese pamćenja. Alfa ritam izražen je tokom budnog opuštenog stanja i biva supresovan kada smo mentalno aktivni, na primer kada obrađujemo informacije ili rešavamo zahtevne zadatke, kao i pri motornim radnjama. Beta ritam je u vezi sa različitim motornim funkcijama, kao i sa povećanom koncentracijom tokom rešavanja problema, dok brze oscilacije u gama ritmu beležimo pri procesiranju senzornih informacija, kao i u stanjima povećane pažnje i kognitivnog angažovanja. Budući da ritmička aktivnost mozga stoji u osnovi različitih fizioloških i bihevioralnih procesa u senzornom, motoričkom i kognitivnom domenu, tACS nam pruža mogućnost modulacije moždanih ritmova. Tako, ukoliko primenimo tACS u frekvenciji

od 10 Hz, možemo očekivati da će doći do povećanja amplitude oscilacija u alfa ritmu, odnosno modulacije moždane aktivnosti u smeru približavanja stanju budnog opuštanja.

Da je moguće modulirati moždane ritmove spoljašnjim stimulusima, znali smo i pre primene tACS. Naime, auditivna ili vizuelna stimulacija utiče na aktivnost senzornog korteksa, na način da dolazi do frekventne sinhronizacije između neutralnog ritma i stimulusa. Na primer, pri ritmičkoj prezentaciji jakog svetla, dolazi do fiziološkog odgovora u vidu vizuelnih evociranih potencijala koji prate frekvenciju vizuelnih stimulusa (Spaak et al., 2014; Vialatte et al., 2010). Na sličan način, ukoliko se ispitaniku pušta zvuk određene frekvencije, kao neurofiziološki odgovor beležićemo sinhronizaciju aktivnosti u auditivnom korteksu sa datom frekvencijom. Tako, možemo pojačati gama aktivnost prezentacijom periodičnih auditivnih stimulusa u frekvenciji 30–40 Hz (Slika 9).

Na sličan način, samo primenom električne umesto senzorne stimulacije, tACS ostvaruje efekte na moždane talase. Pošto se efekti tACS očekuju u određenom frekvencijskom opsegu, ova tehnika često se kombinuje sa neurofiziološkim metodama (npr. EEG snimanjem) kojima se beleži oscilatorna aktivnost mozga.



Slika 9. Efekti auditivne stimulacije na gama ritam, preuzeto iz jednog od naših radova (Griškova-Bulanova et al., 2023). Na slici je vremensko-frekvencijska analiza EEG signala registrovanog tokom auditivne stimulacije prezentacijom kratkih zvukova u gama frekvenciji (30–40 Hz). Na x-osi nalazi se vreme od prikazivanja stimulusa, dok je na y-osi frekvencija odgovora u EEG-u. Neurofiziološki odgovor javlja se između 500 ms i 800 ms posle prezentacije stimulusa u frekvenciji oko 35 Hz, što odgovara frekvenciji auditivno prezentovanih stimulusa.

Iako je osnovni princip jasan i višestruko pokazan na ćelijskim i animalnim modelima, mehanizmi delovanja tACS kao neuromodulacione metode nisu tako jednostavni. Naime, efekti bazirani na principu rezonance, odnosno sinhronizacije endogenih ritmova sa frekvencom stimulacije (engl. *entrainment*) javljaju se kao neposredni odgovor na tACS, odnosno traju dok stimulacija traje i nestaju neposredno po prestanku stimulacije, te se postavlja pitanje mehanizma kojim tACS ostvaruje naknadne efekte. Predložen je veći broj hipoteza (npr. *spike-timing-dependent plasticity*), koje se u suštini baziraju na interakciji između moždanih ritmova i tACS frekvencije. U prilog tome govore nalazi o izraženijim

neuromodulacionim efektima kada je tACS frekvencija bliža frekvenciji endogenih oscilacija, kao i kada je tACS fazno sinhronizovana sa endogenim oscilacijama (Wischniewski et al., 2023). Takođe, EEG studije pokazale su da tACS ne modulira moždanu aktivnost samo u frekvenciji stimulacije, već utiče i na druge funkcionalno povezane ritmove (Wischniewski et al., 2023).

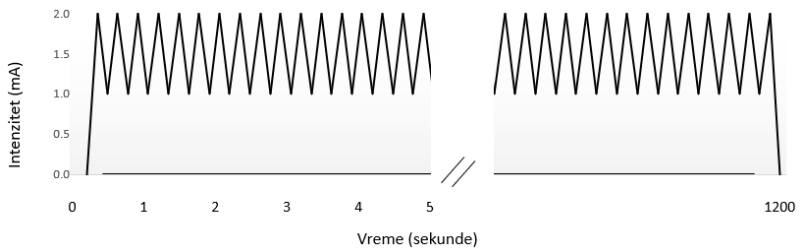
Transkranijalna stimulacija oscilirajućom jednosmernom strujom (otDCS)

Transkranijalna stimulacija oscilirajućom jednosmernom strujom (otDCS), slično kao tACS, koristi frekvencijski moduliranu struju, tj. električnu struju koja nije konstantna već oscilira u datoj frekvenciji (Herrmann et al., 2013). Međutim, za razliku od tACS, kod ovog tipa stimulacije ne dolazi do promene polariteta. Drugim rečima, električna struja osciluje u datoj frekvenciji, ali kao kod tDCS kreće se samo unutar pozitivnog ili unutar negativnog polariteta. Dakle, po svojim karakteristikama otDCS predstavlja svojevrsnu kombinaciju tDCS i tACS.

U najjednostavnijoj postavci sa dve elektrode, jedna bi bila pozitivnog, a druga negativnog polariteta, tako da ponovo imamo anodu i katodu između kojih se formira električno polje. Ali to polje nije konstantno, već njegov intenzitet ritmički varira, tj. osciluje. Uzmimo za primer anodni protokol u kom bi struja oscilovala u teta frekvenciji (npr. 5 Hz), oko vrednosti od 1.5 mA, sa amplitudom od 0.5 mA. U tom slučaju na pozitivno polarisanoj elektrodi intenzitet će se kretati između +1 mA i +2 mA, dok će na negativno polarisanoj elektrodi intenzitet varirati između -1 mA i -2 mA. Slično tome, u katodnom protokolu struja bi mogla da osciluje takođe u teta frekvenciji (npr. 5 Hz), oko 1.5 mA sa amplitudom od 0.3 mA i u tom slučaju bi intenzitet na negativno polarisanoj elektrodi varirao u intenzitetu od -1.2 mA i -1.8 mA, dok bi na pozitivno polarisanoj elektrodi varirao između +1.2 mA i +1.8 mA.

Kao što možemo primetiti, otDCS tehnika ima veći broj relevantnih parametara: 1) pozicioniranje i polaritet elektroda, 2) prosečan intenzitet stimulacije, 3) frekvenciju oscilacija i 4) amplitudu oscilacija koja određuje minimalni i maksimalni intenzitet stimulacije (Slika 10).

Kada govorimo o efektima, otDCS bi u načelu trebalo da kombinuje mehanizme delovanja tDCS i tACS. Naime, budući da tokom otDCS struja ne menja polaritet, ovaj tip stimulacije bi trebalo da poput tDCS dovodi do modulacije ekscitabilnosti. Istovremeno, s obzirom da tokom otDCS struja oscilira u datoj frekvenci, očekivano je da, poput tACS, proizvede efekte nalik sinhronizaciji moždanih talasa sa frekvencom oscilatora. Ipak, kako je otDCS relativno nov pristup u neinvazivnoj neuromodulaciji, još uvek nema ubedljivih empirijskih nalaza koji bi rasvetlili mehanizme delovanja ovog tipa transkranijalne električne stimulacije.



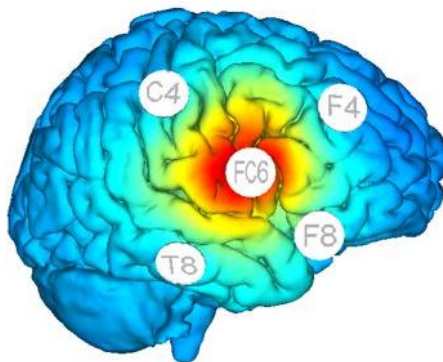
Slika 10. Shematski prikaz otDCS protokola u kom se struja slabog intenziteta aplikuje u trajanju od 20 minuta. Stimulacija je uvek u pozitivnom polaritetu, gde intenzitet varira između 1 i 2 mA, odnosno prosečni intenzitet stimulacije je 1.5 mA sa varijacijama od ± 0.5 mA. ⁶

⁶ Treba napomenuti da se veličina oscilacije nedosledno prijavljuje u naučnim radovima koji koriste ovu metodu - neki autori daju informacije o amplitudi, odnosno razlici između prosečnog i maksimalnog intenziteta, dok drugi prijavljuju punu veličinu oscilacije, odnosno razliku između maksimalnog i minimalnog intenziteta (engl. *peak-to-peak amplitude*).

Druge tehnike transkranijalne električne stimulacije

Kao što smo do sada videli, postoji veći broj parametara koje je moguće varirati kako bi se upotrebom slabog električnog polja ostvarili neuralni efekti. Pošto od pozicije elektroda zavisi tok struje, odnosno zavise regije mozga koje će biti zahvaćene električnim poljem, istraživači su došli na ideju da mogu koristiti veći broj elektroda kako bi optimizovali oblik električnog polja, odnosno maksimizovali efekte stimulacije u regijama od interesa. Tako je nastala transkranijalna električna stimulacija visoke preciznosti (engl. *HD-tDCS*).

HD-tDCS tehnika ne koristi dve već pet elektroda u 4x1 konfiguraciji (Datta et al., 2008). To znači da se na glavu postavlja pet manjih elektroda i u slučaju anodne stimulacije jedna od njih će biti pozitivno polarisana (anoda), dok će četiri biti negativno polarisane. Dakle, kada je cilj anodna stimulacija, anoda se postavlja iznad regije mozga od interesa, dok se katode postavljaju oko nje (Slika 11). Naravno, u slučaju katodne stimulacije centralno postavljena elektroda biće negativnog, dok će elektrode koje je okružuju biti pozitivnog polariteta.



Slika 11. HD-tDCS 4x1 postavka elektroda, sa anodom pozicioniranom na FC6 i četiri povratne elektrode suprotnog polariteta koje je okružuju

HD-tDCS na ovaj način formira relativno fokalno električno polje iznad regije od interesa. Dodatno, kako zbir intenziteta na svim elektrodama mora biti 0, centralna elektroda će imati veći intenzitet nego svaka od negativno polarisanih elektroda pojedinačno, što imajući u vidu da se intenzitet gubi pri prolasku od kože glave ka mozgu, najverovatnije dovodi do toga da intenzitet električnog polja ispod referentnih elektroda bude premali za ostvarivanje bilo kakvih efekata na nervno tkivo. Drugim rečima, ovakav raspored elektroda bi teorijski trebalo da oblikuje i usmeri električno polje, a da efekti budu u skladu sa polaritetom centralne elektrode (ekscitirajući ukoliko je pozitivnog i inhibirajući ukoliko je negativnog polariteta).

Iako se najčešće koristi, 4x1 nije jedina konfiguracija sa većim brojem elektroda. Naime, kako bi se maksimizovao efekat na određenu regiju, moguće je postaviti tri, četiri, pet ili veći broj elektroda, od kojih ne mora jedna biti pozitivnog, a sve druge negativnog polariteta. Tako su nastale kompleksne konfiguracije, bazirane na matematičkim simulacijama električnog polja, koje se zbirno nazivaju multifokalna električna stimulacija (engl. *multifocal low-intensity current stimulation*).

Takođe, električno polje koje se formira između većeg broja elektroda ne mora biti konstantno, već i ono može uzeti sinusoidni oblik, pa tako nastaje transkranijalna stimulacija naizmeničnom strujom visoke preciznosti (HD-tACS) ili multifokalna tACS stimulacija. Naravno, to otvara mogućnost primene i HD-otDCS ili multifokalnih otDCS protokola.

Kao što stimulacija nije ograničena u pogledu broja elektroda, tako ni promene intenziteta ne moraju biti ritmičke. Tako, transkranijalna stimulacija slučajnim šumom (engl. *transcranial random noise stimulation, tRNS*), koja predstavlja varijantu tACS (Antal & Paulus, 2013), primenjuje naizmeničnu struju koja osciluje na „slučajan“ način, nesistematski menjajući frekvenciju i intenzitet stimulacije. Ova tehnika može se primeniti u širokom frekventnom spektru od 0.1 Hz do 640 Hz (Antal & Paulus,

2013) i u nižem frekvencijskom opsegu 0.1 Hz-100 Hz (engl. *low frequency tRNS*). O tačnim mehanizmima delovanja ove tehnike ne zna se mnogo, ali se pretpostavlja da unošenje šuma u sistem menja odnos između šuma i signala, te su efekti tRNS visoko zavisni od stanja, odnosno neuralne aktivnosti u momentu primene ovog tipa stimulacije.

Lažna stimulacija

Sa metodološke strane, kako bi se moglo zaključivati o efikasnosti bilo kakve eksperimentalne manipulacije, neophodno je da postoji odgovarajuća kontrolna situacija. U idealnom scenariju kontrolna situacija bi pojavno trebalo da bude u potpunosti istovetna eksperimentalnoj situaciji od interesa, izuzev ključnog elementa, kome se i atribuiraju promena od interesa, a koji je prisutan u eksperimentalnoj ali ne i kontrolnoj situaciji. U kontekstu tES, ta istovetnost bi trebalo da se ogleda u svim aspektima stimulacije koje ispitanik opaža, uključujući senzacije na koži, tajming stimulacije u okviru sesije i trajanje protokola, postupak pozicioniranja i konfiguraciju elektroda, dinamiku i tip kognitivne procene itd.

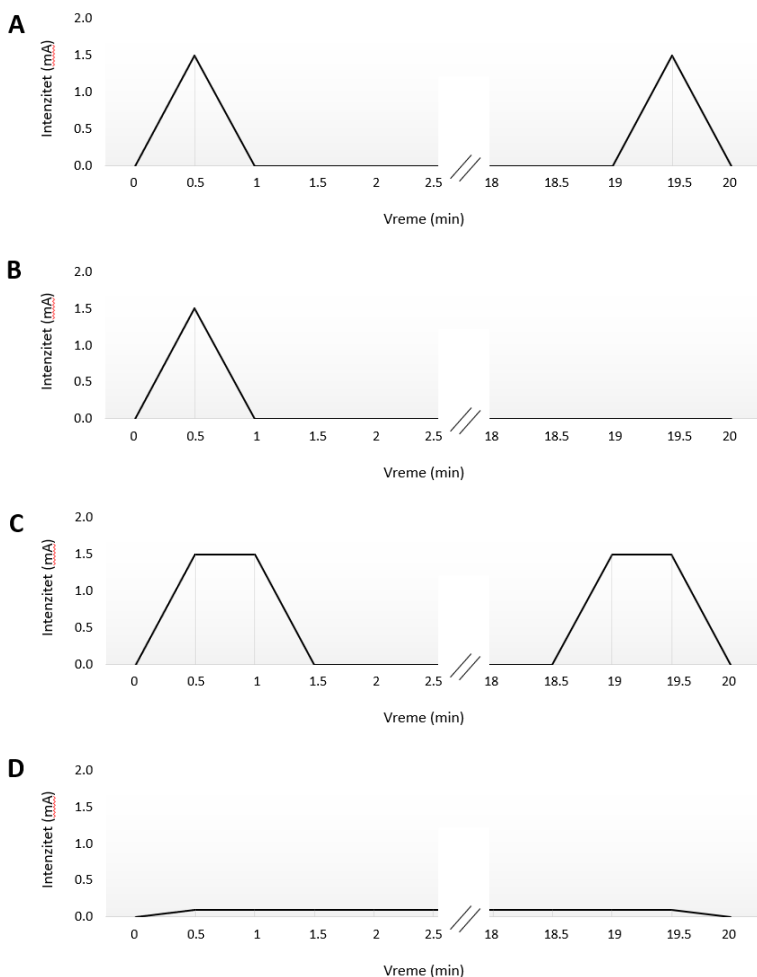
U tES studijama zlatni standard je nacrt koji uključuje situaciju lažne stimulacije (engl. *sham*)⁷, koja predstavlja vid kontrolnog protokola. Studije koje uključuju pravu i lažnu stimulaciju u literaturi se označavaju kao sham-kontrolisane studije (engl. *sham-controlled trials*).

Po analogiji sa farmakološkim studijama, lažna stimulacija bi odgovarala placebo, odnosno šećernoj piluli (engl. *sugar pill*), koja bi, dakle, trebalo da liči na pravi lek, ali za razliku od pravog leka ne sadrži „aktivnu supstancu“ koja dovodi do promene od interesa. Otud, u tES studijama lažna stimulacija po svim

⁷ Iako se lažna stimulacija ponekad u literaturi naziva i placebo, to je placebo situacijom/protokolom, ovakav naziv potencijalno nije najprecizniji budući da u ovoj situaciji ipak dolazi do određenog vida stimulacije.

karakteristikama liči na aktivni stimulacioni protokol, odnosno protokol prave ili verum stimulacije, s tim što nema mogućnost da izazove neurofiziološki efekat. Kako bi lažna stimulacija ostvarila svoju ulogu u eksperimentalnom dizajnu, ispitanik ne sme biti svestan koji tip stimulacije dobija - pravi ili lažni (vidi odeljak o uspešnosti maskiranja stimulacionih protokola). Stoga je ključno da kutane senzacije budu što sličnije pravoj stimulaciji, odnosno da ispitanici ne mogu napraviti razliku između prave i lažne stimulacije na osnovu prisustva/odsustva ili opaženog intenziteta senzacija na koži.

Tipičan protokol lažne stimulacije ima istovetan početak i kraj kao i prava stimulacija. Naime, na početku standardnog protokola lažne stimulacije jačina struje se tokom prvih nekoliko sekundi (npr. 30 sekundi) postepeno pojačava (engl. *ramp-up*) do definisanog intenziteta prave stimulacije (npr. 1.5 mA). Međutim, za razliku od aktivne stimulacije tokom koje dati intenzitet ostaje nepromenjen tokom čitave sesije (u slučaju tDCS) ili pak oscilira u datoj frekvenciji (u slučaju tACS ili otDCS), u situaciji lažne stimulacije intenzitet struje se, pošto je dostigao definisanu vrednost, tokom narednih nekoliko sekundi (npr. 30 sekundi) postepeno smanjuje do 0 mA (engl. *ramp-down*), gde ostaje do pred sam kraj vremena predviđenog za stimulaciju. Pri kraju protokola (npr. poslednjih 60 sekundi) intenzitet stimulacije se ponovo postepeno pojačava (engl. *ramp-up*) od 0 mA do definisane vrednosti prave stimulacije (npr. 1.5 mA), nakon čega se tokom poslednjih nekoliko sekundi (npr. 30 sekundi) ponovo postepeno smanjuje do 0 mA (engl. *ramp-down*), kada se protokol i završava. Na taj način, stimulacija punog intenziteta aplikovana je samo 1-2 s na početku i na kraju vremena predviđenog za stimulaciju. Shematski prikaz tipičnog protokola lažne stimulacije prikazan je na Slici 12.



Slika 12. Protokoli lažne stimulacije (engl. *sham*) koji se koriste u tES studijama. (A) Sham protokol sa podizanjem i spuštanjem intenziteta na početku i na kraju vremena predviđanog za stimulaciju, koji ujedno predstavlja i najčešće korišćen sham protokol; (B) Protokol sa podizanjem i spuštanjem intenziteta samo na početku stimulacije - može se koristiti kada je vreme trajanja stimulacije varijabilno i zavisi od, na primer, brzine rada na kognitivnim zadacima; (C) Protokol sa kratkotrajnom (30-60 sekundi) primenom prave stimulacije; (D) protokol sa primenom stimulacije veoma niskog intenziteta tokom celokupnog perioda predviđenog za stimulaciju

Kako su senzacije na površini kože glave po pravilu najizraženije tokom prvih nekoliko sekundi stimulacije, nakon čega obično iščezavaju usled habituacije (Nitsche et al., 2008), a ispitanici obično osetljiviji na promene u intenzitetu stimulacije pre nego na prisustvo ili odsustvo kontinuirane stimulacije, lažni protokol koji garantuje istovetnost početka i kraja aktivnog i lažnog stimulationskog protokola u načelu obezbeđuje minimalnu distinktivnost između dve situacije na nivou kožnih senzacija. Naravno, trajanje stimulacije koja se primenjuje nekoliko sekundi tokom lažnog protokola nedovoljno je da proizvede bilo kakve neurofiziološke, pa samim tim ni bihevioralne efekte (Nitsche et al., 2008), što upravo i omogućava korišćenje ovog tipa protokola kao eksperimentalne kontrole. Drugim rečima, poređenje kognitivnog učinka u situaciji aktivne stimulacije sa postignućem u situaciji lažne stimulacije predstavlja osnov za utvrđivanje efekta tES protokola od interesa.

Kao alternativa opisanom protokolu lažne stimulacije ponekad se koriste i drugi oblici lažnih protokola. Na primer, moguće je primeniti podizanje i spuštanje intenziteta samo na početku stimulacije, ili primeniti pun intenzitet stimulacije tokom kratkog vremenskog perioda - tipično kraće od 60 sekundi. Takođe, neki istraživači opredeljuju se za primenu izrazito niskog intenziteta tokom celog perioda stimulacije (Slika 12). Tokom ovog protokola intenzitet struje se, takođe, na samom početku postepeno pojačava (engl. *ramp-up*), ali ne do intenziteta prave stimulacije već do višestruko slabijeg intenziteta (npr. 0.1 mA) (Thair et al., 2017), na kom i ostaje do samog kraja, kada se ponovo smanjuje do 0 mA. Iako se u ovom slučaju stimulacija primenjuje tokom celog trajanja protokola, njen intenzitet je nedovoljan da dovede do neurofizioloških efekata. Ipak, mana ovakvog pristupa jeste potencijalno veća verovatnoća da ispitanici budu svesni razlike između pravog i lažnog protokola. Naime, očekivano je da će veći intenzitet struje proizvesti snažnije senzacije (vidi odeljak o bezbednosti i tolerabilnosti tES). Kako je intenzitet od, na primer, 0.1 mA izrazito nizak, vrlo je plauzibilno da ispitanici neće osetiti nikakve senzacije na koži glave.

Iako većina navedenih protokola lažne stimulacije obezbeđuje adekvatnu kontrolnu situaciju za proveru efekata aktivne stimulacije, neki autori smatraju da upravo različiti tipovi lažnog protokola predstavljaju jedan od izvora varijabilnosti u rezultatima koje tES studije prijavljuju (Fonteneau et al., 2019).

Konačno, nekada nacrt istraživanja pored lažnog protokola uključuje i aktivni kontrolni protokol (engl. *active control*)⁸. Ovaj protokol je u potpunosti istovetan stimulationsom protokolu od interesa u pogledu intenziteta i trajanja stimulacije, ali su elektrode drugačije pozicionirane ne glavi. Drugim rečima, u eksperimentalnoj situaciji čije efekte proveravamo elektroda se postavlja na regiju od interesa, dok se u situaciji aktivne kontrole elektroda pozicionira na kontrolni lokus, tj. lokus koji je irelevantan za datu funkciju, odnosno čijom se stimulacijom ne očekuju nikakvi efekti na funkciju koja se ispituje (Woods et al., 2016). Tako, na primer, ukoliko bismo želeli da ispitamo facilitatorne efekte tDCS na radnu memoriju, u situaciji aktivne stimulacije anodu bismo mogli postaviti na dorzolateralni prefrontalni korteks, dok bi u kontrolnoj situaciji anoda mogla biti pozicionirana iznad primarnog motornog korteksa, tj. zone M1⁹. Na taj način, zagarantovano je da ispitanici u obe eksperimentalne situacije imaju potpuno uporedive senzacije za vreme celokupnog trajanja stimulacije, što bi u načelu trebalo da obezbedi uspešno maskiranje razlika između dve situacije. Ipak, ovaj tip kontrolnog protokola je potencijalno

⁸ Iako se u literaturi aktivna kontrola može pronaći kao jedna od varijanti „lažnog protokola“, ona to svakako nije. U pitanju je prava aktivna stimulacija, ali usmerena na one regije mozga koje nisu od interesa za ispitivanu funkciju. Zagovornici ovog pristupa istakli bi da su prava i lažna/kontrolna stimulacija istovetne po svim karakteristikama, te ovaj tip stimulacije predstavlja najstroži vid kontrole u eksperimentalnom dizajnu. Ipak, treba imati u vidu da svaki eksperimentalni nacrt koji za cilj ima izvođenje zaključaka o prisustvu/odsustvu efekata mora uključivati i situaciju lažnog protokola koja ne može izazvati fiziološke efekte na bilo koji deo korteksa.

⁹ Naravno, ovde bi se očekivalo da neuromodulacija dorzolateralnog prefrontalnog korteksa, ali ne i M1, dovede do boljeg postignuća u zadatku radne memorije.

manje adekvatan u studijama koje koriste tES za modulaciju kognitivnih nego visoko lokalizovanih funkcija poput, na primer, motornih funkcija. Naime, budući da tES tehnike ne krasi visoka fokalnost (vidi odeljak o prednostima i ograničenjima tES), kao i činjenica da su kognitivne funkcije široko distribuirane u asocijativnim zonama korteksa, postavlja se pitanje koji lokus stimulacije predstavlja zapravo kontrolni, tj. onaj čijom stimulacijom se ne očekuje bilo kakva promena u funkciji od interesa.

Aktivna kontrola za druge vrste tES, kao što su tACS ili otDCS, može se ogledati u primeni kontrolne frekvencije. Tako, ako želimo da pokažemo da su alfa talasi relevantni za određenu funkciju, primenićemo tACS u frekvenciji od 10 Hz, dok će aktivna kontrolna situacija biti tACS stimulacija istog intenziteta i trajanja, samo u frekvenciji od 1 Hz ili 30 Hz.

Prednosti i ograničenja transkranijalne električne stimulacije u odnosu na druge metode neinvazivne neuromodulacije

U poređenju sa drugim metodama neinvazivne neuromodulacije poput, na primer, TMS, transkranijalnu električnu stimulaciju karakteriše nekoliko značajnih prednosti:

- **Bezbednost:** Najpre, tES je bezbedna metoda, tj. ne proizvodi nikakve negativne strukturalne ili funkcionalne promene, bilo kratkoročne bilo dugoročne (Antal et al., 2017; Bikson et al., 2016). Na primer, jedan od ozbiljnijih, mada veoma retkih, neželjenih efekata TMS je indukcija epileptičnog napada (Priori et al., 2009), do kog ne može doći primenom tES metoda (Woods et al., 2016).
- **Tolerabilnost:** Transkranijalnu električnu stimulaciju karakteriše visok nivo tolerabilnosti u poređenju sa drugim NIBS metodama budući da dovode do minimalnih nelagodnosti, najčešće u vidu blagih

osećaja peckanja ili svraba ispod elektroda (Brunoni et al., 2011; Poreisz et al., 2007). Dosadašnji nalazi ukazuju da tES karakteriše manji broj i intenzitet neželjenih efekata nego neke druge metode (Priori et al., 2009).

- **Mobilnost:** Tehnike transkranijalne električne stimulacije karakteriše visok nivo mobilnosti opreme, kao i ispitanika za vreme samog tretmana (Filmer et al., 2014; Priori et al., 2009). Naime, neki od novijih stimulatora omogućavaju udaljeno upravljanje bez kablova, što čini da ispitanici mogu biti u potpunosti mobilni. Takođe, to omogućava sprovođenje tES eksperimenata u različitim prostorima i lak prenos opreme. Za razliku od navedenog, primena TMS ili TUS po pravilu zahteva specifično opremljenu laboratoriju, čija aparatura nije mobilna, kao i seting u kom se ispitanik ne sme pomerati i biti aktivan.
- **Dostupnost:** Cene tES aparata su do nekoliko desetina puta manje od drugih NIBS sistema, što tES tehnike čini atraktivnim kako u istraživačke svrhe, tako i u kliničke svrhe (Bjekić et al., 2021; Filmer et al., 2014; Priori et al., 2009). Naime, tES tehnike su po pravilu jednostavne za korišćenje, pa je otvorena mogućnost upotrebe ovih tehnika u kućnom setingu u terapijske, a potencijalno i u preventivne svrhe, što ih čini atraktivnim za smanjenje troškova zdravstvenog sistema.
- **Maskiranje stimulacionih protokola:** U poređenju sa TMS, tES intervencije omogućavaju uverljivije sprovođenje lažne intervencije, tj. protokola lažne stimulacije jer, uz izuzetak blagih senzacija na koži, ispitanici retko kada imaju izraženije senzacije koje bi mogli da atribuiraju tretmanu aktivne stimulacije (Nitsche et al., 2008). Dodatno, budući da tokom uobičajenog protokola lažne stimulacije ispitanici zaista bivaju stimulisani nekoliko sekundi na početku i na kraju protokola, kada su senzacije po pravilu najizraženije, ispitanici retko mogu da razlikuju lažni i pravi protokol. Isto tako, dok kod TMS postoje jasne razlike između, na

primer, stimulacionog protokola visoke i niske frekvencije (usled različite frekvencije klikova), anodna i katodna stimulacija, kao i različiti tipovi stimulacije (npr. tDCS i otDCS), proizvode približno slične senzacije koje, u načelu, onemogućavaju njihovu diferencijaciju, na taj način obezbeđujući istovetnost različitih eksperimentalnih situacija (Priori et al., 2009).

Uprkos svim prednostima, metode transkranijalne električne stimulacije nisu bez nedostataka. Osnovna ograničenja metoda koje počivaju na aplikaciji električnog polja slabog intenziteta u odnosu na druge metode neinvazivne neuromodulacije su:

- **Niska spacijalna (prostorna) rezolucija:** Pre svega, sve tES metode odlikuje relativno niska prostorna rezolucija. Na primer, fokalnost stimulacije TMS se može ograničiti na svega 25 mm² ili manje (Priori et al., 2009). Za razliku od toga, u većini tES studija koriste se elektrode relativno velike površine (npr. 25 cm² ili 35 cm²), koje samim tim stimulišu znatno šire područje. Dodatno, budući da struja putuje između (najmanje) dve elektrode, zavisno od njihovog pozicioniranja, efekti stimulacije na neurofiziološkom planu mogu se javiti u široko distribuiranim regijama mozga (Filmer et al., 2014). Ovo ograničenje se delimično može umanjiti primenom stimulacionih protokola visoke preciznosti, međutim, čak i u tom slučaju fokalnost stimulacije je znatno niža od one koja se može postići korišćenjem TMS.
- **Niska temporalna (vremenska) rezolucija:** Za razliku od TMS kod koje magnetni puls ostvaruje neurofiziološki efekat u momentu kada je isporučen, efekti tES nisu trenutni. Još uvek nema preciznih podataka o tome koliko je vremena potrebno da neuroni budu izloženi slabom električnom polju kako bi došlo do promene u membranskom potencijalu. Ipak, nalazi ukazuju da neurofiziološki efekti ne počinju i ne završavaju se sa početkom, odnosno krajem stimulacije.

Posledica ovog ograničenja ogleda se u tome da za razliku od TMS, koja može biti vremenski vezana za određeni stimulus ili tip stimulusa, tES se ne može na taj način primenjivati.

Uprkos niskoj spacijalnoj i temporalnoj rezoluciji čini se da prednosti tES tehnika u kontekstu istraživanja kognitivnih funkcija značajno prevazilaze njihova ograničenja. Pre svega, u osnovi kognitivnih funkcija, a posebno više kognicije, stoje široko distribuirane kortikalne zone, tako da nešto niža fokalnost ovih tehnika ne predstavlja u tolikoj meri ograničavajući faktor. Ovaj problem još je manje značajan kada je reč o korišćenju tES u kliničke svrhe (npr. terapiji) budući da intervencije ovog tipa po pravilu zahvataju stimulaciju velikih kortikalnih regija poput motorne zone u rehabilitaciji nakon moždanog udara ili dorzolateralnog prefrontalnog korteksa kod lečenja depresije (Priori et al., 2009). Dodatno, razvojem novih tES protokola visoke preciznosti, kao i matematičkih modela koji omogućavaju aproksimaciju distribucije električnog polja u mozgu za definisane parametre stimulacije, nedostatak fokalnosti ovih tehnika se dodatno umanjuje. Ograničenja koja se tiču temporalne rezolucije od značaja su samo za određena istraživačka pitanja (npr. hronometrijska istraživanja), dok je vremenska preciznost značajno manje relevantna u većini istraživanja sa kognitivnim funkcijama.

Bezbednost i tolerabilnost transkranijalne električne stimulacije

Kada se govori o neželjenim efektima transkranijalne električne stimulacije, važno je napraviti razliku između tolerabilnosti i bezbednosti. Tolerabilnost se pre svega odnosi na prisustvo neprijatnih i neželjenih efekata koji ne izazivaju nikakva strukturalna i funkcionalna oštećenja, dok se bezbednost odnosi na štetne i potencijalno opasne efekte po ispitanike i/ili pacijente (Woods et al., 2016). Stoga se bezbednosni aspekti tES odnose na ozbiljne neželjene efekte, koji se definišu kao teške ili medicinski značajne promene koje podrazumevaju potrebu za hospitalizacijom, a koje potencijalno mogu biti opasne po život ispitanika (Antal et al., 2017). Sa druge strane, tolerabilnost podrazumeva neželjene efekte u rasponu od blagih simptoma, koji ne zahtevaju nikakav medicinski tretman ili intervenciju, do umerenih neželjenih efekata, koji zahtevaju manje, po pravilu neinvazivne intervencije (Antal et al., 2017).

Bezbedna primena transkranijalne električne stimulacije

Bezbednost transkranijalne električne stimulacije višestruko je pokazana na različitim modelima - od tkiva, preko animalnih modela, do primene na ljudima, uključujući decu i vulnerabilne populacije. Ipak, o bezbednosti bilo koje tehnike možemo govoriti samo ukoliko se primenjuje u skladu sa propisanim uputstvima i unutar definisanih bezbednosnih parametara.

Osnovni sigurnosni kriterijumi u vezi sa primenom tES tehnika obuhvataju intenzitet stimulacije, odnosno intenzitet struje u miliamperima (mA), veličinu elektroda i iz njih izvedene parametre gustine struje, kao i vremensko trajanje stimulacije. Empirijska evidencija o bezbednosti tES protokola pokriva „konvencionalne“ tES protokole niskog intenziteta (< 4 mA) i trajanja stimulacije do 60 minuta (dnevno) (Antal et al., 2017). Poređenja radi, gustine struje u mozgu za koje je u animalnim studijama i studijama modelovanja utvrđeno da mogu dovesti do lezija iznose od 6.3-13.0 A/m², dakle, u pitanju su višestruko veće vrednosti od onih koje se uobičajeno primenjuju u tDCS studijama na ljudima (Antal et al., 2017; Bikson et al., 2016). Takođe, kada je reč o tACS, dosadašnji nalazi pokazuju da se primena amplituda od čak 10 mA, kao i frekvencija u opsegu od nekoliko kHz, mogu smatrati potpuno bezbednim (Antal et al., 2017).

U prilog bezbednosti tES ubedljivo govori nalaz da pri upotrebi konvencionalnih tDCS protokola u istraživanjima na ljudima nije bilo ni jednog izveštaja o ozbiljnom štetnom efektu ili nepovratnoj povredi u više od 33.200 sesija i 1.000 ispitanika sa ponovljenim sesijama (Bikson et al., 2016).

Ipak, ne postoji dovoljna empirijska evidencija u pogledu bezbednosti primene tES pod određenim specifičnim uslovima. Kako bi se obezbedila bezbedna primena tES, pre uključivanja u istraživanje ispitanici moraju ispuniti određeni broj inkluzionih kriterijuma. Tipičan upitnik koji se daje ispitanicima pre uključivanja u studiju prikazan je u Tabeli 1.

Tabela 1. Skrining upitnik za učešće u tES studijama

	Pitanja	DA	NE
1	Da li imate bilo kakav metal u glavi (npr. hirurške spojnice, šrapnel, splintere, fragmente, klipove) ili elektronske implante u mozgu ili lobanji, kohlearne implante, stimulator mozga itd.)? (Ako je odgovor DA, navedite vrstu metala i lokaciju/e)		
2	Da li imate metal ili bilo koji elektronski uređaj na drugim mestima u vašem telu, kao što su srčani pejsmejker ili metalni fragmenti? (Ako je odgovor DA, navedite uređaj i lokaciju/e)		
3	Da li ste ikada bili podvrgnuti hirurškim procedurama koje su uključivale glavu ili kičmenu moždinu? (Ako je odgovor DA, navedite lokaciju/e)		
4	Da li ste ikada imali povredu glave praćenu oštećenjem ili gubitkom svesti?		
5	Da li imate problema sa kožom ili neko kožno oboljenje na poglavini kao što su dermatitis, psorijaza ili ekcemi?		
6	Da li imate epilepsiju ili ste ikada imali konvulzije, epileptični napad?		
7	Da li ste ikada imali nesvesticu ili sinkopu?		
8	Da li ste trudni ili postoji šansa da jeste?		
9	Da li ste ikada bili podvrgnuti transkranijalnoj električnoj (tES) ili magnetnoj stimulaciji (TMS) u prošlosti? (Ako jeste, da li je bilo neželjenih događaja? Objasnite)		
10	Da li patite od migrena?		
11	Da li trenutno imate medicinsku dijagnozu koja se odnosi na psihološko ili neurološko stanje?		
12	Da li imate ikakve rane na glavi koje nisu u potpunosti zarasle?		
13	Da li trenutno uzimate bilo kakve lekove, sa preporukom lekara ili samostalno (uključujući rekreativnu upotrebu psihoaktivnih supstanci), izuzimajući pilule za kontracepciju? (Ako je odgovor DA, navedite naziv leka)		

Uputstvo za popunjavanje upitnika: Ovaj upitnik popunjava se pre uključivanja ispitanika u tES studiju. Veoma je važno da iskreno odgovorite na svako pitanje. Ukoliko imate bilo kakvu dilemu ili niste sigurni kako da odgovorite na neko pitanje, konsultujte se sa osobom koja sprovodi eksperiment.

Ovaj upitnik nastao je kao konsenzus velikog broja istraživača u oblasti neinvazivne neuromodulacije (Antal et al., 2017), a adaptiran je za upotrebu na srpskom jeziku i dopunjen u skladu sa sugestijama Etičkog odbora. Pitanja u upitniku odnose se na postojanje metala u telu, koji zbog svojih fizičkih karakteristika mogu uticati na protok struje kroz telo. Takođe, kako bi se smanjio rizik od pojave neželjenih efekata, u studije se ne uključuju ispitanici sa različitim strukturalnim ili funkcionalnim oštećenjima (osim kada to nije cilj istraživanja). Izbegava se uključivanje ispitanika koji imaju probleme sa kožom poput dermatitisa, ekcema, psorijaze, rana, posebno na mestu aplikacije elektroda, jer sunđer, paste i rastvori koji se koriste mogu pogoršati ovakve promene na koži. S obzirom da nema dovoljno podataka o interakciji tES sa nekim farmakološkim supstancama, po pravilu se ne uključuju ispitanici koji su pod farmakoterapijom, osim uz posebnu dozvolu lekara. Trudnoća, kao i primena psihoaktivnih supstanci, zbog specifičnog stanja ispitanika, izbegava se kao preventivna mera za javljanje neočekivanih efekata. Važno je napomenuti da potvrđan odgovor na jedno ili više pitanja ne predstavlja apsolutnu kontraindikaciju za učešće u tES studijama, ali istraživač treba pažljivo da izbalansira odnos rizika i benefita za svakog pojedinačnog ispitanika, kao i da omogući ispitanicima da budu upoznati sa potencijalnim neželjenim efektima, kako bi bili u mogućnosti da donose informisane odluke u vezi sa učešćem u studiji.

Tolerabilnost transkranijalne električne stimulacije i mogući neželjeni efekti

Kada je reč o tolerabilnosti, blagi i umereni neželjeni efekti u studijama transkranijalne električne stimulacije su relativno česti i uglavnom se ispoljavaju u vidu različitih, manje ili više neprijatnih, senzacija na koži. Svi ovi neželjeni efekti su po pravilu kratkotrajni, najizraženiji u prvih nekoliko sekundi stimulacije i pretežno ograničeni na površine koje se nalaze neposredno ispod elektroda (Nitsche et al., 2003).

Jedna od prvih evaluacija neželjenih efekata tDCS bazirana je na podacima prikupljenim od preko 500 zdravih ispitanika koji su bili podvrgnuti stimulacionom protokolu od 1 mA u trajanju od 20 minuta, pri čemu je anoda bila postavljena na M1, a referentna elektroda na kontralateralnu supraorbitalnu regiju. Niče i saradnici su sumirali ove nalaze prikupljene u periodu od 2000. do 2003. i zaključili da su uobičajeni neželjeni efekti tDCS upravo prolazne senzacije peckanja ispod elektroda, kao i svetlosni bljeskovi pred očima koji se javljaju ukoliko se stimulacija naglo upali ili ugasi (Nitsche et al., 2003), a koji se mogu izbeći postepenim pojačavanjem/smanjenjem intenziteta stimulacije (engl. *ramp-up/down*) (Woods et al., 2016). U jednoj od kasnijih studija sprovedenoj na zdravim dobrovoljcima korišćena je tDCS intenziteta 1 mA ili 2 mA u trajanju od 20 minuta, pri čemu je anoda bila postavljena iznad prefrontalnog korteksa (PFC), a katoda iznad kontralateralne supraorbitalne regije (Iyer et al., 2005). Ni u ovoj studiji nisu utvrđene ozbiljnije nuspojave, a jedino su kod dva ispitanika zabeleženi neželjeni efekti u vidu prolaznog crvenila na koži ispod anode prouzrokovanog vazodilatacijom.

Jedna od prvih studija u kojoj je sistematski ispitan veći broj neželjenih efekata tDCS uključila je 567 tDCS sesija i 102 ispitanika, od čega su većina (75.5%) bili zdravi ispitanici (Poreisz et al., 2007). Studija je obuhvatila tri tDCS situacije - anodnu, katodnu i lažnu stimulaciju, stimulacione protokole različitog trajanja (od 9 do 15 minuta), kao i različita pozicioniranja elektroda (iznad motornih i nemotornih oblasti, uključujući prefrontalne, okcipitalne, temporalne i parijetalne regije). Pokazalo se da su najčešći neželjeni efekti tDCS blago peckanje tokom stimulacije (prijavljeno od strane 70.6% ispitanika tokom i 7.8% nakon tDCS), blagi svrab ispod elektroda (30.4% ispitanika tokom i 14.9% nakon tDCS), blage senzacije vreline (21.6% ispitanika tokom i 3.0% nakon tDCS), senzacija bola (15.7% ispitanika tokom i 3.0% nakon tDCS). Od drugih neželjenih efekata, relativno učestalo se javljao umor (35.3% ispitanika tokom i 22.6% nakon tDCS), dok su teškoće u koncentraciji (10.8% ispitanika tokom i 3.9% nakon tDCS),

glavobolja (4.9% ispitanika tokom i 11.8% nakon tDCS), mučnina (2.9% ispitanika tokom tDCS) beleženi relativno retko. U ovoj studiji ni u jednom slučaju nisu zabeležene promene u vizuelnoj percepciji.

Slično prethodnoj studiji, Brunoni i saradnici (Brunoni et al., 2011) sprovedi su sistematski pregled neželjenih efekata u tDCS studijama koje su obuhvatile zdrave ispitanike (70.1%), kao i pacijente. Najčešći neželjeni efekti bili su svrab ispod elektroda (39.3% u aktivnoj stimulaciji, nasuprot 32.9% u lažnoj stimulaciji), peckanje (22.2% u aktivnoj stimulaciji, nasuprot 18.3% u lažnoj stimulaciji), glavobolja (14.8% u aktivnoj stimulaciji, nasuprot 16.2% u lažnoj stimulaciji), nelagodnost (10.4% u aktivnoj stimulaciji, nasuprot 13.4% u lažnoj stimulaciji), osećaj vreline (8.7% u aktivnoj stimulaciji, nasuprot 10% u lažnoj stimulaciji), od kojih nijedan neželjeni efekat nije bio značajno češći u aktivnoj nego u kontrolnoj grupi.

Relativno visoka učestalost blagih neželjenih efekata je zabeležena i u studiji Keslera i saradnika (Kessler et al., 2012) (1.5 mA; montaža aktivne elektrode iznad frontalnih, parijetalnih ili temporalnih regija; trajanje stimulacije između 10 i 12 minuta). U ovoj studiji koja je uključila 277 zdravih ispitanika zabeležena je nešto veća učestalost tipičnih neželjenih efekata koji se inače javljaju u tDCS eksperimentima, poput peckanja (tokom tDCS 76.9%, nakon tDCS 24.9), svraba (tokom tDCS 68.2%, nakon tDCS 25.6%), vreline (tokom tDCS 54.2%, nakon tDCS 12.3%), bola (tokom tDCS 24.9%, nakon tDCS 5.1%) i umora (tokom tDCS 20.9%, nakon tDCS 17.7%). Kao i u prethodnim studijama, većina neželjenih efekata bila je slabog intenziteta. Međutim, za razliku od prethodne studije, ovde su zabeležene razlike u učestalosti neželjenih efekata tokom stimulacije u korist aktivne tDCS u poređenju sa lažnom stimulacijom – peckanje (89.1% naspram 53.2%), svrab (81.4% naspram 42.6%), osećaj vreline (65.0% naspram 33.0%), bol (31.7% naspram 11.7%), glavobolja (15.3% naspram 9.6%), kao i teškoće u koncentrisanju (41.5% naspram 24.5%). Ipak, pokazalo se da nakon stimulacije razlike između aktivne i lažne

stimulacije opstaju samo za kutane senzacije poput svraba (33.3%, naspram 10.6%), peckanja (30.6%, naspram 13.8%) i osećaja vreline (16.9%, naspram 3.2%).

U potonjem istraživanju Fertoni i saradnika nisu pronađene tako ubedljive razlike u senzacijama između aktivnog i lažnog stimulatorynog protokola (Fertoni et al., 2015). Ova studija obuhvatila je čak 531 zdravog ispitanika, odnosno ukupno 693 eksperimentalne sesije sa različitim stimulacijama (434 tDCS, 109 tACS, 150 tRNS sesija) iz većeg broja tES eksperimenata u kojima su korišćeni različiti intenziteti stimulacije (0.75-1 mA, 1.5-2 mA), različite montaže (frontalna, centralna, okcipitalna), kao i različite veličine elektroda (9 cm², 16 cm², 22.9 cm², 25 cm², 35 cm²). Intenzitet stimulacije senzacija je procenjivan nakon stimulatorynih sesija. Rezultati ovog istraživanja su pokazali da lokus stimulacije ne utiče značajno na percepciju senzacija. Tako se pokazalo da frontalna, centralna, kao i okcipitalna montaža elektroda u podjednako meri indukuju senzacije u vezi sa stimulacijom (Fertoni et al., 2015). Takođe, pokazalo se da postavljanje referentne elektrode na cefalne, odnosno ekstracefalne pozicije ne menja percepciju senzacija. Očekivano, dobijeno je da su snažnije senzacije po pravilu povezane sa većim intenzitetom stimulacije. Međutim, kontraintuitivno, utvrđeno je da su senzacije izraženije prilikom upotrebe elektroda većih dimenzija nego elektroda manjih dimenzija uprkos tome što je gustina struje za isti intenzitet stimulacije obrnuto proporcionalna njihovoj veličini (Fertoni et al., 2015). Najverovatniji uzrok tome je što prilikom korišćenja velikih elektroda veći broj kutanih receptora biva stimulisano istovremeno, te u sumaciji proizvode intenzivnije kožne senzacije.

Studije pokazuju da su senzacije na koži ispod elektroda uobičajeno manje intenzivne u slučaju tACS i tRNS nego za tDCS (Fertoni et al., 2015), ali i druge stimulatoryne protokole poput otDCS (Živanović et al., 2022). Takođe, neki nalazi pokazuju da se senzacije tokom tACS i tRNS ne razlikuju značajno od onih tokom lažnog stimulatorynog protokola

(Fertonani et al., 2015). Međutim, postoje rezultati koji pokazuju da tACS u teta frekvenciji dovodi do uporedivih senzacija kao i tDCS u pogledu peckanja na koži, ali i snažnijeg osećaja peckanja na koži u odnosu na lažnu stimulaciju (Lang et al., 2019). Ipak, razlike između tACS i tDCS protokola, kao i lažne stimulacije, nisu dobijene u pogledu osećaja svraba, vreline i nelagodnosti (Lang et al., 2019).

Prema nekim navodima, senzacije na koži u tACS stimulaciji su najjače za frekvencije u opsegu između 10 i 30 Hz, a najizraženije pri frekvenciji stimulacije od 20 Hz (Antal et al., 2017). Očekivano, takođe se pokazuje da su senzacije izraženije na većim intenzitetima stimulacije nego na nižim (Antal et al., 2017). Fosfeni (engl. *phosphenes*), odnosno bljesci svetla pred očima znatno češće se sreću kod tACS nego kod drugih tipova tES. Ovo je posebno slučaj sa frekvencijama u rasponu od 8 do 40 Hz i intenzitetom struje preko 1 mA (Antal et al., 2017). Pored amplitude i frekvencije stimulacije, na pojavu fosfena primarno utiče pozicioniranje elektroda (Antal et al., 2017). Tako, ukoliko je elektroda postavljena blizu oka, verovatnije je da će tACS dovesti do percepcije fosfena. Prema nekim nalazima, najizraženiji fosfeni zabeleženi su u slučaju frontalnih montaža elektroda (Antal et al., 2017). Sa druge strane, ukoliko je elektroda postavljena nešto dalje od oka, retinalni fosfeni se sreću sa znatno manjom učestalošću. Na primer, u jednoj od naših studija, u kojoj je elektroda koja je najbliža oku bila pozicionirana na obraz, fosfeni su prijavljeni od strane manje od 10% ispitanika (Živanović et al., 2022).

Kao još jedna od neželjenih reakcija na tACS može se javiti i treperenje vizuelnog polja. Na primer, u studiji Langa i saradnika čak 47% ispitanika je prijavilo treperenje vizuelnog polja u situaciji tACS, za razliku od lažne stimulacije i tDCS, u kojima nijedan takav slučaj nije zabeležen (Lang et al., 2019). Nije sasvim jasno prilikom koje montaže elektroda je ova senzacija najizraženija.

Iako je uobičajena dužina trajanja tACS stimulacije do 20 ili 30 minuta, a intenzitet stimulacije uobičajeno do oko 2 mA, znatno duži protokoli, kao i protokoli sa većim intenzitetom (npr. 5 mA), mogu se naći u literaturi. U ovim studijama, koje prevazilaze uobičajene tACS protokole, kao jedini neželjeni simptom prijavljivana je prolazna glavobolja (Antal et al., 2017).

Do sada nema radova koji su se specifično bavili neželjenim efektima i tolerabilnošću otDCS tokom i nakon stimulacije. Ipak, kako otDCS po svojim karakteristikama predstavlja kombinaciju tACS i tDCS nema razloga očekivati drugačiju tolerabilnost ovog tipa stimulacije. Rezultati studija koje su direktno poredile senzacije tokom stimulacije u različitim tipovima tES protokola pokazuju da samoprocena neprijatnosti tokom otDCS, iako nešto izraženija u poređenju sa lažnom stimulacijom, nije značajno različita od standardnog tDCS protokola (Vulić et al., 2021; Živanović et al., 2022). Ovde je važno napomenuti da je stepen neprijatnosti otDCS, kao i drugih stimulationskih protokola, bio prilično nizak (ispod 2.5 na desetostepenoj skali). Ipak, pokazuje se da je osećaj neprijatnosti tokom otDCS nešto slabije izražen u poređenju sa tACS (Živanović et al., 2022). Međutim, ove razlike ne mogu se nedvosmisleno pripisati samom obliku toka struje, već potencijalno intenzitetu stimulacije koji je u slučaju tACS u pomenutoj studiji bio nešto niži.

Što se HD-tES tiče, studije pokazuju da ovaj tip stimulacije proizvodi senzacije koje su uporedive sa drugim tipovima tES. Tako je demonstrirano da 4x1 HD-tDCS u trajanju od 20 do 30 minuta nezavisno od intenziteta (2 mA ili 3 mA) dovodi do sličnog profila senzacija kao i lažna stimulacija (Reckow et al., 2018). Od senzacija peckanje je zabeleženo kao najčešći neželjeni efekat (59% aktivna stimulacija, 56% lažna stimulacija), praćen osećajem vreline (51% aktivna stimulacija, 50% lažna stimulacija) i svrabom (24% aktivna stimulacija, 20% lažna stimulacija). Kao i za druge tipove tES, i ovde je većina prijavljenih senzacija bila slabog intenziteta, sa svega 4% sesija

u kojima je zabeležen izražen stepen prisutnosti ovih senzacija (Reckow et al., 2018).

Ipak, neki nalazi pokazuju da HD-tES dovodi do izraženijih senzacija nego klasično bipolarno pozicioniranje elektroda. Tako Hil i saradnici (Hill et al., 2017) prijavljuju da primena HD-tDCS od 1 mA iznad prefrontalnog korteksa nakon 5 minuta stimulacije dovodi do snažnijih senzacija svraba (ali ne i peckanja i osećaja vreline), kako u poređenju sa lažnom stimulacijom tako i u poređenju sa klasičnim tDCS. Ove razlike u senzacijama se najverovatnije mogu pripisati većoj gustini struje ispod mesta aplikacije (Antal et al., 2017). Ipak, u pomenutoj studiji se pokazalo da se nakon 15 minuta stimulacije dobijene razlike u senzacijama između HD-tDCS, tDCS i lažne stimulacije u potpunosti gube, pritom rezultirajući uspešnim maskiranjem tipa stimulacije (Hill et al., 2017).

Pažljivi čitalac primetiće da se procenti ispitanika koji prijavljuju neželjene efekte i senzacije veoma razlikuju od studije do studije. Razlozi za to su višestruki. Senzacije na koži koje proizvodi tES za većinu ljudi su nove - te ograničeno iskustvo sa ovakvim tipom senzacija utiče na to da ispitanici na različite načine opisuju i prijavljuju doživljaj. Takođe, zapažene su značajne individualne razlike u pragu, intenzitetu i kvalitetu doživljaja. Konačno, ne postoji standardizovani način beleženja i prijavljivanja senzacija, što dodatno otežava poređenje među studijama. Kako bi se to prevazišlo, u našim eksperimentima koristimo skalu za praćenje neželjenih efekata, koja predstavlja relativno obuhvatan spisak neželjenih efekata navođenih u literaturi (Tabela 2).

Tabela 2. Upitnik za praćenje neželjenih efekata u tES studijama. Pre i posle tES ispitanik za svaki od simptoma upisuje vrednost od 1 (uopšte nije prisutan) do 10 (intenzivan). U Tabeli 2 je prikazan primer odgovora ispitanika za svaki od simptoma.

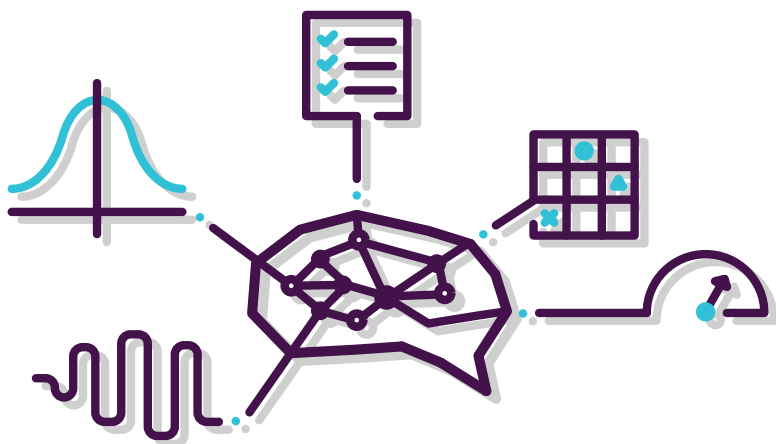
Potencijalni simptomi	procena pre tES tretmana	procena posle tES tretmana
Glavobolja	3	4
Bol u vratu	1	1
Bol u leđima	2	1
Zamagljen vid	1	1
Iritacija poglavine	1	2
Peckanje	1	3
Svrab	1	3
Ubrzan rad srca	1	1
Osećaj vreline	1	1
Naleti vrućine	1	1
Vrtoglavica	1	1
Akutna promena raspoloženja	1	1
Zamor	2	2
Anksioznost	2	1
Metalni ukus u ustima	1	1
Nešto drugo:	<i>Ne</i>	<i>Ne</i>

Uputstvo za popunjavanje upitnika: Ovaj upitnik popunjava se pre i nakon tretmana. Molimo Vas da za svaki od navedenih neželjenih efekata procenite da li je i u kojoj meri trenutno prisutan kod Vas tako što ćete u odgovarajuću kolonu uneti vrednost od 1 (uopšte nije prisutan) do 10 (intenzivan). Ukoliko imate neki od simptoma koji nije naveden, molimo Vas, dopišite ga i naznačite njegov intenzitet. Važno je da na sva pitanja iskreno odgovorite. Ukoliko imate bilo kakvu dilemu ili niste sigurni kako da odgovorite na neko pitanje, konsultujte se sa osobom koja sprovodi eksperiment.

Kao dodatak ovoj skali, korisno je senzacije ispitanika pratiti i tokom tretmana. Na primer, čak i ako procena senzacija tokom stimulacije nije od centralnog interesa za studiju, istraživač može prikupiti ove informacije tako što će u unapred definisanim vremenskim intervalima (npr. na svakih pet minuta od početka stimulacionog protokola) tražiti od ispitanika da izvesti o intenzitetu senzacija koje oseća. Ovakva procena

intenziteta senzacija može biti od posebnog interesa kada se bihejvioralni efekti mere tokom stimulacije budući da pruža neposredan uvid u dinamiku senzacija koje mogu interferirati sa učinkom koji se simultano meri. Naravno, u ovom slučaju neophodno je obezbediti da dinamika procene ne interferira sa kognitivnim zadatkom od interesa.

METODOLOŠKI ASPEKTI STUDIJA SA TRANSKRANIJALNOM ELEKTRIČNOM STIMULACIJOM



Metodološke odluke i izazovi

Primena tES i drugih metoda neinvazivne neuromodulacije u kognitivnim neuronaukama predstavlja pravi metodološki izazov. Fleksibilnost ovih metoda omogućava variranje velikog broja parametara kao što su tip protokola (konstantni ili oscilatorni), pozicija, broj i veličina elektroda, intenzitet i trajanje stimulacije, vreme primene u odnosu na kognitivne zadatke, jednokratna ili višestruka primena itd. Upravo ta fleksibilnost stavlja istraživača pred veliki broj odluka koje je potrebno doneti u procesu dizajniranja eksperimenta. Kada se na to dodaju uobičajeni metodološki izazovi poput odabira tipa eksperimentalnog dizajna (npr. sa ponovljenim ili neponovljenim merenjima), odabira populacije ispitanika koji će učestvovati u istraživanju (zdravi dobrovoljci, specifične grupe, klinička populacija itd.), kao i odabira adekvatnih instrumenata i zadataka za procenu kognitivnih funkcija i mera za kontrolu potencijalnih konfundirajućih efekata, dizajniranje tES studije postaje veoma izazovno. Poglavlje koje sledi posvećeno je metodološkim dilemama i izazovima u tES studijama, uz osvrt na prednosti i ograničenja različitih pristupa, praćen praktičnim preporukama.

Eksperimentalni dizajn istraživanja

Jedna od prvih istraživačkih odluka koju je potrebno doneti kod sprovođenja tES studija jeste ona o tipu nacrtu istraživanja. Naime, istraživač bira da li će se za proveru efekata stimulacije koristiti neponovljeni (engl. *between-subjects design*),

odnosno nacrt sa paralelnim grupama (engl. *parallel groups*) ili ponovljeni (engl. *within-subjects design*), odnosno ukršteni dizajn (engl. *crossover design*). Iako je većina prednosti i nedostataka koje ova dva nacrt sa sobom nose primenjiva na sve vrste eksperimentalnih studija, ovde ćemo se fokusirati na specifične prednosti i nedostatke pomenutih nacrt u tES studijama.

Tipičan nacrt sa paralelnim grupama izgledao bi tako da se ispitanici uključeni u studiju na slučajan način podele u dve grupe - grupu koja će dobiti pravu stimulaciju (A) i grupu koja će dobiti lažnu stimulaciju (B). U kliničkim istraživanjima ovaj dizajn imaju studije sa randomizovanom kontrolom (engl. *randomized control trials, RCT*). U idealnom slučaju A i B grupa ispitanika bile bi jednake po svim relevantnim kriterijumima za dati eksperiment.

Tipičan ponovljeni, odnosno ukršteni dizajn podrazumeva da svi ispitanici uključeni u studiju prolaze kroz tretman, kako pravom, tako i lažnom stimulacijom, s tim što polovina ispitanika dobija prvo pravu, pa lažnu (A-B), dok druga polovina dobija prvo lažnu, pa pravu stimulaciju (B-A). Drugim rečima, svaki ispitanik učestvuje u obe eksperimentalne sesije (A-B ili B-A redosledom), te se poređenje vrši unutar ispitanika, a između eksperimentalnih situacija.

Osnovna prednost eksperimentalnih nacrt sa ukrštenim dizajnom jeste bolja kontrola konfundirajućih varijabli koje potiču od samog ispitanika. U kontekstu tES studija ovde se pre svega misli na individualne razlike u neuroanatomiji, kao i kognitivnim funkcijama od interesa. Stoga poređenje ispitanika sa samim sobom u dve (ili više) eksperimentalnih situacija predstavlja najbolji vid kontrole ovih izvora varijanse greške¹⁰.

¹⁰ Iako ukršteni nacrt omogućava visok stepen kontrole, ovaj tip nacrt potencijalno nije optimalan kada su u pitanju kliničke studije u kojima se ispituju kumulativni efekti većeg broja tES sesija (Bjekić et al., 2021).

Ukršteni nacrt nosi i određene rizike, koji najpre potiču iz višestrukog izlaganja istog ispitanika kognitivnim zadacima i stimulacionim protokolima.

Prvi problem predstavlja uvežbavanje u kognitivnim zadacima. Naime, u ponovljenom dizajnu ispitanici u različitim eksperimentalnim sesijama rešavaju slične kognitivne zadatke, a najčešće paralelne forme istog zadatka. Upravo ta sličnost zadataka daje osnov za poređenje učinka u različitim eksperimentalnim sesijama, te omogućava zaključivanje o efektivnosti stimulacije, ali ujedno povećava mogućnost uvežbavanja ispitanika kroz eksperimentalne sesije. Problem nastaje zbog toga što se ne uvežbavaju svi ispitanici istim tempom. Uvežbavanje može dovesti do efekta plafona (engl. *ceiling effect*), a efekti uvežbavanja mogu biti konfundirani sa efektima stimulacije. Dodatno, ukoliko su eksperimentalne sesije vremenski blisko raspoređene, može se pretpostaviti da će potencijalni efekti uvežbavanja biti izraženiji (o ovome će detaljnije biti reči u odeljku o merenju kognitivnih efekata).

Drugi problem predstavlja takozvano „prelivanje“ efekata prave stimulacije na situaciju sa lažnom stimulacijom (engl. *carry-over effect*; *spill-over effect*) (Woods et al., 2016). Naime, kao što smo videli, efekti tES nisu samo trenutni, već traju i nakon stimulacije. Iako se trajanje neurofizioloških i bihevioralnih efekata nakon jedne tES sesije pre meri minutima i satima nego danima (Nitsche & Paulus, 2000, 2001), važno je voditi računa da ispitanici koji su prošli pravu stimulaciju u momentu kada im se aplikuje lažna (A-B) nisu i dalje pod dejstvom prave stimulacije.

Treći problem odnosi se na povećan rizik od uspešnog razlikovanja prave i lažne stimulacije od strane ispitanika. Naime, činjenica da ista osoba ima iskustvo kako prave tako i lažne stimulacije povećava verovatnoću da ona primeti razlike u senzacijama između protokola, te je lažnu stimulaciju teže maskirati u ponovljenim nacrtima (vidi poglavlje o uspešnosti maskiranja stimulacionih protokola).

Kako bi se ovi problemi minimizovali, kod ponovljenih nacрта važno je voditi računa o razmaku između sesija. Dobra praksa je odvajanje eksperimentalnih sesija sedam i više dana (Bjekić et al., 2021) da bi se izbegli naknadni efekti stimulacije (uzima se da efekti jedne tES sesije ne mogu trajati više od nekoliko dana), minimizovao efekat uvežbavanja i kako bi iskustvo prethodne stimulacije bilo u dovoljnoj meri zaboravljeno ili pak nedostupno neposrednom poređenju u cilju identifikacije pravog, odnosno lažnog tES protokola.

Kod nacрта sa paralelnim grupama u kojima različite grupe ispitanika prolaze kroz različite eksperimentalne situacije (npr. jedna grupa izložena je pravoj, a druga lažnoj stimulaciji) mogućnost prelivanja efekata, kao i uvežbavanja u kognitivnim zadacima, u potpunosti je isključena. Ovo ujedno predstavlja i jednu od najznačajnijih prednosti ovog tipa nacрта.

Zagovornici primene RCT metodologije u tES studijama ističu da se slučajnim svrstavanjem ispitanika u eksperimentalnu i kontrolnu grupu, uz potpunu maskiranost (engl. *blinding*) istraživača i ispitanika za pripadnost eksperimentalnoj grupi, postiže najbolja kontrola uslova i najviši kvalitet dokaza.

Ipak, poznato je da slučajan raspored ispitanika u grupe, posebno za male uzorke kakvi se obično koriste u studijama koje primenjuju transkranijalnu električnu stimulaciju, može biti suboptimalan budući da može dovesti do nedovoljne ujednačenosti grupa po relevantnim svojstvima (Bjekić et al., 2021). Tako može doći do situacije u kojoj slučajnim svrstavanjem ispitanici u grupi sa aktivnom stimulacijom imaju viši nivo kognitivnih sposobnosti, te da zabeležene razlike između grupa ne budu posledica stimulacije već karakteristika samih ispitanika. Stoga je kod nacрта sa paralelnim grupama ipak neophodno ujednačiti grupe po nizu relevantnih parametara poput osnovnih sociodemografskih varijabli (pol, uzrast, obrazovanje), kao i po kognitivnim varijablama od interesa za studiju. Za te svrhe mogu se koristiti početna merenja (engl. *baseline measures*), odnosno pretest, čiji

rezultati mogu poslužiti za ujednačavanje grupa, ali i potonju statističku kontrolu pri oceni efekata.

Čak i najpažljivije ujednačavanje ne garantuje kreiranje u potpunosti paralelnih grupa – nekada zato što su karakteristike ispitanika takve da nije moguće formirati dve ili više grupa koje će biti ujednačene po svim relevantnim parametrima, a nekada zato što ne možemo zadati adekvatan pretest. Zato, u eksperimentima sa malim brojem ispitanika u kojima se želi priorizovati kontrola individualnih razlika najbolje je primeniti ukršteni dizajn, vodeći računa o svim rizicima koje sa sobom nosi.

Druga početna istraživačka odluka odnosi se na pitanje da li želimo da merimo trenutne efekte jednokratne primene tES ili pak da ispitujemo kumulativne efekte većeg broja sesija. Naravno, i jednokratni i kumulativni efekti mogu se ispitivati kroz dizajn sa paralelnim grupama ili ukršteni dizajn¹¹. Istraživači usmereni na bazična istraživanja kognitivnih funkcija uglavnom su orijentisani na jednokratnu primenu tES. Sa druge strane, istraživači više orijentisani ka potencijalnoj primeni tES u terapiji i rehabilitaciji biće pre skloni nacrtima u kojima se veći broj tES sesija primenjuje tokom većeg broja dana (obično pet ili deset dana, odnosno jednu ili dve nedelje), a efekti se mere nakon serije sesija – neposredno i/ili odloženo (engl. *follow-up*). Ovde je važno imati na umu da će kumulativni efekti verovatno biti veći nego efekti jedne sesije. Ipak, kako je provera kumulativnih efekata znatno zahtevnija u pogledu vremena i resursa, utvrđivanje postojanja efekata jedne sesije obično

¹¹ Ukršteni dizajn tES studija je adekvatniji kada se procenjuju jednokratni (engl. *single session*) nego kumulativni, bilo fiziološki bilo bihevioralni, efekti, kako bi se izbegli izazovi koji nastaju kao posledica nacrti sa višestrukim osnovama (engl. *multiple baseline design*). Ukršteni nacrt je preporučljiv u situacijama kada razlike u početnom nivou (engl. *baseline*) nisu od značaja za hipoteze koje se testiraju (Bjekić et al., 2021).

predstavlja uslov za sprovođenje studija tretmana (engl. *treatment studies*).

Odabir tES tehnike i tipa stimucionog protokola

Budući da svaki od opisanih tipova tES ima svoje specifičnosti, izbor specifične tES tehnike i tipa stimucionog protokola prvenstveno zavisi od ciljeva konkretnog istraživanja. Tako se tDCS može koristiti ukoliko je istraživač zainteresovan za ispitivanje da li i na koji način promene u ekscitabilnosti određenih delova mozga dovode do specifičnih neurofizioloških i bihejvioralnih posledica koje su od značaja za neku kognitivnu funkciju. Ukoliko je u fokusu istraživanja uloga i značaj kortikalnih oscilacija za funkciju od interesa, tACS i potencijalno otDCS mogu predstavljati tehnike izbora. Drugim rečima, izbor oscilatornih protokola omogućava ispitivanje kauzalne uloge moždanih talasa u datoj kognitivnoj funkciji, dok izbor protokola sa konstantnom stimulacijom omogućava ispitivanje uloge moždane regije čija aktivnost se modulira.

Takođe, moguće je u istom eksperimentu koristiti različite tES tehnike. Nažalost, studije u kojima se različiti stimuciono protokoli direktno kontrastiraju i dalje su relativno retke. Direktna komparacija različitih tES tehnika značajna je ne samo iz praktične (npr. zbog potencijalne primene u terapijske svrhe) već i istraživačke perspektive. Naime, poređenje efekata tES protokola koji počivaju na različitim mehanizmima delovanja mogu pružiti direktan uvid u neuralne mehanizme koji stoje u osnovi različitih kognitivnih funkcija.

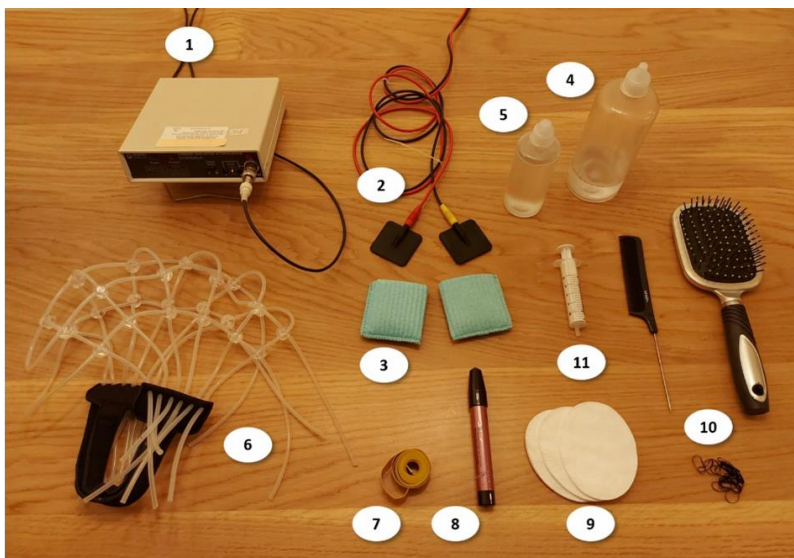
Studije koje komparativno ispituju fiziološke ili bihevioralne efekte različitih tehnika električne stimulacije veoma su retke, te ćemo ovde nevesti dva primera takvih istraživanja.

U studiji Abellaneda-Pereza i saradnika (Abellaneda-Pérez et al., 2020) upoređivani su tDCS i tACS efekti na neuralnu aktivnost snimanu magnetnom rezonancom tokom izvođenja zadatka radne memorije i u stanju mirovanja. Ispitanici su bili podeljeni u tri grupe: prva je primala stimulaciju transkranijalnom direktnom strujom (2 mA), druga je primala stimulaciju naizmeničnom strujom (2 mA peak-to-peak, 6 Hz), a treća je primala lažnu stimulaciju. Sve tri grupe stimulaciju su primale sa elektroda postavljenih na levi dorzolateralni prefrontalni korteks i desni supraorbitalni region, i to za vreme boravka u skeneru. Magnetna rezonanca snimana je u stanju mirovanja dok ispitanik prima stimulaciju, zatim tokom izvedbe zadatka dok takođe traje stimulacija, kao i tokom izvedbe zadatka i tokom mirovanja pošto se stimulacija završila. Rezultati su pokazali da tDCS povećava konektivnost, posebno unutar Mreže standardnog režima (engl. *Default-Mode Network*, DMN), dok je tACS smanjuje. Takođe, pokazano je da tDCS povećava angažovanje neuralnih mreža u izvedbi zadatka radne memorije nakon stimulacije u poređenju sa istom aktivnošću tokom stimulacije, dok tACS ostvaruje upravo obrnute efekte. Ovakvi nalazi direktno pokazuju različite mehanizme delovanja dve tehnike.

U jednom našem istraživanju (Živanović et al., 2022) direktno su poređeni efekti tri tipa transkranijalne električne stimulacije na učinak u zadatku kratkoročnog asocijativnog pamćenja. Naime, ista grupa ispitanika je kontrabalansiranim redosledom prolazila kroz sesije u kojima je tokom rešavanja zadatka dobijala tDCS (1.5 mA), tACS (2 mA peak-to-peak 4-8 Hz), otDCS (1.5 mA \pm 0.5 mA, 4-8 Hz) ili lažnu stimulaciju. Poređenjem učinka na zadatku, pokazano je da tDCS primarno ostvaruje efekte na manjim nivoima težine (tj. na kraćim nizovima asocijacija koje je potrebno upamtiti), dok oscilatorne tehnike tACS i otDCS ostvaruju efekte na višim nivoima težine (tj. na težim, odnosno dužim nizovima). Ovi nalazi ukazuju na angažovanje različitih mehanizama pri kognitivnoj obradi sa manjim i većim memorijskim zahtevima.

Materijali potrebni za izvođenje tES studija

Za sprovođenje studija sa transkranijalnom električnom stimulacijom neophodno je prvo nabaviti materijale i osigurati tehničke uslove za sprovođenje eksperimenta. Kako tehnički uslovi i dostupni materijali ograničavaju mogućnosti primene, te se posledično odražavaju i na sam eksperimentalni dizajn, ovde ćemo prikazati osnovne materijale koji se koriste u tES studijama. Osnovni set materijala potrebnih za sprovođenje tES studija prikazan je na Slici 13.



Slika 13. Materijali potrebni za tES eksperiment [preuzeto iz (Bjekić et al., 2021)]. 1 - tES aparat, 2 - elektrode, 3 - sušteraste kesice, 4 - fiziološki rastvor, 5 - alkohol, 6 - kapa, 7 - krojački metar, 8 - olovka, 9 - tupferi, 10 - pribor za kosu, 11 - špric

Uređaj za transkranijalnu električnu stimulaciju

Na tržištu postoji veći broj uređaja koji su dostupni i čija je upotreba na ljudima odobrena od strane relevantnih regulatornih tela. Iz bezbednosnih razloga poželjno je da

stimulator ima maksimalnu snagu električne struje ograničenu na nekoliko miliampera. Uređaji se razlikuju po stepenu kompleksnosti i slobode koju daju korisnicima. Tako se najjednostavniji uređaji sastoje samo iz kutije stimulatora i dve elektrode, a njima se upravlja direktno na uređaju - tj. moguće je njegovo paljenje/gašenje i određivanje trajanja stimulacije. Ovakvi aparati po pravilu mogu proizvesti tDCS i protokol lažne stimulacije. Sa druge strane, postoje fleksibilniji uređaji kojima se softverski upravlja i koji omogućavaju programiranje svih parametara stimulacije - od broja elektroda (za multifokalne protokole), preko intenziteta, trajanja, ali i oblika signala koji će služiti za generisanje električnog polja. Ovi uređaji pored klasične tDCS mogu proizvoditi razne tipove stimulacije, uključujući tACS, otDCS, tRNS itd. Neki tES uređaji su statični (potrebno je za njih obezbediti postolje ili mesto na stolu), dok su neki mobilni i često se postavljaju na kapu, te nalaze na glavi ispitanika tokom stimulacije. Preporuka je da svaki aparat za tES ima baterijsko napajanje.

Elektrode

U tES eksperimentima mogu se koristiti različiti tipovi elektroda koji variraju u obliku, kao i u veličini. Najčešće se koriste gumene elektrode četvrtastog, kružnog ili prstenastog oblika, površine 25 cm² ili 35 cm². U tES studijama se najčešće sreću četvrtaste elektrode veličine 5x5 cm ili 5x7 cm, a sve češće i kružne elektrode sličnih površina. Poslednjih godina proizvode se i elektrode manjih dimenzija koje nisu od gume, već su posrebrene. One se najčešće koriste za različite multifokalne konfiguracije kod HD-tDCS i sličnih protokola.

Sunderaste kesice

Kako elektrode ne smeju biti u direktnom dodiru sa kožom jer usled zagrevanja mogu dovesti do oštećenja kože, one se po pravilu stavljaju u sunderaste kesice (engl. *sponge pockets*). Kako bi se povećala provodljivost, sunderi se natapaju fiziološkim rastvorom. Alternativno, na površinu elektroda koje

se postavljaju na kožu može se naneti provodni gel, nakon čega se elektrode mogu direktno postaviti na glavu. Ovde treba imati na umu da površina sundera (a ne površina elektroda) predstavlja kontaktnu površinu sa kožom, te i površinu stimulacije. Na primer, ukoliko koristimo elektrodu veličine 5x5 cm i jačinu stimulacije od 2 mA, ali elektrodu ubacimo u sunderastu kesicu veličine 35 cm², gustina struje koja se u tom slučaju generiše neće biti jednaka 0.080 mA/cm² (2/25) već manja i iznosiće 0.06 mA/cm² (2/35). Dakle, površina sundera je od velikog značaja za gustinu električnog polja koje se generiše prilikom stimulacije.

Konduktori: fiziološki rastvor, gel i konduktivna pasta

Kako bi se povećala provodljivost, sunderaste kesice u koje se stavljaju elektrode je potrebno natopiti fiziološkim rastvorom (0.9% NaCl). Količina fiziološkog rastvora koji treba aplicirati na pojedinačnu sunderastu kesicu zavisi od njene veličine. Uobičajeno, na sunder koji odgovara površini elektrode od 25 cm² dovoljno je naneti između 10 i 15 ml fiziološkog rastvora (Bjekić et al., 2021). Sunder bi trebalo da bude dovoljno vlažan da se ne osuši tokom trajanja stimulacije (npr. 20 minuta), ali ne toliko mokar da kaplje. Nedovoljna navlaženost sundera može dovesti do loše provodljivosti i visokog otpora. Takođe, nedovoljno vlažan sunder se može tokom stimulacije previše osušiti, te dovesti do gubitka kontakta. U tom slučaju neophodno je sundera ponovo navlažiti fiziološkim rastvorom pomoću šprica ili pipete (Woods et al., 2016), što često predstavlja izazov kada je celokupna oprema već postavljena na glavi ispitanika. Sa druge strane, ukoliko je elektroda previše natopljena fiziološkim rastvorom, može doći do promene oblika distribucije električnog polja (Woods et al., 2016), posebno ukoliko su dve elektrode pozicionirane na maloj distanci.

Neke elektrode ne zahtevaju sunderaste kesice i ne koriste fiziološki rastvor kao provodnik, već gel ili konduktivnu pastu. Ovde je reč obično o elektrodama manjih dimenzija na koje se

nanosi konduktivna pasta i koje se direktno postavljaju na kožu, ili elektrodama nalik na one za EEG snimanja, kojima se kontakt sa kožom obezbeđuje ubrizgavanjem gela između kože i elektrode. U ovom slučaju je takođe važno imati na umu da je kontaktna površina gela zapravo površina stimulacije – te čak i kada su elektrode veoma male, ako gel zahvata veću površinu od površine elektrode, gustina struje u realnosti biće manja nego što je to izračunato na osnovu intenziteta struje i veličine elektrode.

Kapa i drugi načini za fiksiranje elektroda na glavi

Tokom celokupnog trajanja stimulacione sesije elektrode moraju biti fiksno pričvršćene na površini glave. U te svrhe najčešće se koriste ili gumene trake za glavu ili silikonska kapa koja ima oblik mreže (Bjekić et al., 2021). Silikonska kapa za glavu predstavlja bolju opciju budući da tokom celokupnog trajanja stimulacije omogućava nesmetani pristup elektrodama, što može biti od značaja u situacijama povećanog otpora ili gubitka kontakta usled sušenja suđera jer nema potrebe za prekidanjem protokola.

Kako neadekvatno ili nedosledno postavljanje elektroda na glavu predstavlja jedan od istaknutih problema u tES studijama, sve veći broj istraživača koristi kape sa predefinisanim pozicijama. Ove kape su nalik onima koje se koriste za EEG snimanja i obezbeđuju veću doslednost u sprovođenju eksperimenta. Ipak, unapred definisane pozicije su ograničavajuće jer je njihov broj obično ograničen (8, 16, 24, 36 ili 64). Dodatno, zbog individualnih razlika u anatomiji glave, ne može se sa sigurnošću tvrditi da predefinisane lokacije odgovaraju u potpunosti poziciji na kojoj bi trebalo da se elektroda nađe. Imajući to u vidu, kape sa unapred definisanim pozicijama su bolji izbor za manje iskusne istraživače, dok kape koje omogućavaju slobodno pozicioniranje elektroda imaju prednost u kompleksnijim konfiguracijama, koje po pravilu uključuju manje elektrode.

Traka za merenje

Kako bi se elektrode postavile na željene pozicije, potrebno je pažljivo izmeriti glavu svakog ispitanika. U ovu svrhu najpraktičnije je koristiti fleksibilan metar poput običnog krojačkog metra. Postupak merenja detaljno je opisan u narednom odeljku. Uvek je korisno mere zabeležiti u protokolu svakog ispitanika da bi služile kao kontrola pouzdanosti merenja pri ponovljenim sesijama (Bjekić et al., 2021).

Marker za kožu

Pozicije na glavi koje odgovaraju željenim lokusima stimulacije potrebno je jasno obeležiti korišćenjem markera za kožu ili krejona. Neophodno je da sredstvo za obeležavanje bude dermatološki testirano i bezbedno za upotrebu, kao i da boja bude takva da obezbeđuje jasno vidljivu oznaku pozicije na koži (npr. najlakše uočljive su oznake u plavoj, tirkiznoj, ciklama i zelenoj boji).

Češalj i jednokratne gumice za kosu

Pre postavljanja elektroda na glavu potrebno je skloniti kosu na mestima gde će biti postavljene elektrode. U te svrhe može se koristiti češalj, a kod ispitanika sa dužom kosom preporučljivo je koristiti i jednokratne silikonske gumice za kosu. Pre postavljanja elektroda treba proveriti da kosa nije mokra, kao i utvrditi da li na koži postoje oštećenja na mestima koja će biti u direktnom kontaktu sa elektrodama. Ukoliko se zapaze bilo kakva oštećenja kože, ne treba primenjivati tES (Antal et al., 2017).

Alkohol

Pre pozicioniranja elektroda na glavi, neophodno je alkoholom očistiti površinu kože na svim mestima koja će biti u dodiru sa elektrodama. Na taj način sa kože će se ukloniti sve nečistoće koje mogu dovesti do smanjene provodljivosti, odnosno povećanog otpora, što može prouzrokovati smanjenje količine

struje koja dospeva do mozga (Bjekić et al., 2021). Za nanošenje alkohola mogu se koristiti pamučni tupferi ili vata. Nakon čišćenja kože alkoholom potrebno je sačekati nekoliko trenutaka da se koža osuši pre nego što se na data mesta postave elektrode.

Upitnici

Pre uključivanja u istraživanje potrebno je osigurati da svaki ispitanik ispunjava inkluzione kriterijume za učešće u ovom tipu studija. Uz to, naravno, neophodno je da svaki ispitanik da informisani pristanak za učešće u studiji. Pored toga, u tES studijama korisno je prikupiti podatke o stanju ispitanika neposredno pred stimulaciju (poput raspoloženja, umora i sl.), kao i dodatne informacije koje mogu biti od značaja za tES efekte (npr. konzumacija kofeina, nikotina, fizička aktivnost itd.). Ove mere mogu se kasnije koristiti u svrhu statističke kontrole ili za proveru ujednačenosti stanja ispitanika u različitim sesijama. Takođe, korisno je zadati upitnike koji se odnose na potencijalne senzacije koje se mogu javiti tokom i neposredno nakon stimulacije. Za praćenje senzacija upitnici se mogu zadati pre i neposredno nakon stimulacije. Ukoliko eksperimentalni nacrt to dozvoljava, senzacije se mogu pratiti i tokom same stimulacije korišćenjem ranije prikazanih jednostavnih skala procene (npr. stepen nelagodnosti). Ove mere mogu kasnije biti posebno korisne u validiranju uspešnosti maskiranja tipa stimulacije, tj. uspešnosti razlikovanja lažnog od aktivnog stimulaciónog protokola.

Kako još uvek ne postoje pouzdani podaci o svim mogućim konfundirajućim faktorima i načinima na koje oni utiču (ili ne utiču) na ishode tES studija¹², a literatura obiluje

¹² S obzirom na to da su tES studije zahtevne u pogledu vremena i resursa, u literaturi se retko nalaze radovi specifično usmereni na evaluaciju uticaja faktora kao što su spavanje, konzumacija alkohola i nikotina, fizičko vežbanje, umor ispitanika itd. Ipak, kako svaki od ovih faktora utiče na neurofiziološko stanje ispitanika, očekivano je da na neki način moduliraju efekte stimulacije.

suprotstavljenim nalazima, preporučljivo je prikupljati i pažljivo beležiti što veći broj informacija o stanju ispitanika neposredno pre ili tokom stimulacije.

Kognitivni testovi i zadaci

Kognitivni testovi u tES studijama se po pravilu kompjuterski administriraju i ocenjuju, posebno u studijama sa zdravim dobrovoljcima. Ovaj pristup ima nekoliko krupnih prednosti u odnosu na zadavanje i ocenjivanje testova od strane eksperimentatora. Pre svega, kompjutersko zadavanje i ocenjivanje testova garantuje objektivnost i jednoobraznost zadavanja i ocenjivanja testova za sve ispitanike, kao i u celini, minimizuje efekte koji mogu poticati od eksperimentatora. Dodatno, kompjutersko zadavanje kognitivnih testova usled jasno i unapred definisanog trajanja i tempa zadavanja omogućava precizniji tajming u administriranju zadataka i dinamični eksperimentalne sesije, što je od posebnog značaja za studije koje karakterišu brojne vremenske restrikcije, kako u pogledu samog trajanja stimulacije, koje je po pravilu fiksno, tako i u pogledu trajanja naknadnih efekata stimulacije koje je ograničeno. Dodatno, uz postojanje adekvatne opreme, kompjutersko administriranje zadataka omogućava praćenje neurofizioloških efekata tokom, ali pre svega neposredno nakon stimulacije, uz kombinovanu primenu sa EEG.

Kao što se može primetiti, tES studije oslanjaju se na kombinaciju različitih metodoloških alata, uključujući antropometrijska merenja, neurofiziološke tehnike, upitnike i kognitivne zadatke. Stoga su metodološke kompetencije istraživača i spretnost u kombinovanju različitih metoda često od presudnog značaja za kvalitet tES studija. U daljem tekstu detaljnije ćemo prikazati metodološke odluke koje treba informisano doneti, izazove sa kojima se suočavamo pri donošenju metodoloških odluka, kao i posledice tih odluka.

Lokus stimulacije, pozicioniranje, broj i veličina elektroda

Jedna od najznačajnijih istraživačkih odluka u tES studijama jeste gde stimulisati i kako postaviti elektrode da bi se obezbedio maksimalan intenzitet električnog polja u zoni mozga od interesa.

Pitanje lokalizacije kognitivnih funkcija nije tako jednostavno budući da većina složenijih kognitivnih funkcija počiva na široko distribuiranim neuralnim mrežama. Ipak, nalazi neuroimidžing studija nam daju smernice koje oblasti mozga su važnije za datu funkciju od drugih. Tako, ako smo, na primer, zainteresovani za modulaciju radne memorije, dorzolateralni prefrontalni korteks jeste jedna od kortikalnih meta koju bismo želeli da relativno fokalno stimulišemo budući da predstavlja jedan od ključnih neuralnih supstrata ove sposobnosti (Friedman & Miyake, 2017; Friedman & Robbins, 2022). Dakle, prva pojedinost o kojoj treba voditi računa kada je reč o pozicioniranju elektroda jeste postavka koja relativno fokalno targetira područje za koje postoje nalazi o funkcionalnom značaju za kognitivnu funkciju od interesa.

Iako simulacije efekata tES na nervno tkivo pokazuju maksimalan intenzitet neposredno ispod elektrode¹³, važno je napomenuti da neurofiziološki efekti stimulacije nisu ograničeni samo na ciljanu regiju, već se propagiraju, tj. efekti se prenose na topografski udaljene kortikalne i subkortikalne oblasti koje su funkcionalno povezane sa regijama direktno pogođenim stimulacijom (Bikson et al., 2019). Ovaj „nedostatak“ tES u vidu smanjene prostorne rezolucije ne predstavlja nužno ograničavajući faktor kada su kognitivne funkcije u pitanju. Kao što je ranije već napomenuto, za razliku

¹³ Iako je intenzitet električnog polja najveći ispod elektroda, treba imati u vidu da intenzitet nije uniforman pod celom površinom elektrode. Neke simulacije pokazuju da je snaga električnog polja najveća na obodima elektrode i na mestima na kojima su girusi korteksa najizraženiji (Seibt et al., 2015).

od motornih funkcija koje karakteriše visok stepen lokalizacije unutar motornog korteksa, kognitivne funkcije su široko distribuirane u asocijativnim zonama neokorteksa, tako da slabija prostorna rezolucija tES tehnika ne diskvalifikuje ovu metodu u pogledu istraživanja kognicije. Naprotiv, slabija spacijalna rezolucija može biti i jedna od glavnih prednosti tES u odnosu na druge NIBS metode.

Aproksimacija efekata stimulacije na moždano tkivo

Samo u izuzetnim slučajevima, kao što su eksperimenti na pacijentima sa implantiranim elektrodama, imamo mogućnost direktnog merenja intenziteta električnog polja indukovanoj stimulacijom u samom moždanom tkivu. U eksperimentima sa zdravim dobrovoljcima, što je po pravilu slučaj u ispitivanju tES efekata na kognitivne funkcije, indukovani efekti aproksimiraju se matematičkim modelovanjem. Za tu svrhu razvijen je veći broj softvera koji koriste modele glave i mozga za izračunavanje intenziteta električnog polja u mozgu spram različitih parametara stimulacije kao što su intenzitet stimulacije, veličina i pozicija elektroda. Iako ovi modeli ne mogu dati u potpunosti precizne podatke, oni su više nego korisni za sticanje uvida u način na koji tES ostvaruje efekte na različite delove mozga, te se danas rutinski koriste kao alat za aproksimaciju neurofizioloških efekata stimulacije. Tako se simulacije distribucije električnog polja koriste pri određivanju optimalnog pozicioniranja elektroda spram regije od interesa, distribucije intenziteta struje na različitim elektrodama, kao i optimizacije drugih parametara, kao što su veličina, oblik i međusobna udaljenost elektroda.

Iako su pojedini od ovih softvera komercijalno dostupni kao dodatak uređajima za tES [npr. HD-Targets software (Soterix Medical Inc., New York, USA)], neki od najnaprednijih softvera za simulaciju distribucije električnog polja nalaze se u otvorenom domenu:

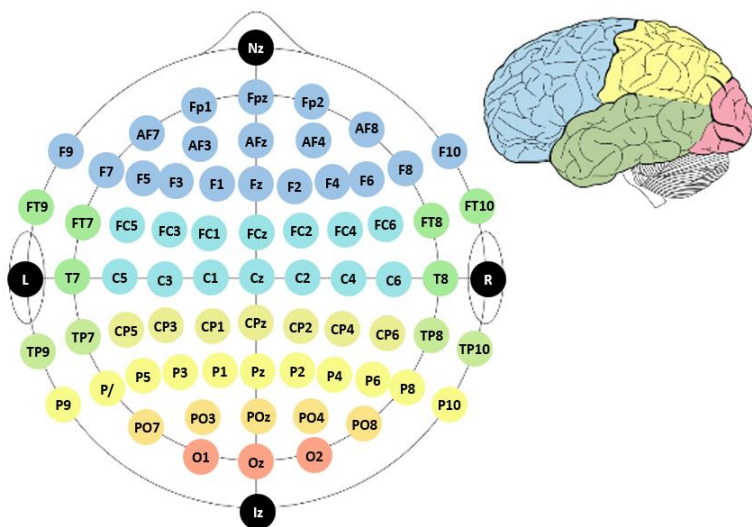
- SimNIBS: Simulation of Non-invasive Brain Stimulation;
- ROAST: Realistic Volumetric-Approach-Based Simulator for Transcranial Electric Stimulation.
- COMETS: Computation of Electric field due to Transcranial Current Stimulation;

Imajući u vidu da je električno polje najsnažnije na površini glave i opada kako se ide ka dubljim strukturama, postavlja se pitanje da li je primena ove metode ograničena na stimulaciju površinskih lokusa korteksa? Drugim rečima, da li je moguće koristiti tES u cilju modulacije funkcija koje počivaju na dubinskim strukturama mozga kao što su, na primer, hipokampus, amigdala, anteriorni cingulatni korteks i sl. Matematičke simulacije na modelu mozga, kao i studije na pacijentima sa implantiranim elektrodama, pokazuju da stimulacija iznad korteksa proizvodi efekte i u dubinskim strukturama pri intenzitetu od samo 1 mA (Louviot et al., 2022). Drugim rečima, činjenica da se efekti stimulacije jedne oblasti mozga propagiraju na funkcionalno povezane lokuse upravo otvara mogućnost stimulacije dubinskih struktura putem targetiranja dostupnih čvorova relevantne neuralne mreže.

Primer: Procesiranje nagrade i kazne

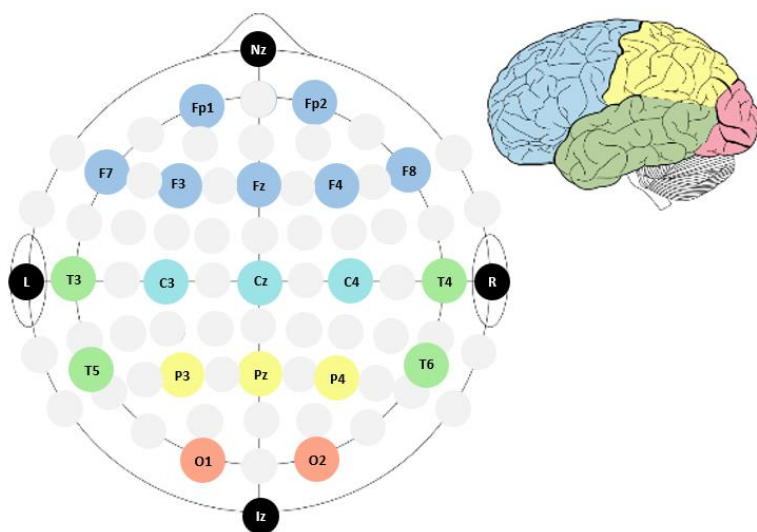
Izmenjen obrazac procesiranja nagrade i kazne stoji u osnovi većeg broja patoloških stanja i problema u ponašanju (npr. impulsivnost, patološko kockanje, zloupotreba supstanci, poremećaji ishrane itd.). Na neuralnom planu za procesiranje nagrade i kazne odgovorna je kortiko-subkortikalna mreža, koja uključuje delove prefrontalnog korteksa, anteriorni cingulatni korteks, amigdalnu, hipokampus i bazalne ganglije (Camara, 2008). Ukoliko bismo želeli da stimulacijom utičemo na regulaciju procesiranja nagrade i kazne, elektrode bi morale biti postavljene iznad relevantnih regija frontalnog korteksa, s obzirom na to da su subkortikalne strukture nedostupne za direktnu stimulaciju tES metodama. Ipak, kako kortikalne i subkortikalne strukture čine deo funkcionalne mreže, očekuje se da promene u jednom delu mreže dovode do promena u drugim delovima, te na taj način i subkortikalne strukture bivaju indirektno stimulisane (Manuel et al., 2019).

Za postavljanje elektroda u tES eksperimentima najčešće se koriste 10-10 ili 10-20 međunarodni EEG sistemi za određivanje pozicija na glavi (engl. *International EEG system of electrode placement*), koji su prikazani na Slikama 14 i 15.



Slika 14. 10-10 međunarodni EEG sistem pozicioniranja elektroda. Plavom bojom označene su elektrode iznad frontalnog režnja, žutom iznad parijetalnog, zelenom iznad temporalnog, a crvenom iznad okcipitalnog režnja.

Pozicije u 10-20 i 10-10 sistemu, iako predstavljaju primarno prostorni orijentir, mogu poslužiti kao tačke od interesa za navigaciju ka moždanim regijama koje se nalaze ispod njih. Tako, pozicije sa oznakom F pripadaju frontalnom režnju, Fz nalazi se frontalno na sredini glave, dok se levo nalaze neparni brojevi (Fp1, F3, F7), a desno parni (Fp2, F4, F8). Pozicije iznad temporalnog režnja nose oznaku T, i to T3, T5, T7 levo, odnosno T4, T6 i T8 desno. Centar glave obeležen je sa Cz (vertex), a levo i desno iznad somatosenzornih zona su oznake C1, C2, C3 i C4. Pozicije sa oznakom P nalaze se iznad delova parijetalnog korteksa (P3, P7 - levo; P4, P8 - desno; Pz - centralno), dok se pozicije sa oznakom O nalaze iznad okcipitalnog režnja (O1 - levo; O2 - desno, Oz - centralno). Lokacije na prelazu između režnjeva označavaju se kombinacijom slova, pa je tako pozicija iza Pz a iznad Oz obeležena kao POz, pozicija između F4 i C4 - FC4, pozicija između C3 i P3 - CP3 itd.



Slika 15. 10-20 međunarodni EEG sistem pozicioniranja elektroda. Plavom bojom označene su elektrode iznad frontalnog režnja, žutom iznad parijetalnog, zelenom iznad temporalnog, a crvenom iznad okcipitalnog režnja. Sive elektrode ne pripadaju 10-20 sistemu.

U Tabeli 3 prikazane su pozicije 10-20 internacionalnog EEG sistema, kao i makroanatomske strukture najbliže datoj poziciji uz korespondentna Brodmanova polja¹⁴ (engl. *Brodmann area*)¹⁵ (Slika 16). Budući da se teško može govoriti o potpunoj korespondenciji 10-20 pozicija i neuroanatomskih struktura, informacije date u Tabeli 3 treba razumeti kao ilustrativni prikaz regija koje su u relativnoj blizini svake od elektroda koje bi

¹⁴ Kako su pozicije 10-20 bazirane na relativnoj ekvidistantnosti, one ne odgovaraju direktno Brodmanovim poljima niti neuroanatomskim i funkcionalnim strukturama. Veliki broj istraživača pokušao je da napravi najbolju aproksimaciju odnosa između pozicija na glavi i anatomskih struktura - većina savremenih studija koristile su probabilističke modele da na osnovu MRI snimaka pronađu najpribližnije korespondencije, te će se u literaturi naći različite informacije koje, iako različite, nisu nužno međusobno isključive.

¹⁵ Nazivi Brodmanovih polja prikazani su u Prilogu.

stoga verovatno bile pogođene datom montažom aktivne elektrode. Naravno, ovde je važno napomenuti da pored pozicije aktivne elektrode, distribucija električnog polja kritično zavisi i od položaja povratne elektrode. Drugim rečima, za istu montažu aktivne elektrode mogu se dobiti veoma različite distribucije električnog polja u zavisnosti od montaže povratne elektrode. [Za detaljniji prikaz 10-10 i 10-20 pozicija i njima korespondentnih neuroanatomskih struktura vidi (Koessler et al., 2009; Okamoto et al., 2004; Scrivener & Reader, 2022).]

Tabela 3. Pozicije 10-20 sistema uz korespondentne Brodmanove zone i makroanatomske lokuse

10-20 pozicija	Brodmanove zone	Makroanatomske strukture
Fp1/Fp2	BA10	frontopolarni korteks (FPC)
F3/F4	BA46 BA9	srednji i superiorni prefrontalni girus (dorzolateralni prefrontalni korteks - DLPFC)
F7/F8	BA45 BA47 BA44	inferiorni frontalni girus (IFG)
Fz	BA6 BA8	superiorni frontalni girus - suplementarna motorna area (SMA) i frontalno očno polje (FEF)
C3/C4	BA1 BA2 BA3	postcentralni girus
Cz	BA4	precentralni girus
T3/T4	BA21 BA22	srednji temporalni girus / superiorni temporalni girus
T5/T6	BA37	fuziformni i inferiorni temporalni girus
P3/P4	BA39 BA40 BA7	inferiorni parijetalni korteks (IPC) - angularni girus, supramarginalni girus; superiorni parijetalni korteks (SPC)
Pz	BA7	superiorni parijetalni korteks (SPC); prekuneus
O1/O2	BA18 BA19	okcipitalni korteks; kuneus

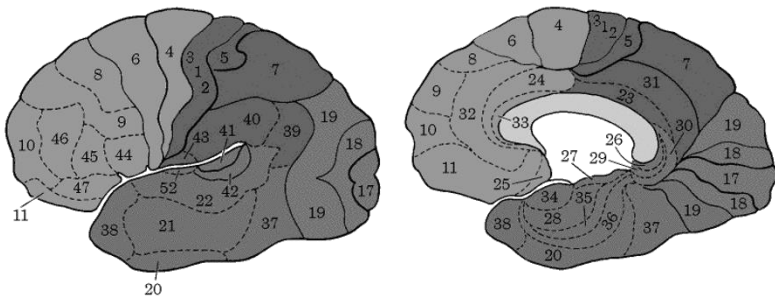
Primer: Pozicioniranje elektrode iznad dorzolateralnog prefrontalnog korteksa

Ukoliko smo zainteresovani za stimulaciju desnog dorzolateralnog prefrontalnog korteksa, potrebno je da najpre na glavi lociramo ovu regiju mozga. Desni dorzolateralni prefrontalni korteks načelno odgovara poziciji F4 u 10-20 sistemu.

Kako bi se ova pozicija locirala na glavi, neophodno je premeriti glavu ispitanika. Korišćenjem fleksibilnog metra, prelazeći preko vrha glave, prvo je potrebno izmeriti rastojanje od korena nosa (nasion), odnosno najdublje tačke nazalnog mosta, do najizraženije tačke potiljačne izbočine (inion). Polovina ove distance obeležava se na koži glave. Dalje, meri se rastojanje između ušiju, preciznije između preaurikularnih tačaka, ponovo prelazeći preko vrha glave. Opet se obeležava polovina distance. Centar glave - verteks, odnosno pozicija Cz po 10-20 sistemu pozicioniranja elektroda trebalo bi da se nađe na preseku ove dve linije. Cz je početna tačka za određivanje svih drugih pozicija, te je važno jasno je obeležiti na koži glave.

Kako je za određivanje drugih pozicija potrebno izračunati relativne dimenzije rastojanja, beleže se distanca nasion-inion (A) i distanca između preaurikularnih tačaka (B). U sledećem koraku računa se 20% mere A i 20% mere B. Ove dve mere nadalje se koriste za lokalizovanje tačaka - Fz anteriorno i C4 lateralno. Tako, polazeći od Cz, a idući duž središnje frontalne linije (nasion-inion linije), potrebno je pomeriti unapred 20% rastojanja mere A i obeležiti lokaciju Fz. Nakon toga, 20% mere B nadesno od Cz duž inter-aurikularne linije nalazi se lokacija C4. Konačno, paralelno sa nasion-inion linijom potrebno je pomeriti se 20% napred od C4, a zatim i paralelno sa inter-aurikularnom linijom 20% nadesno od Fz. Na ovom mestu nalazi se lokacija F4, na koju želimo da postavimo elektrodu.

Video u kom je postupno prikazano pozicioniranje elektroda po 10-20 sistemu može se pogledati u jednoj od naših publikacija (Bjekić et al., 2021).



Slika 16. Brodmanova polja

Lokusi od značaja za kognitivne funkcije su mnogobrojni. Istovremeno, retko za koju iole kompleksniju kognitivnu funkciju se može reći da ekskluzivno počiva na jednoj, izolovanoj moždanoj regiji. Isto tako, postoji veliki stepen preklapanja moždanih zona koje učestvuju u različitim kognitivnim funkcijama. Dakle, adekvatan izbor lokusa aplikacije u tES studijama zavisi od većeg broja faktora, a pre svih od sledećih:

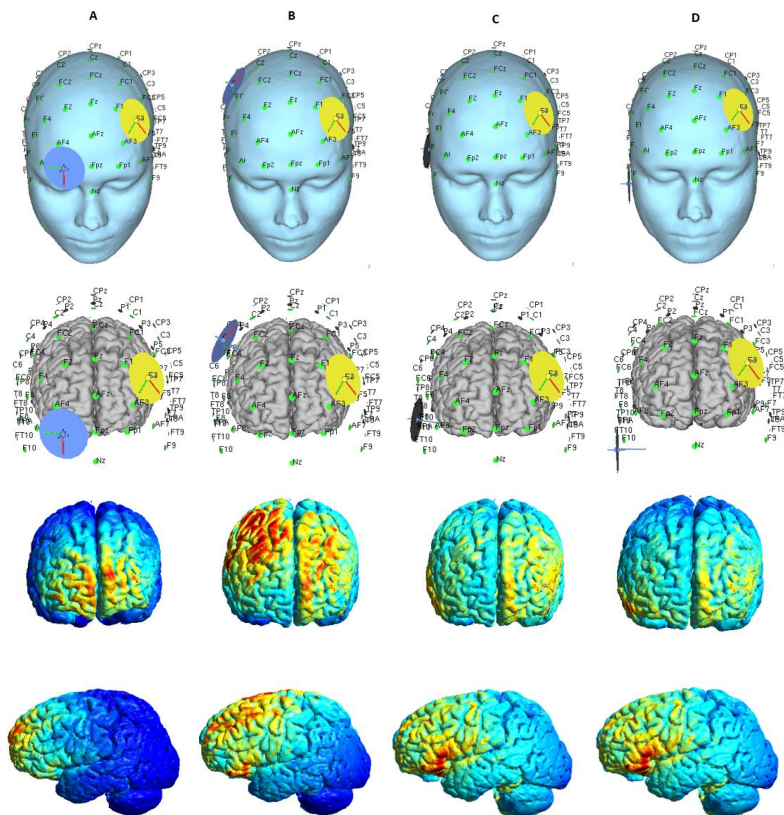
- 1) kognitivne funkcije od interesa i distribucije njenih neuralnih osnova, pri čemu treba imati na umu da su neke funkcije u korteksu reprezentovane fokalnije, a neke manje fokalno;
- 2) specifičnosti efekata koji se posmatraju - tako, na primer, neke regije mozga poput dorzolateralnog prefrontalnog korteksa učestvuju u čitavom nizu kognitivnih funkcija, te se ne može govoriti o ekskluzivnom uticaju ovog lokusa na jednu funkciju;
- 3) da li se želi fokalno stimulisati specifična regija ili je cilj stimulisati dostupan „čvor“ šire neuralne mreže, te očekivati modulatorne efekte koji su posledica propagacije;
- 4) da li se ispituju efekti konstantne stimulacije ili efekti oscilatornih stimulationskih protokola - za razliku od tDCS kojom se po pravilu elektrodom od interesa targetira željena regija mozga dok se ispod katode javljaju

suprotni efekti, u slučaju tACS dva lokusa mozga su stimulirana na sličan način (ukoliko su obe elektrode pozicionirane na glavi).

Iako neretko u tDCS studijama nije od interesa, povratna elektroda, odnosno katoda nije funkcionalno irelevantna, već ostvaruje suprotan neurofiziološki efekat od anode (Nitsche et al., 2008). Stoga, pitanje mesta postavljanja ove elektrode u tES studijama nije trivijalno. U tDCS literaturi kao jedna od popularnijih mesta pozicioniranja povratne elektrode javljaju se različite kranijalne regije, smeštene kontralateralno u odnosu na oblast od interesa, a koja se stimuliše anodom. Na primer, prilikom stimulacije dorzolateralnog prefrontalnog korteksa često se sreće pozicioniranje povratne elektrode na kontralateralnu supraorbitalnu regiju (Fp1 ili Fp2 po 10-20 sistemu pozicioniranja elektroda u zavisnosti od stimulirane hemisfere). Kako bi se izbegli inhibicioni efekti na regiju koja nije od interesa, određeni broj studija pribegava postavljanju povratne elektrode na mastoid (kost iza uha), rame ili kontralateralni obraz. Kontralateralni mastoid nekad se koristi kao alternativa tradicionalnom pozicioniranju povratnih elektroda na kranijalne oblasti, posebno u studijama koje targetiraju anteriorne regije mozga, poput dorzolateralnog prefrontalnog korteksa. Ipak, kako je mastoid u neposrednoj blizini vestibularnog aparata, postoji povećani rizik od neželjenih efekata kao što su mučnina ili vrtoglavica. Da bi se prevazišao problem potencijalnog inhibicionog efekta na kortikalne zone i smanjio rizik od neželjenih efekata, povratna elektroda može se pozicionirati na kontralateralni obraz.

Metaanaliza efekata tDCS iznad dorzolateralnog prefrontalnog korteksa (Imburgio & Orr, 2018) pokazala je da pozicija povratne elektrode moderira efekte unilateralne anodne stimulacije na egzekutivne funkcije. Preciznije, pokazalo se da tDCS nije efikasna u moduliranju egzekutivnih funkcija kada je povratna elektroda pozicionirana kranijalno, dok su u slučaju ekstrakranijalnog pozicioniranja povratne elektrode zabeleženi značajni efekti na ishodišne mere. Ovakvi rezultati nisu

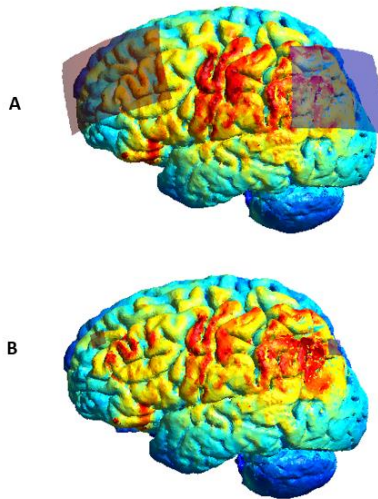
izenađujući ukoliko se pogleda na koji način se distribucija električnog polja menja u zavisnosti od pozicioniranja povratne elektrode (Slika 17).



Slika 17. Snaga električnog polja za identično pozicioniranu anodnu elektrodu (F3, žuta elektroda) i različite pozicije povratne (katodne) elektrode: (A) frontopolarna pozicija; (B) pozicija iznad motorne zone; (C) ekstrakranijalna pozicija - mastoid; (D) pozicija na kontralateralnom obrazu

U bazičnim tES studijama po pravilu se teži maksimizaciji fokalnosti stimulacije. Fokalnost ali i intenzitet stimulacije direktno zavise od veličine elektroda - kako elektrode od

interesa, tako i povratne elektrode. Područje koje je stimulirano elektrodama ne može biti manje (a zavisno od montaže ponekad je i veće) od njihove kontaktne površine, međutim, koliki će biti intenzitet električnog polja direktno zavisi kako od veličine elektrode, tako i od intenziteta struje koja se primenjuje. Naime, kao što je već rečeno, gustina struje predstavlja količinu električne struje po jedinici površine na koju se aplicira (mA/cm^2), te direktno zavisi od odnosa intenziteta stimulacije i veličine elektrode - za isti intenzitet struje manje elektrode generišu struju veće gustine i *vice versa* (Slika 18). Kako upravo gustina struje definiše snagu električnog polja koje se generiše u neuralnom tkivu ispod elektrode, a koja direktno utiče na modulaciju aktivnosti neurona, odabir veličine elektroda predstavlja jednu od značajnijih istraživačkih odluka u svakoj tES studiji.

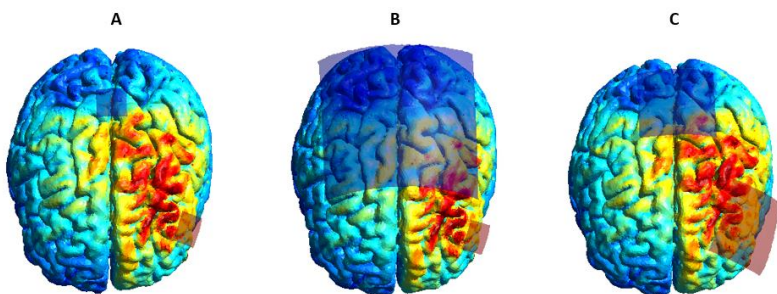


Slika 18. Distribucije električnog polja za identično pozicioniranje elektroda (anoda F3, katoda P3) i intenzitet stimulacije (1.5 mA), ali elektroda različitih veličina: (A) 5x7 cm i (B) 1x1 cm. Iako se električno polje prostire preko sličnih zona leve hemisfere, kod elektroda većih dimenzija intenzitet električnog polja između elektroda je veći nego kod elektroda manjih dimenzija. Takođe, kod elektroda manjih dimenzija primećuje se intenzivniji efekat direktno na mestu stimulacije.

U tES studijama koristi se širok raspon veličina elektroda koji varira od veoma malih (npr. 1 cm²) do veoma velikih elektroda (100 cm²) (Antal et al., 2017). Ipak, u tES istraživanjima koja koriste standardne bipolarne montaže najčešće se koriste elektrode površine od 25 cm² (5x5 cm) ili 35 cm² (5x7 cm), ili kružne elektrode sličnih dimenzija. U slučaju HD-tES aktivne elektrode mogu imati manje dimenzije, pri čemu je fokalnost ovog tipa stimulacije bolja, a gustina struje veća.

Iako su veličina i posledično gustina struje koju generiše aktivna elektroda po pravilu od primarnog istraživačkog interesa, uvek je potrebno razmotriti i veličinu povratne elektrode budući da ona ostvaruje neurofiziološki efekat koji je suprotan elektrodi od interesa. Kod standardnih bipolarnih tES montaža (dve elektrode) ukoliko je referentna elektroda pozicionirana ekstrakranijalno (npr. kontralateralni obraz), njena veličina nije od posebnog interesa jer u tom slučaju ne može ostvariti značajnije neurofiziološke efekte. Međutim, ukoliko je pozicionirana kranijalno, njenom veličinom se može manipulirati kako bi se izbegli efekti suprotni elektrodi od interesa. Tako se u tES studijama ponekad koriste povratne elektrode većih dimenzija od aktivne elektrode, a nekada čak i elektrode veoma velikih dimenzija (npr. 100 cm²). Naime, kako se sa povećanjem referentne elektrode smanjuje gustina struje, na ovaj način pokušava se umanjiti suprotan efekat na regiju koja nije od interesa.

Međutim, treba imati na umu da veličina referentne elektrode može promeniti distribuciju električnog polja ispod elektrode od interesa, te uzrokovati da za isti intenzitet stimulacije i identično pozicioniranje, različite veličine referentne elektrode dovedu do različitih distribucija električnog polja (Slika 19).



Slika 19. Simulacija distribucije električnog polja sa 1x1 cm anodom iznad F3 i povratnom elektrodom različitih veličina iznad Cz: (A) povratna elektroda dimenzija 1x1 cm; (B) povratna elektroda dimenzija 10x10 cm; (C) situacija kada su obe elektrode veličine 5x5 cm. Kao što se može primetiti, veličina povratne elektrode utiče na distribuciju električnog polja, pre svega između dve elektrode.

Za razliku od navedenog, u slučaju HD-tES koriste se povratne elektrode veoma malih površina. Međutim, kako kod 4x1 montaže elektroda postoje četiri negativno polarisane elektrode, gustina struje ispod svake od njih je relativno niska. Drugim rečima, koliki god da je intenzitet stimulacije centralne elektrode, intenzitet svake od referentnih elektroda će biti približno četiri puta manji. Na primer, u studiji Hila i saradnika (Hill et al., 2017) korišćena je 4x1 montaža, sa anodom iznad F3 i kružno postavljenim povratnim elektrodama: Fp1, Fz, C3, F7. Intenzitet anode bio je 1 mA sa površinom od 3.14 cm², dok je negativni pol bio ravnomerno raspoređen na četiri povratne elektrode istih površina, te iznosio - 0.25 mA. Tako je gustina struje ispod anode iznosila 0.32 mA/cm², a ispod svake od povratnih elektroda (tj. katoda) bila je jednaka 0.08 mA/cm².

Sa povećanjem broja referentnih elektroda, u načelu je moguće dodatno fokalizovati stimulaciju, kao i smanjiti gustinu električnog polja i posledično uticaj na aktivnost neurona ispod svake od njih. Tako, da su Hil i saradnici koristili 5 umesto 4 povratne elektrode, intenzitet struje ispod svake od njih bio bi - 0.20 mA, te bi gustina struje iznosila 0.06 mA/cm² (Hill et al., 2017).

Takođe, promenom pozicija povratnih elektroda moguće je dodatno usmeriti električno polje na strukture od interesa. U tom slučaju povratne elektrode neće biti postavljene kružno oko anode, već na različite pozicije na glavi u skladu sa matematičkim modelima distribucije električnog polja. Tako, na primer, u studiji Langa i saradnika (Lang et al., 2019) primenjena je stimulacija konstantnom (tDCS) i naizmeničnom strujom (tACS), a pozicija i intenzitet struje na svakoj od elektroda optimizovani su tako da se maksimizuje efekat na desni fuziformni korteks. Konkretno, anoda je pozicionirana na P10, sa intenzitetom 2 mA, dok su povratne elektrode raspoređene na pozicije FP1 (-0.61 mA), P2 (-1.00 mA), P1 (-0.15 mA) i PO7 (-0.24 mA), sa različitim intenzitetima u negativnom polaritetu.

Korišćenje većeg broja elektroda nije svojstveno samo HD-tES protokolima. Naime, u cilju simultane stimulacije većeg broja kortikalnih regija (npr. anodnom stimulacijom) u načelu je moguće upotrebiti veći broj aktivnih elektroda. Na taj način moguće je istovremeno stimulisati dva ili više lokusa. U dosadašnjoj literaturi simultana stimulacija većeg broja moždanih regija je relativno retka kada je u pitanju tDCS, dok je znatno češća u slučaju tACS protokola.

U jednoj od naših studija korišćena je bi-lokusna tDCS kako bi se istovremeno stimulisale frontalne i parijetalne zone korteksa (Živanović, 2019). Naime, korišćene su dve anode - u jednom eksperimentu postavljene na levi dorzolateralni prefrontalni korteks (pozicija F3) i levi posteriorni parijetalni korteks (pozicija P3), a u drugom eksperimentu na desni dorzolateralni prefrontalni korteks (pozicija F4) i desni posteriorni parijetalni korteks (pozicija P4). U oba eksperimenta korišćene su, dakle, dve elektrode pozitivnog polariteta iznad regija od interesa i jedna „zajednička“ povratna elektroda negativnog polariteta, koja je bila pozicionirana na kontralateralnom obrazu. Ovde je važno napomenuti da korišćenje većeg broja anoda i jedne katode ima reperkusije na jačinu stimulacije, te gustinu struje ispod svake od elektroda. Naime, kako suma intenziteta struje

ispod svih elektroda mora biti jednaka nuli, u situaciji sa dve anode i jednom katodom intenzitet stimulacije ispod svake od anoda iznosiće polovinu intenziteta ispod povratne elektrode, tj. katode. U navedenoj studiji korišćene su elektrode površine 25 cm², pri čemu je intenzitet konstantne stimulacije iznosio 1.8 mA. To znači da je intenzitet struje ispod povratne elektrode bio -1.8 mA (0.072 mA/cm²), a ispod svake od anoda 0.9 mA (0.036 mA/cm²). Dakle, u ovom slučaju distribucija intenziteta struje je obrnuta onoj u tipičnoj HD-tES montaži sa više katoda. Stoga, kod korišćenja većeg broja elektroda od interesa i jedne referentne elektrode treba voditi računa da intenzitet stimulacije ispod svake od elektroda od interesa, u načelu, bude dovoljan da proizvede merljive neurofiziološke efekte. Naravno, korišćenje istog broja anoda i katoda obezbeđuje podjednaku raspodelu intenziteta stimulacije ispod svake od njih, ali znatno komplikuje distribucije električnih polja u mozgu.

Konačno, u poslednje vreme sve više pažnje se posvećuje ideji da strateškim pozicioniranjem većeg broja elektroda i matematičkom optimizacijom intenziteta svake od njih možemo maksimizovati intenzitet električnog polja u kortikalnim strukturama koje nisu lako, odnosno površinski dostupne za stimulaciju, a koje su ključne za određenu kognitivnu funkciju. Tako, na primer, dorzalni anteriorni cingulatni korteks (engl. *anterior cingulate cortex*, ACC) predstavlja strukturu koja igra centralnu ulogu u nadgledanju konflikta (engl. *conflict monitoring*) i donošenju odluka (engl. *decision making*). Ipak, zbog njegove anatomske pozicije¹⁶ bipolarnom montažom elektroda nije moguće ostvariti maksimalni intenzitet stimulacije ovog lokusa, već će električno polje pri bilo kojoj poziciji dve elektrode biti najintenzivnije na površini korteksa u prefrontalnoj regiji. Kako bi se prevazišao taj problem, potrebno je koristiti veći broj elektroda kojima bi

¹⁶ Anteriorni cingulatni korteks se nalazi u dubini longitudinalne fisure (engl. *longitudinal fissure*) između prefrontalnog korteksa i korpus kalosuma.

se optimizovalo indukovano električno polje i ono fokusiralo baš u anteriornom cingulatnom korteksu. Ovaj pristup je korišćen, na primer, u studiji Mataveli i saradnika (Mattavelli et al., 2022), koji su korišćenjem softvera za matematičku simulaciju električnog polja došli do montaže koja uključuje šest malih elektroda (kao onih koje se koriste u HD-tES montažama), od kojih su tri pozitivno polarisane raspoređene frontalno, dok su preostale tri negativno polarisane i raspoređene posteriorno. Upravo ovakve multifokalne montaže predstavljaju put ka povećanju prostorne preciznosti transkranijalne električne stimulacije.

Intenzitet i trajanje stimulacije

Kada se govori o „dozi“ u kontekstu tES (engl. *dose*), po analogiji sa drugim terapijskim i farmakološkim sredstvima, obično se misli na kombinaciju intenziteta stimulacije (odnosno gustine struje) i trajanja stimulacije. Kad se radi o terapijskoj primeni, možemo govoriti i o broju sesija i njihovoj učestalosti kao o još jednom konstituentu onoga što se podrazumeva pod „dozom“ stimulacije. Kako bi se bolje razumeo svaki od ovih aspekata, na ovom mestu daćemo pregled relevantnih okvira koji se koriste za određivanje intenziteta i trajanja stimulacije, kao i njihove interakcije.

Transkranijalna električna stimulacija niskog intenziteta (engl. *low-current tES*) definiše se kao bilo koji tip transkranijalne stimulacije intenziteta manjeg od 4 mA, ukupnog trajanja stimulacije do 60 minuta (dnevno), uz korišćenje elektroda površine između 1 cm² i 100 cm², odnosno frekvencija između 0 i 10 000 Hz (Antal et al., 2017; Bikson et al., 2016).

Intenzitet tDCS se po pravilu definiše kao konstantni intenzitet električne struje koji se primenjuje tokom trajanja protokola. Naime, kako je kod tDCS polaritet konstantan tokom celog trajanja stimulacije, intenzitet se definiše od početnog nivoa (0 mA) do maksimalne vrednosti stimulacije. Kada studija za cilj ima ispitivanje anodnih efekata, intenzitet stimulacije će se

najčešće iskazivati u pozitivnom polaritetu (npr. 1 mA), a ukoliko se ispituju katodni efekti, može se sresti prikaz intenziteta sa negativnim predznakom (npr. -1 mA)¹⁷.

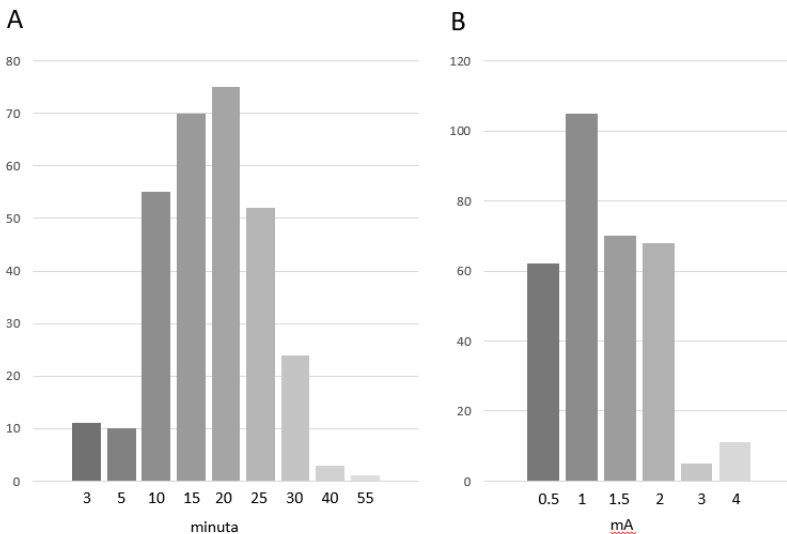
Intenzitet tACS, sa druge strane, definiše se ili intenzitetom struje od početnog nivoa (0 mA) do maksimalne vrednosti (engl. *baseline-to-peak*) ili, alternativno, rasponom od minimalne do maksimalne vrednosti intenziteta stimulacije (engl. *peak-to-peak*) (Antal et al., 2017). Na primer, kada se kaže da intenzitet tACS iznosi 2 mA, veoma je važno znati da li je u pitanju *baseline-to-peak* mera - u tom slučaju sinusoida se kreće od - 2 mA do + 2 mA, ili ako je u pitanju *peak-to-peak* mera, oscilacija se kreće od - 1 mA do + 1 mA. Ovaj aspekt predstavlja jednu od čestih nejasnoća u tACS studijama, zbog čega je izuzetno bitno jasno naznačiti o kojoj meri intenziteta je reč (vidi više u odeljku o smernicama za prijavljivanje rezultata tES studija). Takođe, neophodno je imati na umu da je intenzitet stimulacije kod tACS varijabilan, te da kada se govori o intenzitetu, u stvari je reč o maksimalnoj vrednosti, odnosno amplitudi oscilacije.

U slučaju kombinovanih protokola poput na primer otDCS, intenzitet stimulacije najčešće se definiše u terminima prosečnog nivoa stimulacije uz definisanje amplitude oscilacija. Na primer, ukoliko se primenjuje oscilatorni protokol u pozitivnom polaritetu u kom se sinusoida kreće od 1 mA do 2 mA, intenzitet će biti u proseku 1.5 mA, te će se najčešće definisati kao $1.5 \text{ mA} \pm 0.5 \text{ mA}$, odnosno kao prosečna vrednost intenziteta stimulacije (1.5 mA) i amplitude oscilacija ($\pm 0.5 \text{ mA}$).

Većina dosadašnjih studija sa transkranijalnom električnom stimulacijom uglavnom koristi intenzitet stimulacije u opsegu od 1 mA do 2 mA, pri čemu gustina struje, bar kada je reč o

¹⁷ S obzirom na to da polaritet ne menja intenzitet, kao i da kod tDCS, bilo da je anodna ili katodna stimulacija u fokusu studije, svakako postoji elektroda koja ima pozitivan i negativan polaritet istog intenziteta, ispravnije bi bilo navoditi intenzitet u apsolutnim vrednostima.

standardnim bipolarnim montažama elektroda većih dimenzija (npr. 5x5 cm² ili 7x5 cm²), najčešće ne prelazi 0.08 mA/cm² (Nitsche et al., 2008). Što se trajanja stimulacije tiče, u dosadašnjoj literaturi postoji velika varijabilnost između studija. Tako se dužina stimulacionih protokola sprovedenih na nekliničkim uzorcima uglavnom kreće u opsegu od 5 do 40 minuta, pri čemu se u literaturi najčešće sreću stimulacioni protokoli trajanja od 10 do 30 minuta. Ilustracije radi, u jednoj metaanalitičkoj studiji (Grover et al., 2023) u kojoj su analizirani tACS efekti na različite domene kognicije u zdravoj i kliničkoj populaciji zabeleženo je da se intenzitet stimulacije kretao između 0.5 mA i 4 mA, dok je trajanje stimulacije bilo između 5 i 60 minuta (Slika 20).



Slika 20. Raspodela intenziteta i trajanja stimulacije za 304 efekta analiziranih u metaanalitičkoj studiji Grovera i saradnika (Grover et al., 2023). (A) Histogram učestalosti različitih trajanja tACS u minutima; (B) Histogram učestalosti različitih intenziteta tACS u mA

Međutim, postavlja se pitanje koja je „doza“ optimalna za ostvarivanje pre svega fizioloških, a posledično i bihejvioralnih efekata. Drugim rečima, koji stimulacioni protokol u pogledu intenziteta stimulacije i njenog trajanja je optimalan, odnosno postavlja se pitanje koji intenzitet i koje trajanje stimulacije dovode do najizraženijih efekata, kao i najdužeg održavanja naknadnih efekata stimulacije. U istraživanjima kognitivnih funkcija pitanje trajanja stimulacije je od osobitog značaja budući da trajanje naknadnih efekata predstavlja vremenski okvir u kom se kognitivne funkcije moraju proceniti kako bi potencijalno detektovanje efekata tES bilo moguće. Slično tome, pitanja linearnosti odnosa između intenziteta stimulacije i njenog trajanja, sa jedne, i izraženosti i trajanja naknadnih efekata stimulacije, sa druge strane, predstavljaju jedna od ključnih pitanja u tES literaturi uopšte.

Dosadašnje studije su, nažalost, još uvek nekonkluzivne u pogledu optimalnih parametara stimulacije, kako u pogledu intenziteta, tako i u pogledu trajanja. Ipak, neke smernice u pogledu ovih parametara stimulacije postoje.

Kada je reč o intenzitetu stimulacije, tDCS studije pokazuju da pojačavanje intenziteta ne dovodi nužno do pojačavanja neurofizioloških efekata nakon stimulacije (Batsikadze et al., 2013). Naime, pokazuje se da je odnos „doze“ i „odgovora“ (engl. *dose-response relationship*) složeniji nego što bi se to moglo pretpostaviti, te da povećanje intenziteta stimulacije ne samo da ne dovodi nužno do jačih efekata već može rezultovati čak i promenom smera efekata. Naime, u studiji koja je ispitivala efekte intenziteta stimulacije na ekscitabilnost motornog korteksa (Batsikadze et al., 2013) pokazano je da anodna stimulacija od 2 mA očekivano dovodi do povećanja ekscitabilnosti, dok katodna stimulacija od 1 mA dovodi do smanjenja ekscitabilnosti. Drugim rečima, demonstrirani su efekti specifični za polaritet stimulacije (engl. *polarity-specific effects*). Ipak, posebno zanimljivi efekti zabeleženi su pri povećanju intenziteta katodne stimulacije. Naime, kada je intenzitet katodne stimulacije iznosio 2 mA nije zabeleženo

smanjenje ekscitabilnosti, već povećanje koje je bilo uporedivo sa efektima anodne stimulacije od 2 mA. Drugačije rečeno, zabeležena je inverzija efekta katodne stimulacije u funkciji intenziteta.

U prilog tome da odnos doze i odgovora nije jednostavno linearan direktno govore i nalazi o odnosu intenziteta stimulacije i veličine zabeleženih efekata. U studiji u kojoj je variran intenzitet stimulacije i registrovan naknadni efekat na motornu-kortikalnu ekscitabilnost pokazani su statistički značajni naknadni efekti anodne stimulacije nezavisno od njenog intenziteta. Drugim rečima, zabeleženo je da anodna stimulacija nižeg intenziteta (0.5 mA i 1.0 mA) ostvaruje približno podjednake efekte kao i stimulacija višeg intenziteta (1.5 mA i 2 mA) (Jamil et al., 2017). Za razliku od navedenog, dobijeno je da katodna stimulacija slabijeg intenziteta (do 1.0 mA) očekivano smanjuje ekscitabilnost, dok katodna stimulacija većeg intenziteta (1.5 mA i 2 mA) nije efikasna u modulaciji kortikalne ekscitabilnosti (Jamil et al., 2017).

Na osnovu dosadašnjih empirijskih nalaza nije moguće dati jednostavan odgovor na pitanje optimalnog intenziteta stimulacije. Ipak, čini se da stimulacija pozitivnog polariteta ostvaruje očekivane fiziološke efekte pri intenzitetima između 1 mA i 2 mA, dok su efekti katodne stimulacije preko 1 mA manje predvidivi. Dodatno, matematičke simulacije električnog polja pokazuju nam da pri odabiru intenziteta treba imati u vidu veliki broj faktora kao što su pozicija elektroda na glavi¹⁸, njihova veličina, tip stimulacionog protokola i sl. Konačno, kada je intenzitet u pitanju, važno je imati na umu da je za ostvarivanje efekta presudan intenzitet postignut u moždanom tkivu, a ne intenzitet struje koji se aplikuje. O odnosu aplikovanog i realizovanog električnog polja bilo je reči u prethodnim

¹⁸ Distanca između lobanje i korteksa nije ista na celoj glavi. Takođe, individualne razlike u distanci između lobanje i korteksa izraženije su frontalno nego na vrhu glave.

odeljcima, te je na ovom mestu važno podsetiti čitaoca da ni taj odnos nije jednobrazan za sve pozicije elektroda na glavi.

Priču o optimalnoj dozi stimulacije dodatno komplikuje pitanje koliko dugo je potrebno da stimulacija traje kako bi ostvarila fiziološke, a zatim i bihejvioralne efekte. Niče i Paulus (Nitsche & Paulus, 2000, 2001) prvi su pokazali da trajanje naknadnih modulatornih efekata zavisi od dužine stimulacije, tj. da trajanje stimulacije utiče na vreme koje je potrebno da bi se izmenjena ekscitabilnost vratila na početni nivo. Naime, oni su demonstrirali da naknadni efekti devetominutne tDCS traju i do 30 minuta, dok se efekti stimulacije od 13 minuta održavaju i do 90 minuta. Na osnovu navedenog moglo bi se zaključiti da duža stimulacija vodi dužem trajanju naknadnih efekata.

Ipak, veći broj nalaza pokazuje da se teško može govoriti o linearnom odnosu dužine stimulacije i trajanja naknadnih efekata na fiziološkom planu. Jedna od prvih studija koja je demonstrirala nelinearnost dužine stimulacije i trajanja naknadnih efekata tDCS jeste studija Monte-Silve i saradnika (Monte-Silva et al., 2013). Rezultati ove studije su pokazali da ekscitatorni efekti (MEP amplitude) anodne tDCS (1 mA iznad motorne zone) trajanja od 13 minuta opstaju i do 60 minuta nakon stimulacije. Međutim, ovi ekscitatorni efekti se poništavaju ukoliko se dužina stimulacije udvostruči sa 13 na 26 minuta (Monte-Silva et al., 2013). Ukoliko se pak između dva stimulations protokola od 13 minuta napravi pauza od nekoliko minuta, tj. ukoliko se drugi stimulations protokol aplicira tokom naknadnih efekata prvog, kombinovani naknadni efekti stimulacije na kortikalnu ekscitabilnost mogu opstati i više od 24 h (Monte-Silva et al., 2013).

Efekti trajanja stimulacije na kortikospinalnu ekscitabilnost sistematski su ispitani i u jednoj skorijoj studiji. Naime, autori su registrovali neurofiziološke pokazatelje ekscitabilnosti nakon pet tDCS protokola različitih trajanja (22, 24, 26, 28 i 30 minuta) primenjenih pseudoslučajnim redosledom različitih dana (Hassanzahraee et al., 2020). Rezultati su pokazali da anodni

tDCS protokoli od 1 mA iznad primarne motorne zone u trajanju od 22 ili 24 minuta očekivano dovode do povećanja kortikospinalne ekscitabilnosti, dok stimulacioni protokoli dužeg trajanja dovode do smanjenja ili čak inverzije efekata. Ovi nalazi ukazuju da duža stimulacija nije nužno i „bolja“, te se čini da trajanje stimulacije od 26 minuta predstavlja prelomnu vrednost nakon koje produžavanje stimulacije ne samo da neće dovesti do dugotrajnijih i snažnijih efekata već može dovesti do inverzije facilitatornih efekata anodne tDCS (Hassanzahraee et al., 2020).

Na osnovu bazičnih neurofizioloških studija, kao i na osnovu dosadašnje literature, stiče se utisak da je optimalno trajanje stimulacije između 15 i 20 minuta, kao i da možemo očekivati da će se efekat stimulacije ovog trajanja održati između 60 i 90 minuta nakon što se stimulacija završi.

Ipak, ovde je važno napomenuti da se svi navedeni podaci odnose na rezultate dobijene na motornom korteksu. Stoga se može postaviti pitanje da li se i u kom stepenu oni mogu direktno prevesti i na druge kortikalne regije, pre svega one od ključnog značaja za kognitivne funkcije. Pored toga, kao što se može videti, većina studija koje su se bavile pitanjima optimalnog trajanja i intenziteta stimulacije koristila je tDCS, te se, takođe, postavlja pitanje da li pravilnosti uočene za ovaj tip stimulacije važe i za druge tES tehnike poput tACS (Antal & Paulus, 2013) ili otDCS. Konačno, u literaturi i dalje nema studija koje na sistematski način prate različite faktore od interesa i njihovu međusobnu interakciju, pa ostaje otvoreno pitanje da li će duže i veće efekte proizvesti, na primer, 15 minuta stimulacije od 2 mA ili 20 minuta stimulacije od 1 mA.

Merenje bihevioralnih efekata – kognitivni zadaci i druge mere

Kognitivni učinak u tES studijama može se procenjivati u tzv. onlajn (engl. *online*) protokolu, odnosno tokom stimulacije mozga ili u tzv. oflajn (engl. *offline*) protokolu, tj. nakon stimulacije. Dakle, termini *onlajn* i *oflajn* se odnose na tajming stimulacije u odnosu na procenu kognitivnih mera od interesa. Tako, u slučaju onlajn protokola ispitanik je podvrgnut tES tokom izvođenja kognitivnih zadataka i u ovom protokolu se mere efekti na kognitivni učinak tokom stimulacije. Nasuprot tome, u oflajn protokolu ispitanik najpre biva podvrgnut stimulaciji, nakon čega se pristupa radu na kognitivnim zadacima. Samim tim, potencijalni efekti stimulacije na kognitivni učinak u oflajn protokolu dominantno odražavaju naknadne efekte neuromodulacije na kogniciju, dok efekti stimulacije na kognitivni učinak tokom onlajn protokola odslikavaju trenutne promene u neuralnoj aktivnosti. Ipak, potencijalne razlike između dva protokola u pogledu tačnih neuralnih mehanizama modulacije kognitivnog učinka u ovom trenutku nisu sasvim poznate.

Relativno mali broj dosadašnjih tES studija bavio se direktnim poređenjem efekata stimulacije dva protokola na kognitivni učinak. Nalazi metaanalize Hila i saradnika (Hill et al., 2016) sugerišu da bi anodni oflajn protokol tDCS iznad dorzolateralnog prefrontalnog korteksa kod zdravih ispitanika mogao biti efikasniji u modulaciji ažuriranja informacija u radnoj memoriji od onlajn protokola. Sa druge strane, ista metaanaliza pokazala je da je onlajn protokol superiorniji u modulaciji ažuriranja informacija u radnoj memoriji kada je reč o kliničkoj populaciji (Hill et al., 2016). Studija koja je direktno poredila oflajn i onlajn efekte stimulacije dorzolateralnog prefrontalnog korteksa na radnu memoriju u grupi zdravih ispitanika takođe je pokazala superiornost oflajn protokola (Friebs & Frings, 2019). Na toj liniji, rezultati jedne naše studije sugerišu da superiornost oflajn tDCS protokola u odnosu na

onlajn protokol kod zdravih ispitanika važi i u slučaju stimulacije parijetalnog korteksa (Živanović et al., 2021).

Važno pitanje u slučaju oflajn protokola jeste da li, u cilju maksimizacije naknadnih efekata tES, ispitanici treba da prolaze kroz stimulacioni protokol u situaciji u kojoj se odmaraju (engl. *at rest*) ili je za naknadne efekte bolje da tokom stimulacije budu kognitivno angažovani. Postoje nalazi koji ukazuju da kognitivno angažovanje tokom tES može da facilitira efekte stimulacije na kognitivni učinak u odnosu na situaciju u kojoj kognitivna aktivnost tokom stimulacije izostaje (Andrews et al., 2011). Ipak, ostaje nejasno koji tačno tip aktivnosti dovodi do facilitacije efekata. Naime, čini se da nestrukturirane aktivnosti kao što su slobodno odmaranje otvorenih ili zatvorenih očiju unose dodatnu varijabilnost između ispitanika u pogledu nivoa aktiviteta. Strukturirane, ali nisko angažujuće aktivnosti, kao što su čitanje teksta ili gledanje kratkih video snimaka, preporučuju se zato što načelno ujednačavaju aktivitet između ispitanika, usmeravajući im pažnju na isti sadržaj. Ipak, vrlo je verovatno da ove nisko angažujuće aktivnosti mogu uneti dodatnu varijabilnost u pogledu aktiviteta ispitanika, te na taj način povećati šum u eksperimentalnom protokolu. S druge strane, rad na relativno lakim kognitivnim zadacima tokom stimulacije ne samo da može obezbediti strukturiranu aktivnost ispitanika već se može očekivati i da će angažovanje relevantnih moždanih struktura tokom same stimulacije dodatno pospešiti potonje efekte. Upravo ovaj pritup primenjen je u većem broju naših studija sa asocijativnim pamćenjem (Bjekić, Čolić, et al., 2019; Bjekić, Vulić, et al., 2019). Konačno, važno je da aktivnost tokom stimulacije ne bude veoma intenzivna, jer će umor negativno uticati na potonju izvedbu zadataka od interesa. Iako u literaturi ne postoji konsenzus o optimalnoj aktivnosti tokom stimulacije, svakako je neophodno osigurati da svi ispitanici imaju ujednačene uslove i aktivnosti tokom stimulacije.

Od ključnog značaja za adekvatnu procenu kognitivnih funkcija, kao uostalom i svih psiholoških konstrukata, jeste

korišćenje mera koje poseduju odgovarajući stepen validnosti, pouzdanosti i diskriminativnosti. Nažalost, psihometrijskim karakteristikama kognitivnih testova i zadataka se u tES studijama, u celini, ne posvećuje dovoljna pažnja. Naime, u tES literaturi najčešće se kao dovoljan dokaz validnosti kognitivnih zadataka uzima njihova pojavna ili očigledna validnost (engl. *face validity*) ili jednostavno činjenica da su korišćeni u ranijim studijama. Takođe, u tES literaturi, uz nekoliko značajnih izuzetaka (Bjekić, Živanović, et al., 2022; Živanović, 2019), ne postoji praksa prijavljivanja bilo kakvih pokazatelja psihometrijskog kvaliteta korišćenih instrumenata. Iako pojavna validnost zadataka često može biti dovoljna kada su u pitanju jednostavnije kognitivne funkcije poput pamćenja, u slučaju kompleksnijih funkcija poput različitih aspekata kognitivnih sposobnosti ona je svakako nedovoljna. Posledica izostanka empirijskih nalaza koji bi govorili u prilog konstrukt validnosti korišćenih mera je neretka konceptualna konfuzija oko predmeta merenja korišćenih kognitivnih zadataka. Tako se u tES literaturi često nailazi na sledeće probleme:

- Interpretacija i proglašavanje zadataka za mere neadekvatnih konstrukata. Neretko se u literaturi sreće korišćenje tipičnih zadataka kratkoročne memorije, poput ponavljanja brojeva unapred (engl. *forward digit span*), kao mera radne memorije, uprkos tome što ovi zadaci zahtevaju samo pasivno skladištenje informacija, ali ne i njihovo simultano procesiranje, što predstavlja definišuće aspekte radne memorije (Diamond, 2013).
- Interpretacija istih kognitivnih zadataka kao mera različitih kognitivnih konstrukata. Ovaj problem najčešće se sreće kada se efekti stimulacije mere korišćenjem kompleksnih kognitivnih zadataka kao što su Viskonsin test sortiranja karata (engl. *Wisconsin Card Sorting Test, WCST*), Londonska kula (engl. *Tower of London, ToL*) ili Hanojska kula (engl. *Tower of Hanoi*), a na kojima se učinak u različitim radovima interpretira kao generička mera egzekutivnih funkcija, sposobnost

planiranja, kognitivna kontrola, rešavanje problema, kognitivna brzina i sl.

- Interpretacija zadataka kao mera određenog konstrukta nezavisno od konkretne mere koja se koristi kao zavisna varijabla. Na primer, uspešnost u zadatku *n-unazad* (engl. *n-back*) predstavlja tipičnu meru sposobnosti ažuriranja sadržaja u radnoj memoriji. Kako je iz ovog zadatka moguće pored mera uspešnosti (npr. ukupan broj tačnih ili netačnih odgovora, d' i sl.) izvesti i mere brzine odgovaranja (engl. *reaction time*, *RT*), neretko se efekti registrovani samo na *RT* netačno interpretiraju kao uspešna modulacija radne memorije.

Dodatno, nedostatak informacija o pouzdanosti kognitivnih zadataka otvara pitanje njihove preciznosti. Naime, korišćenje testova koje odlikuje niska pouzdanost, te velika greška merenja, može umnogome onemogućiti detektovanje stvarno postojećih efekata stimulacije. Korišćenje testova i zadataka adekvatne pouzdanosti od posebnog je značaja u istraživanjima u kojima se beleže relativno mali efekti, kakvi se po pravilu sreću u tES studijama.

Ukratko, pažnja koja je u tES studijama posvećena pitanju pozicioniranja elektroda i drugim fizičkim parametrima stimulacije veoma često nije praćena podjednako pažnjom posvećenom karakteristikama ishodišnih kognitivnih mera.

U tES studijama od posebnog je značaja korišćenje kognitivnih mera odgovarajuće težine. Pod odgovarajućom težinom se pre svega podrazumeva da testovi budu dobro podešeni sposobnostima uzorka koji će biti uključen u studiju. Ovo je od značaja i u korelacionim studijama, jer narušena diskriminativnost testova uzrokuje niz metrijskih problema koji se odražavaju kako na interne psihometrijske karakteristike instrumenata (npr. niža pouzdanost), tako i na eksternu validnost testa kroz atenuaciju korelacija koje data mera može ostvariti sa bilo kojim spoljnjim kriterijumom. Ipak, u tES studijama adekvatna podešenost težine zadataka

sposobnostima ispitanika još je od većeg značaja. Naime, korišćenje lakih kognitivnih testova i zadataka može dovesti do tzv. efekta plafona (engl. *ceiling effect*), tj. do znatne redukcije varijabiliteta na ishodišnoj meri od interesa u vidu pomenosti skorova ka maksimalnom mogućem postignuću, što posledično može dovesti do nemogućnosti detektovanja potencijalnih poboljšanja u učinku koji se mogu pripisati neuromodulaciji. Drugim rečima, restrikcija varijabiliteta ove vrste *a priori* onemogućava detektovanje poboljšanja u kognitivnom učinku na meri na kojoj većina postiže veoma visoke ili maksimalne skorove i bez stimulacije. Sličan problem u restrikciji varijabiliteta javlja se i u slučaju efekta poda (engl. *floor effect*). Stoga, u proceni kognitivnih efekata tES veoma je važno koristiti merne instrumente koji poseduju adekvatan varijabilitet u grupi ispitanika uzorkovanih iz iste populacije iz koje će se selektovati ispitanici za učešće u eksperimentu (Bjekić et al., 2021).

Dobar orijentir pri konstrukciji ili odabiru kognitivnih mera koje će se koristiti u tES eksperimentu može biti njihova prosečna težina i varijabilnost, dobijene upravo na uzorku uporedivim sa onim koji će učestvovati u studiji. Kognitivni zadaci gde je osnovna ishodišna mera tačnost, trebalo bi da imaju prosečnu težinu od oko 40-60% uspešno rešenih zadataka. Testove na kojima je uspešnost rešavanja zadataka u proseku iznad 80% ne bi trebalo koristiti u tES studijama gde se proveravaju facilitatorni efekti tES. Isto tako, kognitivne testove na kojima je uspešnost rešavanja zadataka ispod 20% ne bi trebalo koristiti u tES eksperimentima, kako zbog efekta poda, tako i zbog potencijalne frustracije ispitanika do koje ekstremno teški kognitivni testovi mogu dovesti, a koja može predstavljati dodatni izvor varijanse greške.

Za razliku od ishodišnih mera koje se oslanjaju na tačnost, u slučaju vremena reakcije (engl. *reaction time, RT*) ekstrahovanih iz kognitivnih zadataka ne može se na isti način govoriti o težini budući da na ovim merama teško da u pravom smislu može doći do efekata poda ili plafona. Ipak, kao i kod mera tačnosti,

mere RT u zavisnosti od kognitivne kompleksnosti zadataka iz kojih su ekstrahovane mogu imati manju ili veću varijabilnost. Na primer, u slučaju mera RT ekstrahovanih iz zadataka niske kognitivne kompleksnosti, poput jednostavnog vremena reakcije, varijabilnost je po pravilu manja od one koja se može očekivati u slučaju RT iz kompleksnijih kognitivnih zadataka, kao što su zadaci egzekutivnih funkcija. Dodatno, može se očekivati da mere RT, usled svoje osetljivosti, znatno više budu pod uticajem trenutnog stanja ispitanika (npr. umor, fluktuacija pažnje) od mera tačnosti. U proceni kognitivnih funkcija (npr. egzekutivnih funkcija) često se koriste mere bazirane na diferencijalnom vremenu reakcije (engl. *differential reaction time*) (npr. oduzimanjem RT na nekongruentne stimulse od RT na neutralne stimulse u tipičnom Strupovom zadatku). Međutim, pokazuje se da ovakve mere karakteriše veoma niska pouzdanost, koja se odražava na njihovu spoljnu validnost (Burgoyne et al., 2022). Stoga, u kontekstu tES studija, treba imati u vidu da korišćenje ishodišnih mera baziranih na RT može prouzrokovati neuspešno detektovanje inače postojećih efekata stimulacije (greška tipa II) usled relativno velike greške merenja koja ih odlikuje.

Izazov adekvatne težine kognitivnih zadataka se dodatno komplikuje u slučaju eksperimentalnog dizajna sa ponovljenim merenjima u kojima ista grupa ispitanika prolazi kroz više tES sesija. U takvim nacrtima neophodno je koristiti paralelne forme testova ili zadataka, tj. mere koje imaju različit sadržaj, ali koje karakteriše identična struktura, koje koriste isti tip stimulusa i za koje je prethodno utvrđeno da poseduju istu težinu i varijabilnost, kao i visoko uporedive pokazatelje psihometrijskog kvaliteta. Pri ponovljenim merenjima sa paralelnim formama težina zadatka menjaće se u funkciji uvežbavanja ispitanika. Drugim rečima, ukoliko je procenjena težina zadatka za datu populaciju 70% tačnosti, možemo očekivati da će pri ponovljenom merenju prosečna tačnost biti veća, a ukoliko je zadatak visoko podložan uvežbavanju, tačnost može dostići i 80-90%, te dovesti do efekta plafona kod jednog dela ispitanika.

Paralelne forme kognitivnih testova i zadataka

Činjenica da je u ponovljenim nacrtima potrebno koristiti paralelne forme testova umnogome otežava upotrebu kognitivnih mera koje se inače koriste za procenu datih kognitivnih funkcija. Naime, većina standardizovanih testova, kao što su, na primer, oni uključeni u poznate baterije tipa Vekslerovih testova inteligencije (npr. WAIS-4, Wechsler, 2008), imaju samo jednu formu; u retkim slučajevima postoje dve forme, kao što je to slučaj sa RAVLT; ipak, nijedan standardizovani test kognitivnih funkcija nema tri, četiri ili pet formi testova koje bi bile potrebne za eksperiment sa ponovljenim merenjima. Kako bi se od postojećih standardizovanih testova napravio veći broj paralelnih formi, najjednostavnije bi bilo osloniti se na psihometrijske pokazatelje pojedinačnih zadataka i test, uslovno rečeno, podeliti tako da se od jednog testa dobije veći broj njih. Ipak, to najčešće nije moguće učiniti budući da takvi instrumenti imaju ograničen broj zadataka čijom bi se podelom na dve ili više formi znatno izgubilo na pouzdanosti merenja. Ovo je posebno izraženo u slučaju testova kompleksnijeg sadržaja - po pravilu testova viših kognitivnih funkcija, kakvi su, na primer, testovi kognitivnih sposobnosti.

Kod testova kod kojih je akcenat na merenju kognitivnog procesiranja relativno jednostavnih stimulusa, poput zadataka egzekutivnih funkcija, ovaj problem je znatno manje izražen budući da bi, nominalno, jednostavna prerandomizacija stimulusa trebalo da obezbedi načelnu paralelnost različitih formi zadataka (Živanović, 2019).

Dakle, bilo da se radi o testovima sa kompleksnijim ili jednostavnijim stimulusima, konstrukcija paralelnih formi testova koji će biti korišćeni u tES studijama kao ishodišna mera po pravilu pada na teret istraživača koji sprovode konkretnu studiju i predstavlja dodatni izazov za osiguranje preciznosti i validnosti merenja.

Korišćenje visoko uporedivih paralelnih formi zadataka svakako umanjuje potencijalni efekat uvežbavanja kroz konsektivne sesije u odnosu na ponavljanu upotrebu istog testa. Međutim, kako se za malo koju kognitivnu meru može reći da nije podložna bar kratkoročnom uvežbavanju, korišćenje paralelnih formi kognitivnih zadataka ne garantuje potpuno neutralisanje ovih efekata. Neki nalazi pokazuju da je u slučaju eksperimentalnog dizajna sa većim brojem konsektivnih tES sesija efekat uvežbavanja na različitim kognitivnim merama

najizraženiji između prve i druge eksperimentalne sesije, nakon čega se dostiže relativni plato (Živanović, 2019). U skladu sa tim, u studijama sa ponovljenim merenjima opravdano je uvesti posebnu eksperimentalnu sesiju u kojoj bi ispitanici imali priliku da se familijarizuju sa zadacima koje će rešavati tokom eksperimenta. Iako ova dodatna sesija iziskuje konstruisanje dodatne forme kognitivnih zadataka, potencijalni benefiti mogu biti veći od uloženog napora jer se može očekivati da efekti uvežbavanja u kasnijim tES sesijama budu znatno manje izraženi. Alternativno, efekti uvežbavanja se mogu i naknadno korigovati kroz centriranje postignuća na kognitivnim zadacima na redosled sesija (Živanović, 2019; Živanović et al., 2021).

U literaturi koja se bavi efektima tES na kognitivne funkcije veoma retko se sreću studije koje koriste više od jedne ishodišne mere. To je razumljivo budući da su ovi eksperimenti po pravilu veoma zahtevni u pogledu vremena, kako za ispitanika, tako i za istraživača. Dodatno, tES efekti su kratkotrajni, a samim tim je i vreme u kom je potencijalne efekte moguće detektovati u velikoj meri ograničeno¹⁹. Otud, čini se da upotreba jedne ishodišne mere naizgled predstavlja optimalno rešenje. Međutim, korišćenje jednog zadatka u proceni bilo koje kognitivne funkcije povlači niz ograničenja. Naime, svaki pojedinačni kognitivni zadatak, pored sržnih aspekata funkcije od interesa koju procenjuje, a koji bi u terminima faktorske analize odražavali komunalitet, u određenoj meri zahvata i procese specifične samo za dati zadatak, a koji se reflektuju u pouzdanoj, sistematskoj, ali za zadatak specifičnoj varijansi (engl. *specific variance*), kao i grešku merenja. Specifična varijansa i varijansa greške zajedno se nazivaju unikatnošću (engl. *uniqueness*) i odslikavaju

¹⁹ Kao što smo u prethodnom poglavlju istakli, zna se da naknadni efekti stimulacije traju određeno vreme, kao i da verovatno postepeno opadaju. Ipak, ne postoje empirijski nalazi na koje bismo se mogli osloniti kako bismo znali tačan tempo i dinamiku „iščezavanja“ efekata. Zbog toga većina istraživača testira efekte neposredno nakon stimulacije, a u slučaju velikog broja testova pokušava da minimizuje vreme od kraja stimulacije do kompletiranja celokupne baterije.

varijansu specifičnu za dati kognitivni zadatak, a koja se ne može pripisati centralnim aspektima merene funkcije ili sposobnosti. Stoga je prilikom odabira kognitivnih zadataka za tES studije neophodno voditi računa da selektovani zadaci predstavljaju relativno centralne mere kognitivnih funkcija od interesa. Pod centralnim merama ovde se pre svega misli na zadatke koji su dobri predstavnici, odnosno dobri markeri kognitivnih funkcija koje se žele modulirati. Odabirom ovakvih zadataka smanjuje se mogućnost detektovanja efekata stimulacije koji se mogu atribuirati moduliranju za zadatak specifičnih procesa, pre nego procesa centralnih za kognitivnu funkciju od interesa. Drugim rečima, detektovanje efekata tES na nestandardnim kognitivnim zadacima ili zadacima koje odlikuje visok kompleksitet, tj. merenje većeg broja srodnih, ali relativno distinktnih kognitivnih funkcija, otvara pitanje kognitivne funkcije koja je zapravo modulirana, te onemogućava jednoznačnu interpretaciju dobijenih efekata. Sa druge strane, izborom zadataka koji uzorkuju procese od centralnog značaja za kognitivnu funkciju od interesa umanjuje se mogućnost izostanka efekata neuromodulacije usled nedovoljne čistoće zadataka (engl. *task impurity*) (Miyake et al., 2000). Na taj način može se umanjiti verovatnoća greške tipa II, a do koje može doći usled pukog načina merenja date funkcije. Konačno, detektovanje efekata neuromodulacije na bihevioralnom nivou korišćenjem zadataka koji predstavljaju dobre markere kognitivne funkcije od interesa omogućava opravdanu generalizaciju opserviranih efekata sa konkretnog zadatka na kognitivni konstrukt koji meri.

Naravno, ukoliko eksperimentalni dizajn dozvoljava, uvek je korisno koristiti više ishodišnih mera za funkciju od interesa, te na taj način validirati dobijene efekte kroz različite mere istog konstrukta. Takođe, u eksperimentalni nacrt se može uključiti više kognitivnih zadataka koji mere istu funkciju ili sposobnost, ali sa težištem na različitim procesima i/ili potprocesima, što bi omogućilo finiju diferencijaciju između kognitivnih procesa moduliranih datom stimulacijom (npr. korišćenje zadataka koji omogućavaju disocijaciju procesa unutar iste funkcije, poput

retencije i manipulacije sadržajem u radnoj memoriji). Alternativno, uključivanje većeg broja mera povezanih ali distinktnih funkcija omogućava detektovanje potencijalnih efekata transfera neuromodulacije na bliske funkcije (engl. *near transfer effects*), kao i efekata transfera na udaljenije funkcije (engl. *far transfer*). Tako, na primer, u tES eksperimentima modulacije asocijativne memorije korisno bi bilo pratiti da li se neuromodulatorni efekti na funkciju od interesa preslikavaju na bliske kognitivne funkcije poput radne memorije, kao i na udaljenije funkcije poput, na primer, inhibitorne kontrole.

Slično tome, u tES studijama mogu se koristiti kognitivne mere koje su psihometrijski povezane, ali koje su različitog nivoa. Tako, na primer, simultano praćenje efekata neuromodulacije deljenih neuralnih osnova radne memorije i fluidnog rezonovanja može dodatno rasvetliti ulogu radne memorije u višoj kogniciji na neuralnom nivou, te testirati psihometrijske modele egzekutivne podrške višoj kogniciji (Živanović, 2019).

Konačno, za procenu specifičnosti efekata neuromodulacije na kognitivne funkcije od interesa neizostavno je u tES eksperimente uključiti kontrolnu meru, odnosno kontrolni zadatak. Kontrolni zadatak ima važnu ulogu u interpretaciji prisustva ili odsustva efekata, jer nam pokazuje da li se efekti beleže samo na funkciji od interesa ili i na drugim funkcijama koje nismo imali nameru da moduliramo. U suprotnom, kada eksperimentalni nacrt ne bi uključivao kontrolnu meru, detektovani efekti neuromodulacije na kognitivnim merama od interesa potencijalno bi se mogli atribuirati opštoj facilitaciji ili inhibiciji pažnje ili budnosti, a ne modulaciji specifične funkcije koja je datom stimulacijom ciljana. Kao kontrolna mera može se koristiti zadatak kognitivne funkcije koja je konceptualno i psihometrijski distinktna od funkcije koju želimo da moduliramo. Takođe, kako bi zadatak funkcije koja nije od značaja za studiju mogao da posluži kao kontrola, uputno je odabrati operacionalizaciju za koju se pouzdano zna da dominantno počiva na regiji mozga koja nije direktno ciljana stimulacijom. U suprotnom, može se desiti da se efekti

neuromodulacije, uprkos funkcionalnoj ortogonalnosti dve funkcije, javе kao jednostavna posledica stimulacije njihovih blisko lokalizovanih neuralnih reprezentacija u korteksu. Slično tome, važno je voditi računa i o površinskim karakteristikama zadataka - kao što je to, na primer, tip stimulusa ili tip odgovora koji se daje. Tako, ukoliko zadatak za funkciju od interesa i kontrolni zadatak koriste isti tip stimulusa (npr. ljudska lica), moguće je i da učinak na kontrolnom zadatku bude izmenjen modulacijom zona relevantnih za procesiranje lica, poput fuziformnog girusa (engl. *fusiform face area*, BA 37), a koje su odabrane kao lokus stimulacije, između ostalog, kako bi se maksimizovao efekat na učinak u zadatku kojim merimo funkciju od interesa.

Analiza snage i veličina uzorka

Broj ispitanika u studijama transkranijalne električne stimulacije je po pravilu vrlo ograničen. Jedan od osnovnih razloga za to je svakako činjenica da su tES studije vremenski veoma zahtevne budući da se svaka sesija sprovodi individualno. Naime, u zavisnosti od kompleksnosti dizajna, uključujući neurofiziološki aspekt (npr. broj elektroda, da li se tokom sesije koristi samo stimulacija ili i EEG snimanje itd.), broj i trajanje kognitivnih zadataka, kao i činjenicu da se kognitivna procena može vršiti tokom ili nakon stimulacije, a ponekad i pre stimulacije za utvrđivanje početnog nivoa (engl. *baseline*), pojedinačna eksperimentalna sesija retko kada je kraća od 30 ili 45 minuta, a ponekad može trajati i duže od 2 sata. U ponovljenim dizajnima, kada svaki ispitanik treba da prođe sesiju sa pravim i lažnim protokolom, stimulacija i testiranje svakog od ispitanika trajaće između 2 sata i 6 sati. Dodatno, za sprovođenje eksperimentalne sesije neophodan je određen nivo znanja, veština, spretnosti i iskustva, te tES studije zahtevaju obučene i visoko verzirane eksperimentatore. Kao posledica navedenog, broj ispitanika koji se uključuje u studiju najčešće je rezultat dostupnosti ljudskih i vremenskih resursa.

Imajući sve navedeno u vidu, u literaturi se često mogu naći studije sa veoma malim brojem ispitanika (10-15), najveći broj onih koje broje 20-30 ispitanika, dok su velike studije (150-200 ispitanika), koje su po pravilu rezultat višegodišnjeg prikupljanja podataka u kliničkom setingu, znatno ređe.

Ipak, zahtevnost istraživanja koja koriste transkranijalnu električnu stimulaciju ne bi smela predstavljati odlučujući faktor za broj ispitanika uključenih u studiju. Koliko ispitanika je potrebno uključiti u datu studiju zavisi od nekoliko faktora, a pre svih od očekivane veličine efekata, tipa eksperimentalnog dizajna, vrste statističkih analiza, ali i psihometrijskog kvaliteta bihejvioralnih mera, o čemu je već bilo reći.

Korišćenje ponovljenog dizajna istraživanja iz dobro poznatih razloga zahteva manji broj ispitanika za detektovanje efekata od nacрта sa paralelnim grupama. Za aproksimaciju potrebne veličine uzorka za studiju uvek je korisno sprovesti analizu snage (engl. *power analysis*) koja omogućava određivanje adekvatne veličine uzorka za dati dizajn studije i očekivanu veličinu efekata za planirane statističke analize. U idealnom slučaju ove analize je potrebno izvesti *a priori*, odnosno pre početka studije. Nažalost, planiranje veličine uzorka informisano analizom snage u studijama transkranijalne električne stimulacije pre predstavlja izuzetak nego pravilo. Direktna posledica ove prakse je što veliki broj studija usled nedovoljne snage propušta da detektuje stvarne efekte neuromodulacije (greška tipa 2).

Za analizu snage mogu se koristiti različiti dostupni softveri (poput R, JASP, specijalizovanog G*Power). Prilikom izvođenja analize definisana snaga ne bi trebalo da bude manja od .80, a poželjno je da bude i veća. Tako, na primer, snaga od .80 znači da će dati statistički test u 80% slučajeva detektovati efekat (npr. razliku između aktivne i lažne stimulacije) ukoliko on zaista postoji. Međutim, ovo istovremeno znači da se u 20% slučajeva može desiti da stvarno postojeći efekat ne bude detektovan.

Očekivane veličine efekata na kognitivnim merama variraju u zavisnosti od brojnih faktora, ali bar kada je reč o kognitivnim konstruktima koji su predmet ove knjige, realistično je fokusirati se na detekciju umerenih do velikih efekata (.06-.14 za η^2 / .50-.80 za Cohenovo d , .25-.40 za Cohenovo f). Tako, u slučaju najjednostavnijeg ponovljenog dizajna sa dve eksperimentalne situacije (ponovljena ANOVA sa dva nivoa - aktivnom i lažnom stimulacijom), kako bi se detektovao efekat od $d = .80$ sa velikom izvesnošću, tj. snagom $(1-\beta)$ od .95, za konvencionalni alfa nivo od .05 i korelaciju između ponovljenih merenja od $r = .50$, potrebno je najmanje 23 ispitanika. Ukoliko, međutim, za isti eksperimentalni nacrt i parametre analize pokušavamo da detektujemo efekat umerene magnitude (Cohenovo $d = .50$) biće nam potrebno ukupno 54 ispitanika. Ako pak test-retest pouzdanost između ponovljenih merenja iznosi $r = .70$, u prvom slučaju biće nam potrebno svega 15, dok će nam u drugom slučaju biti potrebno 34 ispitanika. Ovo je još jedan od primera na koji način pouzdanost samih kognitivnih testova može uticati na verovatnoću detekcije efekata neuromodulacije. Sa druge strane, u slučaju dizajna istraživanja sa paralelnim grupama, tj. eksperimenta sa dve nezavisne grupe (neponovljena ANOVA sa dva nivoa - aktivna i lažna stimulacija), kako bi se detektovao efekat velike magnitude (Cohenovo $d = .80$), sa snagom od .95, za alfa nivo .05, potrebno je 42 ispitanika po grupi, dok je za detekciju umerenog efekta (Cohenovo $d = .50$) potrebno čak 105 ispitanika po grupi.

Naravno, za preciznije određivanje veličine efekata za funkciju od interesa potrebno je osloniti se na prethodne studije sa sličnom metodologijom, pri čemu je uvek korisno zauzeti konzervativniji pristup, odnosno uzeti nešto niže estimacije veličine efekata u odnosu na one koji se sreću u literaturi (Bjekić et al., 2021)²⁰.

²⁰ Imajući u vidu da je većina studija sprovedena na relativno malim uzorcima, te da postoji tendencija precenjivanja veličine efekata u situacijama kada je statistički značajan efekat identifikovan.

Uspešnost maskiranja stimulacionih protokola

Pitanje uspešnosti sprovođenja jednostruko i dvostruko slepog postupka postavljeno je već u najranijim studijama koje su koristile transkranijalnu električnu stimulaciju (Gandiga et al., 2006). Efikasnost obmanjivanja ispitanika, odnosno maskiranja aktivne i lažne stimulacije (engl. *blinding*) uobičajeno se proverava tzv. pogađanjem tipa stimulacije na kraju učešća u studiji (engl. *end-of-the-study-guess*). Naime, ispitanicima se na početku istraživanja kaže da postoji lažna i prava stimulacija i da će se nekad primiti jedan, a nekada drugi tip stimulacije. Kada završe sa učešćem u istraživanju, ispitanici bivaju pitani da pokušaju da pogode pravu, odnosno lažnu stimulaciju. Na sličan način, u dvostruko slepim studijama proverava se uspešnost maskiranja istraživača, odnosno osoblja koje sprovodi tretman i potonje testiranje.

Provera maskiranja se razlikuje u zavisnosti od nacrtu istraživanja, odnosno toga da li je istraživanje ponovljeno ili neponovljeno. Tako, u neponovljenim eksperimentima u kojima različite grupe ispitanika prolaze kroz različite eksperimentalne situacije (npr. jedna grupa ispitanika biva podvrgnuta samo pravoj, a druga samo lažnoj stimulaciji), ispitanici se na kraju studije pitaju da pogode da li su primili pravu ili lažnu stimulaciju. U ponovljenim eksperimentalnim nacrtima u kojima ista grupa prolazi kroz sve eksperimentalne situacije (npr. po kontrabalansiranom redosledu u zasebnim eksperimentalnim sesijama razdvojenim nekoliko dana svi ispitanici bivaju podvrgnuti kako pravoj tako i lažnoj stimulaciji) ispitanici se na kraju istraživanja pitaju da pogode eksperimentalnu sesiju u kojoj su primili lažnu stimulaciju.

Ukoliko je maskiranje bilo uspešno, očekuje se da prepoznavanje lažne stimulacije ne bude učestalije od verovatnoće slučajnog pogađanja na nivou grupe ispitanika u jednostruko slepim nacrtima, odnosno i na nivou grupe ispitanika i istraživača u dvostruko slepim studijama. Tako, u slučaju dve eksperimentalne situacije, od kojih je jedna prava a

jedna lažna, očekujemo uspešnost pogađanja oko 50%, u situaciji sa tri eksperimentalne situacije (dve prave i jedna lažna stimulacija) 33.3% itd. Ovo je statistički kriterijum za evaluaciju uspešnosti maskiranja ispitanika, koji, naravno, može biti nadograđen dodatnim pitanjima s ciljem diferencijacije ispitanika koji su zaista bili svesni tipa stimulacije od onih koji su slučajno pogodili bez ikakve svesti o razlikama između stimulacionih protokola. Dodatno, pored pogađanja lažne/prave stimulacije, korisno je tražiti od ispitanika (i eksperimentatora) da procene sigurnost u svoj izbor, na primer da na skali od 0 do 100 iskažu u kojoj meri veruju da su u datoj sesiji primili (ili u slučaju eksperimentatora - primenili) pravu stimulaciju. Ovakve mere mogu pružiti dodatni uvid u uspešnost maskiranja tipa stimulacije, što je od posebnog značaja kada su ishodišne mere u formi samoizveštaja.

Kada je reč o efikasnosti maskiranja za različite vrste tES, rezultati jedne studije sprovedene na uzorku od preko hiljadu ispitanika pokazuju da je uspešnost maskiranja manje efikasna u slučaju tDCS i tACS nego tRNS (Sheffield et al., 2022). Ipak, ovi nalazi se ne mogu pripisati tipu tehnike *per se* već potencijalno parametrima stimulacije poput amplitude i dužine stimulacije, koji su se u datoj studiji razlikovali kod tri tipa tES (Sheffield et al., 2022), te se pokazalo da je maskiranje kompromitovano kod stimulacionih protokola snažnijeg intenziteta i dužeg trajanja.

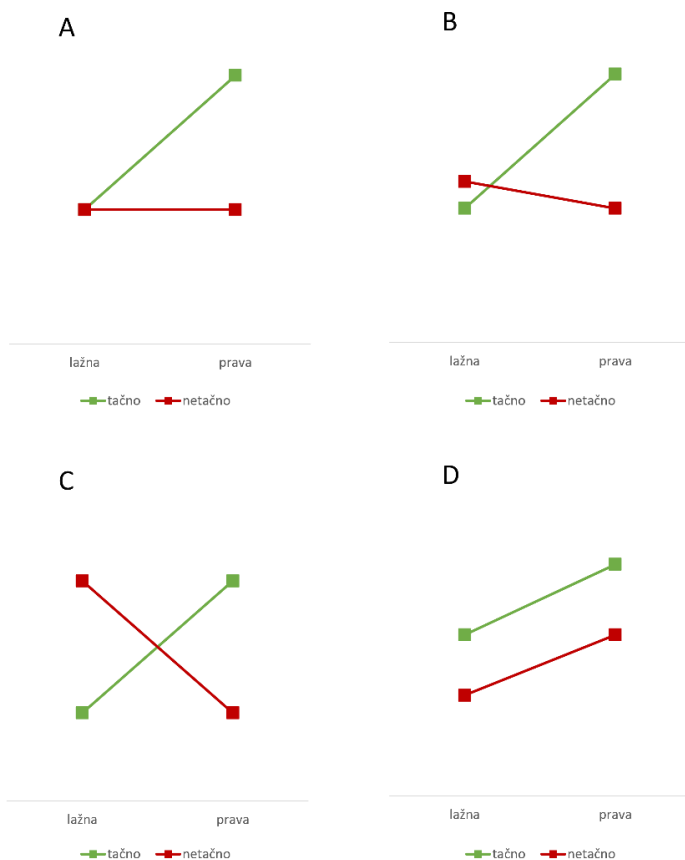
Uspešnost maskiranja je od suštinske važnosti za proveru efekata tES kako bi se izbegla mogućnost da razlike koje beležimo budu posledica tzv. placebo efekata²¹. Naime, ukoliko su ispitanici svesni da su u konkretnoj sesiji podvrgnuti pravoj ili lažnoj stimulaciji, to može uticati na njihovu motivaciju i/ili očekivanja u vezi sa učinkom. Neki autori ističu da do

²¹ Placebo efektom se označava situacija u kojoj je poboljšanje učinka posledica uverenja osobe da je primila aktivni tretman, a ne rezultat samog tretmana.

poboljšanja učinka nakon tDCS dolazi zbog verovanja ispitanika u učinkovitost metode (Braga et al., 2021).

Svest i očekivanja u vezi sa aktivnom, odnosno lažnom stimulacijom mogu na različit način uticati na detekciju pravih efekata. Kako bismo bolje razumeli na koje načine svest o tipu stimulacije može uticati na detekciju efekata, dat je prikaz nekih od mogućih rezultata 2x2 ANOVA sa faktorima: tip stimulacije (prava/lažna) i uspešnost pogađanja lažne stimulacije (tačno/netačno), gde je zavisna varijabla učinak na nekom kognitivnom zadatku (Slika 21).

Naime, postoje nalazi koji pokazuju da uspešno pogađanje tipa stimulacije zaista moderira efekte stimulacije na različite subjektivne mere, poput evaluacije sopstvenog uspeha u kognitivnim zadacima (Van Elk et al., 2020), žudnje za hranom (Ray et al., 2019), lutanja misli (engl. *mind wandering*) (Fassi et al., 2020), depresivnih osećanja (Brunoni et al., 2014; De Smet et al., 2021). Uprkos tome, numerički pokazatelji uspešnosti prepoznavanja lažne stimulacije retko se prijavljuju u tES studijama, što znatno otežava evaluaciju maskiranja protokola lažne stimulacije, kao i procenu efekata (ne)uspešnog maskiranja na mere od interesa. Ipak, kada je reč o objektivnim merama kognitivnih funkcija, čini se da su konfundirajući efekti uspešnog prepoznavanja lažne stimulacije veoma ograničeni (Stanković et al., 2022).



Slika 21. Shematski prikaz mogućih odnosa između uspešnosti pogađanja lažne stimulacije i učinka tokom prave (engl. *real tDCS*) i lažne stimulacije (engl. *sham tDCS*) [preuzeto iz (Stanković et al., 2022)]. (A,B) Statistički značajan glavni efekat tipa stimulacije, uz prisustvo interakcijskog efekta između tipa stimulacije i uspešnosti pogađanja lažne situacije; (C) Odsustvo glavnog efekta tipa stimulacije uz prisustvo interakcijskog efekta; (D) Statistički značajan glavni efekat tipa stimulacije uz odsustvo interakcije sa uspešnošću pogađanja lažne stimulacije. U slučaju A, B i C postoji interakcija između tipa stimulacije i uspešnosti pogađanja, te se može zaključiti da uspešnost pogađanja, odnosno uverenja i očekivanja ispitanika igraju ulogu moderatora efekata tDCS. Sa druge strane, samo panel D pokazuje situaciju u kojoj je zabeležena razlika između aktivne i lažne tDCS situacije, koja ni na koji način nije pod uticajem uverenja ispitanika.

Kako bismo proverili validnost nekoliko naših eksperimenata i procenili potencijalnu veličinu efekta koje uspešnost pogađanja lažne stimulacije ima na efekte tDCS, reanalizirali smo podatke iz četiri publikovana eksperimenta (Stanković et al., 2022). Naime, objedinili smo podatke o efektima tDCS stimulacije levog i desnog parijetalnog korteksa na asocijativno pamćenje (Bjekić, Čolić, et al., 2019), kao i levog i desnog parijetalnog i prefrontalnog korteksa na ažuriranje informacija u radnoj memoriji (Živanović et al., 2021), čime je analizirano preko 200 sesija u kojima je učestvovalo više od 80 ispitanika. Rezultati su pokazali da uspešno pogađanje lažne stimulacije ne moderira tES efekte na učinak u zadacima asocijativne i radne memorije. Ova studija jedna je od prvih koja sa dovoljnom statističkom snagom pokazuje da pod određenim uslovima uspešnost pogađanja lažne stimulacije ne kompromituje efekte tDCS na kognitivne funkcije. Da nije u pitanju izolovani nalaz, svedoče i ranije studije o odsustvu placebo efekta tDCS na motorne funkcije (Rabipour et al., 2019), kao i TMS na motorno učenje (Jelić et al., 2013).

Šta ako je uspešnost pogađanja veća od očekivane?

Ukoliko je uspešnost pogađanja na nivou grupe statistički veća od verovatnoće slučajnog pogađanja, ne može se tvrditi da je procedura maskiranja ispitanika u eksperimentu na adekvatan način sprovedena, odnosno dizajn eksperimenta se ne može okarakterisati kao „slepi“. Ukoliko je pogađanje iznad nivoa slučajnosti, to može značiti da je veći broj ispitanika bio svestan tipa stimulacije kome je izložen, te da rezultati mogu odslikavati kako realne efekte stimulacije, tako i efekte konfundirajućih faktora motivacije, očekivanja i sl. U tom slučaju, ako postoje adekvatni uslovi, najbolje je statistički proveriti na koji način uspešnost pogađanja utiče na efekte stimulacije. Na ovom mestu važno je voditi računa da većina tES eksperimenata ima veoma ograničenu statističku snagu, te da uvođenje novog faktora ili analiza po podgrupama ima veliku verovatnoću da rezultuje greškom tipa 2. Svakako, ako je uspešnost pogađanja veća od slučajnog, treba to uzeti u obzir pri interpretaciji rezultata.

Iz dosadašnjih nalaza možemo zaključiti da u zavisnosti od same funkcije i načina njenog merenja zavisi u kojoj meri će uspešnost pogađanja lažnog protokola uticati na efekte. Drugim rečima, nalaze o nezavisnosti efekta neinvazivne neuromodulacije od svesti ispitanika o tipu stimulacije koji dobija ne treba tumačiti kao da uspešnost obmanjivanja ispitanika nije od značaja i da je ne treba procenjivati u tES eksperimentima. Naprotiv, kako bismo adekvatno procenili na koji način i pod kojim okolnostima subjektivna uverenja o tipu stimulacije utiču na efekte tES, neophodno je u svakom eksperimentu beležiti uspešnost pogađanja lažne stimulacije i prijaviti te podatke pri publikaciji rezultata.

Druge konfundirajuće varijable

Pored neuspešnog maskiranja, postoji i niz drugih varijabli koje utiču ili bi mogle uticati na uspešnost neuromodulacije, pa posledično i na identifikovanje efekata na kognitivne funkcije.

Ako se podsetimo načina na koji tES ostvaruje neurofiziološke efekte, jasno je da će promene u moždanoj aktivnosti zavisiti od stanja u momentu stimulacije. Drugačije rečeno, ne možemo očekivati da efekti stimulacije budu isti u stanju potpune opuštenosti i stanju povišenog aktiviteta (npr. pri intenzivnoj kognitivnoj ili motornoj aktivnosti). Takođe, stanje ispitanika utiče i na izvođenje kognitivnih zadataka koje koristimo kao ishodišne mere. Tako će ispitanik koji je umoran verovatno imati niži učinak nego onaj koji je naspavan i odmoran. Svi ovi faktori unose dodatnu varijabilnost u kognitivni učinak, te mogu u potpunosti zamaskirati efekte stimulacije ili pak učiniti da se promene u učinku pogrešno identifikuju kao efekti stimulacije, a da u relanosti predstavljaju rezultat trenutnog stanja ispitanika.

Iako verovatno nije moguće popisati, a posebno ne kontrolisati, sve faktore koji određuju stanje čoveka u momentu stimulacije i kognitivnog testiranja, neophodno je voditi računa o što većem broju potencijalno konfundirajućih faktora. Neki od tih

faktora, koje je korisno registrovati na početku svake eksperimentalne sesije, predloženi su u radu Antal i saradnika (Antal et al., 2017), a u prilagođenoj formi prikazani su u Tabeli 4.

Tabela 4. Relevantne varijable sa potencijalnim uticajem na ishode tES [adaptirano i dopunjeno iz (Antal et al., 2017)]

Vrsta	Procena
Konzumacija kofeina	Broj šoljica kafe (poslednjih 12 h / dnevni prosek proteklih 7 dana)
Konzumacija nikotina	Broj cigareta (poslednja 4 h / poslednjih 48 h)
Konzumacija alkohola	Broj alkoholnih pića (poslednja 24 h / tokom proteklih 7 dana / dnevni prosek tokom proteklih 7 dana)
Konzumacija droga (npr. marihuana)	Tip i učestalost primene (poslednjih 24 h / proteklih 7 dana / proteklih 30 dana)
Hormonalni/menstrualni ciklus	folikularna/ovulatorna/lutealna faza
Dužina spavanja	Broj sati sna (prethodne noći / proteklih 7 dana)
Medikacija	Vrsta medikacije i doza (poslednjih 24 h / poslednjih 48 h)
Fizička aktivnost	Tip i trajanje fizičke aktivnosti (poslednjih 24 h u minutima; prosek u proteklih 7 dana u minutima)

Ipak, ova lista daleko je od iscrpnog spiska svih faktora koji mogu biti indikativni za stanje ispitanika u trenutku stimulacije, odnosno za intraindividualne i interindividualne razlike koje bi mogle biti neplanirani izvor varijabilnosti efekata stimulacije. Tako, na primer, samoizveštaj (engl. *self-report*), tj. subjektivna procena umora i afektivnog stanja ispitanika takođe može biti

uključena u set podataka koji se prikuplja na početku svake sesije.

Ipak, empirijskih studija koje na sistematski način proveravaju efekte ovih varijabli je veoma malo. Takvo stanje je u potpunosti razumljivo imajući u vidu da su tES studije vremenski i finansijski zahtevne, te će retko koji istraživač biti u mogućnosti da sprovodi celokupnu studiju kako bi se proverio efekat jednog ili nekoliko ovih faktora. Takođe, na većinu ovih faktora istraživač može uticati samo kroz restrikciju varijabilnosti - odnosno eksplicitnu instrukciju ispitanicima da na sesiju dođu odmorni, ne konzumiraju alkohol i druge psihoaktivne supstance, ne izlažu se intenzivnoj fizičkoj aktivnosti neposredno pre same sesije, ne konzumiraju nikotinske proizvode ili kofein nekoliko sati pre sesije itd. Konačno, kako je većina ovih faktora pre pitanje stepena nego prisustva ili odsustva - statističkim jezikom rečeno, u pitanju su kontinualne pre nego kategoričke varijable - mali uzorci kakvi karakterišu tES studije najčešće nisu adekvatni za procenu njihovog efekta.

Imajući sve navedeno u vidu, čini se da najviše ima smisla sistematski registrovati različite potencijalno konfundirajuće varijable, a zatim agregirati podatke većeg broja eksperimenata, kako bi se osigurala adekvatna statistička snaga, dovoljan raspon i varijabilitet ovih faktora. Ipak, preduslov za takav pristup je metodološka standardizacija i ujednačavanje načina na koji se ovi podaci prikupljaju kroz različite studije.

Smernice za izveštavanje o rezultatima u tES studijama

Kao što smo do sada mogli videti, tES studije karakteriše veliki broj metodoloških odluka koje je neophodno doneti, a koje posledično dovode do metodološke heterogenosti u tES literaturi. Iako fleksibilnost čini tES veoma privlačnom metodom

iz perspektive istraživača, upravo ona čini studije metodološki veoma raznovrsnim.

Dodatni izazov predstavlja činjenica da tES literatura po pravilu pati od nepotpunog i nesistematskog izveštavanja o metodološki relevantnim aspektima studija. Nesistematsko i nepotpuno izveštavanje umnogome otežava poređenje i sistematizaciju dosadašnjih nalaza o efikasnosti tES u modulaciji kognicije, ali pre svega u značajnoj meri onemogućava replikabilnost, odnosno ponovljivost rezultata korišćenjem iste metodologije. Poslednjih godina sve veći broj istaknutih autora u ovoj oblasti poziva na potpuno i sistematsko izveštavanje o metodološkim aspektima studija koje koriste transkranijalnu električnu stimulaciju.

Minimalni zahtevi kada je reč o metodologiji studija transkranijalne električne stimulacije, a koji bi trebalo da unaprede transparentnost i replikabilnost, uključuju potpuno i transparentno izveštavanje o metodološkim aspektima o kojima će u daljem tekstu biti reč.

Jednostruko, dvostruko ili trostruko „slepi“ postupak

Ključno je navesti da li je u studiji korišćen jednostruko (engl. *single-blind*), dvostruko (engl. *double-blind*) ili trostruko slepi postupak (engl. *triple-blind*). Jednostruko slepi postupak podrazumeva da ispitanici nisu bili informisani kom tipu stimulacije su podvrgnuti, dok vrstu stimulacionog protokola koji se primenjuje u tES sesiji zna eksperimentator. Dvostruko slepi postupak podrazumeva da ni ispitanik ni eksperimentator nisu svesni tipa stimulacionog protokola koji se primenjuje. Konačno, kod trostruko slepog postupka ni ispitanik, ni eksperimentator, niti istraživač koji analizira prikupljene podatke nisu svesni tipa stimulacije.

Efikasnost maskiranja stimulacionih protokola

Kada je reč o maskiranju stimulacionog protokola, po pravilu nije dovoljno samo navesti nivo maskiranja predviđen dizajnom

istraživanja (jednostruko, dvostruko ili trostruko slepi postupak), već i empirijske podatke koji govore u prilog uspešnosti maskiranja. Za evaluaciju uspešnosti maskiranja, može se izvestiti o procentu uspešnog prepoznavanja protokola lažne stimulacije od strane ispitanika/istraživača, kao i statističkim indikatorima koji ukazuju na prisustvo/odsustvo razlika između dobijenih i očekivanih uspešnih pogađanja.

Aparatura

Potrebno je navesti tačan naziv aparata koji je korišćen za aplikaciju tES, kao i proizvođača opreme. Ukoliko je za programiranje protokola korišćen softver, potrebno je navesti naziv softvera, njegovu verziju, kao i proizvođača softvera.

Tip stimulacije

Uvek je preporučljivo eksplicitno navesti tip tES koji se koristi u studiji (tDCS, tACS, otDCS, tRNS, HD-tDCS, HD-tACS, HD-otDCS itd.). Ipak, ukoliko se u studiji koristi neki nekonvencionalni oblik stimulacije, bolje je detaljno ga opisati nego ga nazivati konvencionalnim imenom kako ne bi došlo do pogrešne klasifikacije.

Intenzitet stimulacije

Većina tES studija prijavljuje intenzitet stimulacije u mA, ipak, izuzev kod bipolarnih montaža, važno je za svaku od elektroda navesti intenzitet stimulacije u mA. Za oscilatorne protokole intenzitet je bitno navesti uz jasnu naznaku da li se radi o baseline-to-peak ili peak-to-peak intenzitetu (tACS, otDCS). Informacija o intenzitetu često može biti nedovoljno jasno prijavljena - na primer, u tACS studijama često se prijavljuje intenzitet od 2 mA, međutim, često ostaje nejasno da li je reč o oscilaciji između -2 mA i 2 mA ili -1 mA i 1 mA. Dodatno, uvek je korisno navesti gustinu električne struje ispod svake od elektroda (mA/cm^2), kao i intenzitet indukovanog električnog polja aproksimiranog nekim od programa za modelovanje distribucije električnog polja.

Frekvencija stimulacije

U slučaju oscilatornih protokola, potrebno je navesti frekvenciju oscilacija (npr. 10 Hz). Ukoliko je u pitanju neki od kompleksnijih oblika oscilatornih protokola, neophodno je detaljno opisati tačan oblik stimulacije (npr. ukoliko se stimulacioni protokol sastoji od kombinacija sporih i brzih frekvencija, poput teta-gama stimulacije). Takođe, ukoliko postoji veći broj elektroda, potrebno je navesti koji parovi osciliraju u fazi a koji u antifazi. Pored frekvencije važno je izvestiti i o obliku stimulacije, odnosno da li je intenzitet varirao sinusoidno ili u nekom drugom obliku.

Trajanje stimulacije

U svakoj tES studiji treba jasno i precizno naznačiti tačno trajanje stimulacionog protokola u minutima. Ovde je važno voditi računa o tome kako se izveštava o trajanju postepenog podizanja i postepenog isključivanja stimulacije (engl. *ramp-up/down*, *fade-in/out*), odnosno jasno naznačiti da li je taj period uključen u ukupno trajanje stimulacije. Na primer, ukoliko protokol traje 20 minuta, a intenzitet se podiže, odnosno spušta tokom prvih i poslednjih 30 sekundi, trajanje stimulacije je 19 minuta + 1 minut ramp-up/down. Takođe, kod protokola lažne stimulacije, osim ukupnog trajanja protokola, nužno je prijaviti trajanje ramp-up/down segmenta, kao i da li je rađen samo na početku ili i na početku i na kraju protokola.

Vrsta i način sprovođenja protokola lažne stimulacije

Svaka tES studija neizostavno bi trebalo jasno da naznači tip protokola lažne stimulacije, tj. da opiše da li je korišćen standardni (*fade-in/out*, *ramp-up/down*) ili alternativni tip lažnog protokola, koji uključuje, na primer, aplikaciju struje veoma niskog intenziteta tokom celokupnog trajanja protokola. Protokol lažne stimulacije često nije dovoljno detaljno opisan, te nije do kraja jasno koji je tip protokola lažne stimulacije korišćen i sa kojim intenzitetom.

Vremenski tempo stimulacije

Neophodno je precizirati da li je trajanje stimulacije u studiji bilo kontinuirano ili diskontinuirano. Naime, potrebno je navesti da li je stimulacija primenjivanja neprekidno, tj. bez pauze (npr. 20 minuta) ili je stimulacija primenjivana sa pauzom između dva stimulaciona bloka (ili više njih) (npr. 10 minuta stimulacije - 3 minuta pauze - 10 minuta stimulacije).

Broj elektroda

Neophodno je navesti ukupan broj elektroda korišćenih u studiji, uključujući kako aktivne, tako i povratne elektrode. Broj elektroda često se specifikuje u okviru same montaže, te se tako bipolarna montaža obeležava kao 1x1, HD-tES sa 4x1, ali na taj način je moguće specifikovati i kompleksnije montaže, npr. 2x3 kada se radi o dve pozitivno i tri negativno polarisane elektrode.

Tip elektroda

Uvek je potrebno precizirati tip elektroda koji je korišćen u studiji, odnosno navesti da li su upotrebljene gumene ili posrebrene elektrode. Idealno, ukoliko je to moguće, treba navesti tačan naziv elektroda na način na koji ih označava proizvođač.

Oblik elektroda

Potrebno je naznačiti da li se u istraživanju koriste četvrtaste, kružne, prstenaste ili elektrode drugih oblika.

Veličina elektroda

Studije transkranijalne električne stimulacije neizostavno treba jasno da naznače dimenzije svake od korišćenih elektroda. U slučaju četvrtastih elektroda po pravilu se navode dužine njihovih stranica (7x5 cm), kao i ukupna površina elektroda (35 cm²). Sa druge strane, o dimenzijama kružnih elektroda po

pravilu se izveštava navođenjem prečnika elektroda (npr. 3.20 cm), kao i njihove ukupne površine (npr. 20 cm²). Važno je napomenuti da nije adekvatno navesti samo površinu elektroda jer elektrode različitih oblika mogu imati istu površinu, ali je dovoljno navesti veličinu stranica ili prečnik elektroda.

Metod određivanja pozicija elektroda

U svakoj tES studiji uvek treba jasno navesti metod određivanja pozicija elektroda. Ovde je važno specificovati da li je korišćen 10-10/10-20 sistem ili je korišćen neki od sistema neuronavigacije, ili kombinacija dvaju pristupa (npr. pozicioniranje po 10-10/10-20 sistemu uz proveru lokacije uz pomoć neuronavigacije). Takođe, važno je navesti da li je pozicioniranje elektroda vršeno univerzalno za sve ispitanike ili je pozicioniranje elektroda na neki način personalizovano.

Pozicija elektroda

Potrebno je jasno naznačiti pozicije elektroda uz referiranje na egzaktne pozicije u okviru 10-10/10-20 sistema ili tačnih koordinata u skladu sa nekim od standardizovanih sistema (npr. Montreal Neurological Institute, MNI). Dodatno, u slučaju klasičnih bipolarnih montaža treba se posebno osvrnuti na pozicioniranje povratne elektrode pre svega ukoliko je postavljena ekstrakranijalno (npr. na obrazu, ramenu, vratu i sl.).

Modeliranje distribucije električnog polja

Istraživanja koja koriste tES bi trebalo da prikažu modele distribucije električnog polja za dato pozicioniranje elektroda korišćenjem jednog od softvera dostupnih u otvorenom domenu (npr. SimNIBS, ROAST), uz jasno navođenje da li su prikazani modeli ilustrativnog karaktera ili su korišćeni kao „vodič“ za pozicioniranje elektroda.

Način fiksiranja elektroda

Bitno je naznačiti na koji način su elektrode fiksirane na glavi. Tako se može specifikovati da li su korišćene gumene trake za glavu, mrežasta silikonska kapa ili kape sa predefinisanim pozicijama elektroda.

Konduktori

Neophodno je navesti da li su elektrode obložene sunderastim kesicama ili su direktno postavljene na glavu. Precizirati da li je kao provodnik korišćen fiziološki rastvor, gel ili konduktivna pasta. Iako količina fiziološkog rastvora, gela i konduktivne paste verovatno varira između ispitanika, dobro je navesti okvirnu količinu koja je korišćena po pojedinačnoj elektrodi (npr. 10 ml fiziološkog rastvora po elektrodi).

Informacije o impedansi

Ukoliko je korišćen tES sistem koji pruža istraživaču povratnu informaciju o otporu (engl. *resistence/impedance*²²), korisno je navesti i tu informaciju. Otpori se navode u kilo omima ($k\Omega$), a najčešće se zadovoljavajućim otporima smatraju vrednosti manje od 5 ili 10 $k\Omega$.

Vreme procene kognitivnih funkcija

Kada je reč o tajmingu procene kognitivnih funkcija, neophodno je jasno navesti da li su kognitivne funkcije procenjivane po onlajn ili oflajn protokolu, odnosno tokom ili neposredno nakon stimulacije. U slučaju onlajn protokola, potrebno je navesti vreme početka kognitivne procene u odnosu na početak stimulacije, kao i trajanje rada na zadacima. U slučaju oflajn protokola, pored navođenja prosečnog trajanja rada na zadacima, treba navesti da li je kognitivna procena

²² Iako nemaju u potpunosti isto značenje, u pitanju su slični pojmovi koji se koriste da označe provodljivost – što je bolji kontakt između elektrode i kože, to je otpor niži.

obavljena neposredno nakon stimulacije ili je bila odložena u odnosu na kraj stimulacije. U slučaju odložene procene, neophodno je navesti vremenski interval između završetka stimulacije i početka kognitivne procene²³.

Aktivnost ispitanika tokom stimulacije

U slučaju oflajn protokola potrebno je izvestiti o aktivnosti ispitanika tokom stimulationsog protokola, odnosno o načinu ujednačavanja kognitivnog angažmana ispitanika tokom stimulacije. Ukoliko se tokom stimulacije koriste zadaci koji za cilj imaju da okupiraju pažnju ispitanika, potrebno je navesti uspešnost ispitanika u tim zadacima kako bi postojala informacija o težini zadataka, odnosno o nivou kognitivnog angažovanja kome su ispitanici bili podvrgnuti. Ukoliko se pak aktivnost ujednačava pasivnim izlaganjem nekom sadržaju, kao što je, na primer, gledanje video snimaka, treba izvestiti o nekoj meri koja bi ukazivala da li su ispitanici stvarno obraćali pažnju na prezentovani sadržaj.

Ishodišne mere

Neophodno je navesti i detaljno opisati sve ishodišne mere korišćene u studiji. U slučaju bihevioralnih mera potrebno je navesti pokazatelje psihometrijskog kvaliteta kognitivnih zadataka i testova (npr. pouzdanost), kao i empirijske nalaze ili relevantne izvore koji govore u prilog njihovoj konstrukt validnosti. U slučaju fizioloških mera dobijenih, na primer, elektroencefalografijom, treba detaljno izvestiti o svim relevantnim koracima - od akvizicije signala, pripreme i primarne obrade signala, do analiza korišćenih za ekstrakciju ishodišnih mera. Takođe, u slučaju višestrukih ishodišnih mera,

²³ Ovde je posebno važno voditi računa o situaciji u kojoj se neposredno po završetku stimulacije sa glave ispitanika skida oprema, a od ispitanika traži da izvesti o stanju ili senzacijama. U ovim situacijama često se zanemaruje vreme između kraja stimulationsog protokola i početka kognitivnog testiranja.

ukoliko je to primenljivo, korisno je precizirati koje od korišćenih mera su primarne, a koje sekundarne.

Neželjeni efekti, tolerabilnost i senzacije

U cilju doprinosa empirijskoj građi o neželjenim efektima tES, kao i evaluaciji tES kao bezbedne metode, potrebno je izvestiti o svim neželjenim efektima stimulacije zabeleženim u studiji. Takođe, ukoliko istraživački nacrt to dozvoljava, korisno je izvestiti o tolerabilnosti i senzacijama, kako tokom, tako i nakon stimulacije, i to korišćenjem odgovarajućih upitnika i skala procene. Poređenje senzacija tokom/nakon aktivne stimulacije sa onim tokom/nakon lažne stimulacije može dodatno validirati uspešnost maskiranja stimulacionih protokola.

Trajanje eksperimentalne sesije

U svakom tES istraživanju potrebno je navesti prosečno vreme celokupnog trajanja eksperimentalne sesije. Ova informacija može poslužiti za bolje razumevanje trajanja celokupne procedure i potencijalnog zamora ispitanika tokom dugotrajnih (> 3 h) sesija.

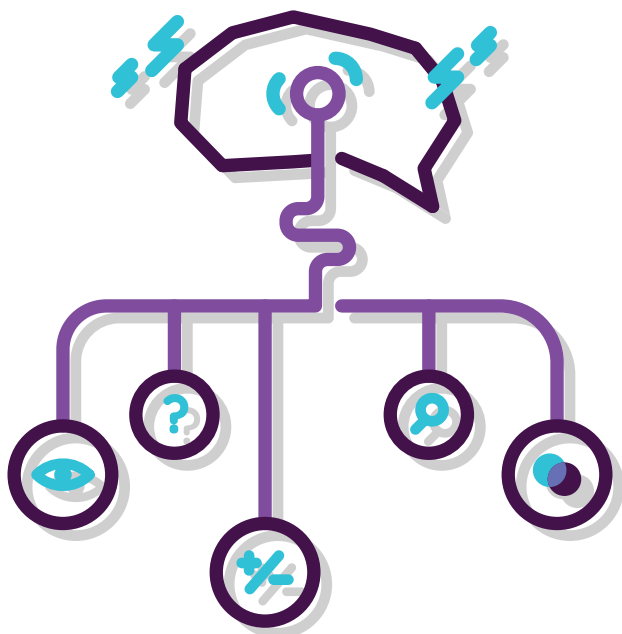
Iako potpuno i transparentno izveštavanje o svim metodološkim aspektima svakako vodi većoj uporedivosti rezultata i podiže kvalitet komunikacije među istraživačima, zbog kompleksnosti tES studija ni veoma detaljno izveštavanje ne može obezbediti potpunu metodološku reproducibilnost. Stoga je preporučljivo voditi detaljne beleške o svim aspektima eksperimentalnih sesija, u radove uključivati slike eksperimentalnog setinga i deliti video materijale s prikazima aspekata metodologije koje je teško dovoljno precizno opisati na drugi način.

Analiza snage

Kao što je već napomenuto, sprovođenje analize snage u studijama transkranijalne električne stimulacije još uvek je pre izuzetak nego pravilo, što dovodi do toga da dobar deo

eksperimenta potencijalno propušta da detektuje efekte stimulacije ili precenjuje veličinu efekata. Kako bi se ovaj problem rešio, svaka studija koja koristi tES bi trebalo da, za očekivanu veličinu efekta, planira veličinu uzorka shodno rezultatima analize snage i o njima transparentno izvesti prilikom publikacije rezultata.

NEUROMODULACIJA KOGNITIVNIH FUNKCIJA



Izučavanje kognitivnih funkcija primenom transkranijalne električne stimulacije

Primena transkranijalne električne stimulacije u izučavanju kognitivnih funkcija za primarni cilj ima empirijsku potvrdu kauzalne veze između kognitivnih funkcija - na način na koji su one definisane na osnovu eksperimentalno-bihejvioralnih istraživanja - i funkcionalnih i strukturalnih karakteristika nervnog sistema. Tako, većina studija polazi od kognitivno-psiholoških konstrukata (npr. radna memorija), oslanja se na neuroimidžing studije koje govore o korelaciji između bihejvioralne mere datog konstrukta i aktivnosti u određenom delu mozga (npr. dorzolateralnom prefrontalnom korteksu, DLPFC), i testira hipotezu da je data struktura funkcionalno relevantna kroz njenu modulaciju i sistematsko praćenje bihejvioralnih i/ili neurofizioloških efekata. Ipak, kako je i sama tehnika neinvazivne neuromodulacije električnom strujom još uvek predmet izučavanja, tj. nisu do kraja razjašnjeni svi mehanizmi kojima ove tehnike ostvaruju efekte na neurofiziološkom, a posebno bihejvioralnom planu, veliki broj istraživanja nije konfirmatornog već eksplorativnog karaktera. Tako se u literaturi često mogu sresti studije koje za cilj imaju *proveru mogućnosti neuromodulacije* određene kognitivne funkcije stimulacijom određenog moždanog regiona na određeni način.

Kako bi detaljan i obuhvatan pregled svih radova sa transkranijalnom električnom stimulacijom po svom obimu bio

znatno izvan obuhvata ove knjige, na ovom mestu biće prikazane studije koje koriste transkranijalnu električnu stimulaciju na zdravim ispitanicima, a bave se egzekutivnim funkcijama, uključujući radnu memoriju, zatim pamćenjem, sa posebnim fokusom na asocijativno pamćenje, i na kraju, višim kognitivnim funkcijama, odnosno istraživanjima koja za cilj imaju neuromodulaciju kognitivnih sposobnosti. Pored navedenih kognitivnih funkcija, u literaturi se može pronaći veći broj istraživanja usmerenih na neuromodulaciju pažnje (Reteig et al., 2017), vizuelne percepcije (Lavezzi et al., 2022), govora i drugih jezičkih funkcija (Ferrucci et al., 2023), različitih kognitivno-afektivnih funkcija [npr. pristrasnost pažnje (Nejati et al., 2022)], kao i socijalne kognicije (Sellaró et al., 2016). Domeni kognicije koji će biti predstavljeni u ovom poglavlju odabrani su pre svega zbog toga što za njih postoji relativno bogata empirijska građa, ali i zbog toga što predstavljaju primarni predmet interesovanja autora.

Radna memorija i egzekutivne funkcije

Konstrukt radne memorije (engl. *working memory*, WM) prvobitno je konceptualizovan u okviru uticajnog multikomponentnog modela memorije Bedlija i Hiča (Baddeley & Hitch, 1974) kao aktivni memorijski sistem ograničenog kapaciteta, koji je zadužen za skladištenje, kontrolu i manipulaciju informacijama (Baddeley, 1992, 1996, 2003). Ovaj model postulira dva subsistema (engl. *slave systems*), koja su zadužena za privremeno skladištenje domen-specifičnih sadržaja: fonološku petlju (engl. *phonological loop*), nadležnu za verbalno-akustični materijal i vizuospacijalnu matricu (engl. *visuo-spatial sketchpad*), odgovornu za retenciju vizuelnih i spacijalnih sadržaja. Treća komponenta sistema, nadređena prethodnim, nazvana je centralni izvršilac (engl. *central executive*)²⁴. Centralni izvršilac predstavlja sržnu strukturu sistema koja kontroliše i reguliše rad potčinjenih komponenti i upravlja kognicijom u celini. Ova komponenta je ograničenog kapaciteta u pogledu količine informacija kojima može manipulirati, kao i vremenom u kom one mogu biti zadržane u memoriji.

Ubrzo se ispostavilo da postoje velike individualne razlike u kapacitetu radne memorije (engl. *working memory capacity*,

²⁴ Navedenim komponentama je kasnije pridodata i četvrta – epizodički bafer (engl. *episodic buffer*). Epizodički bafer predstavlja komponentu ograničenog kapaciteta u kojoj se skladište multidimenzionalne epizode, te koja kombinuje informacije iz višestrukih izvora, poput vizuelnih i auditivnih informacija i kroz koju različite komponente sistema interaguju sa percepcijom i dugoročnom memorijom (Baddeley, 2003).

WMC) i da su ove individualne razlike visoko prediktivne za različite sposobnosti, poput čitanja sa razumevanjem, rezonovanja i drugih kompleksnih sposobnosti (Daneman & Carpenter, 1980; Daneman & Merikle, 1996; Kyllonen & Christal, 1990). Međutim, uprkos visokoj prediktivnosti mera radne memorije za kompleksne kognitivne funkcije, ne postoji konsenzus u pogledu toga koji procesi stoje u osnovi ove prediktivnosti (Baddeley, 2010). U cilju boljeg razumevanja konstrukta radne memorije, a pre svega generičke koncepcije centralnog izvršioca, poslednjih godina na snazi je njegovo frakcionisanje na povezane ali ipak distinktno egzekutivne funkcije (Baddeley, 1996; Miyake et al., 2000).

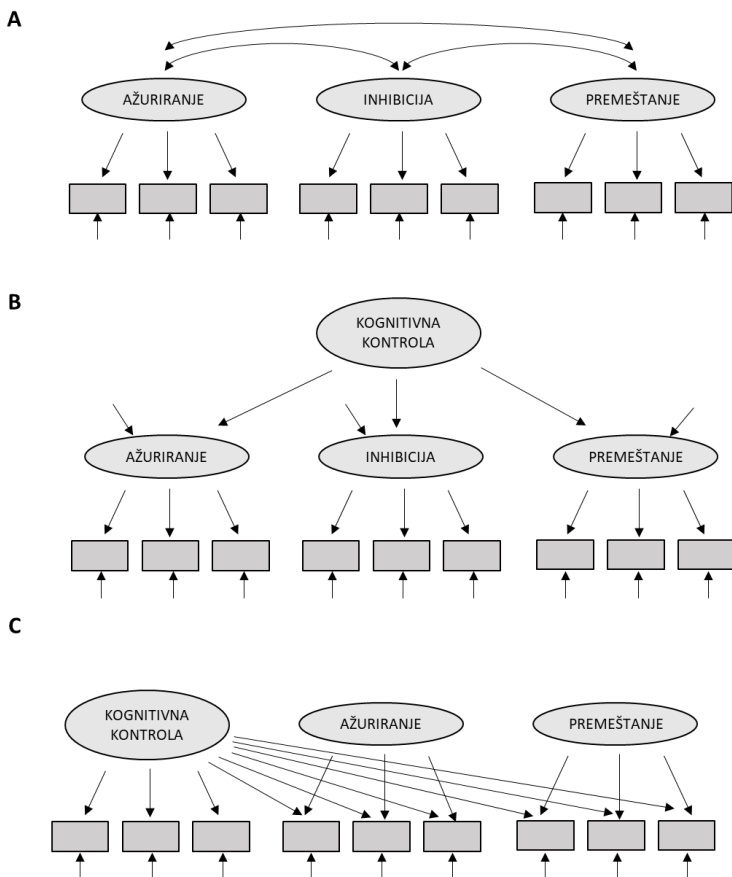
Koncept egzekutivnih funkcija (engl. *executive functions*) predstavlja krovni termin koji označava široki set kontrolnih mehanizama za regulisanje ljudske kognicije i akcija (Diamond, 2013; Miyake et al., 2000; Miyake & Friedman, 2012). Ovi kontrolni mehanizmi stoje u osnovi ponašanja usmerenog ka cilju (engl. *goal directed behavior*) i oni su domen-generalni, tj. oslobođeni specifičnog sadržaja i smatra se da leže u osnovi složenijih procesa kao što su učenje, rezonovanje i rešavanje problema (Diamond, 2013).

Psihometrijski model egzekutivnih funkcija

U prethodnim decenijama različiti autori predlagali su različite setove egzekutivnih funkcija. Ipak, u okviru paradigme individualnih razlika poslednjih godina došlo se do konsenzusa u pogledu tri egzekutivne funkcije koje su u osnovi kompleksnih mentalnih operacija (Diamond, 2013)²⁵. Jedan od aktuelnih modela egzekutivnih funkcija je model Mijakija i Fridmanove (Friedman & Miyake, 2017; Miyake et al., 2000; Miyake & Friedman, 2012) (Slika 22). Ovaj model predstavlja empirijski dobro zasnovanu sistematizaciju primarnih

²⁵ Naravno, navedene egzekutivne funkcije ne predstavljaju konačan popis svih mogućih egzekutivnih funkcija koje operišu unutar radne memorije.

kontrolnih mehanizama kognicije, te daje jasne smernice za njihovo merenje relativno jednostavnim kognitivnim zadacima. Model je repliciran u velikom broju istraživanja i na veoma raznorodnim uzorcima (Friedman & Miyake, 2017). Autori modela predlažu tri osnovne, distinktne ali povezane egzekutivne funkcije: ažuriranje informacija u radnoj memoriji, inhibiciju i premeštanje.



Slika 22. Latentni modeli egzekutivnih funkcija / kognitivne kontrole [adaptirano iz (Friedman & Robbins, 2022)]. Varijable egzekutivnih funkcija predstavljene su kao latentni faktori (elipse) koje predviđaju

varijacije u učinku u specifičnim zadacima ovih funkcija (pravougaonici). Jednosmerne strelice koje spajaju elipse i pravougaonike prikazuju zasićenje zadataka latentnim faktorima egzekutivnih funkcija, dok su korelacije između latentnih faktora predstavljene dvosmernim strelicama. Kratke jednosmerne strelice predstavljaju rezidualnu varijansu, odnosno unikvitete - varijansu svake od varijabli koja se ne može objasniti latentnim faktorom i koja je stoga nezavisna od njega, a koja odslikava kako pouzdanu varijansu specifičnu za dati zadatak/sposobnost (specificitet), tako i grešku merenja. (A) Model koreliranih faktora egzekutivnih funkcija u kom korelisani latentni faktori egzekutivnih funkcija predviđaju uspeh u specifičnim kognitivnim zadacima. U proseku, korelacije između inhibicije i ažuriranja su oko .70, između inhibicije i premeštanja oko .60, dok se po pravilu najniže korelacije dobijaju između latentnih faktora ažuriranja i premeštanja, oko .30 (Friedman & Robbins, 2022); (B) Hijerarhijski model egzekutivnih funkcija u kom faktor višeg reda koji odslikava zajedničku varijansu sve tri egzekutivne funkcije predviđa distinktno latentne faktore egzekutivnih funkcija nižeg reda, a koji objašnjavaju varijacije u uspehu na specifičnim zadacima. Studije pokazuju da se latentni faktor inhibicije u potpunosti može svesti na zajednički faktor kognitivne kontrole, dok prosečna zasićenja za ažuriranje i premeštanje iznose redom oko .60 i .50 (Friedman & Robbins, 2022); (C) Bi-faktorski/ugnježdeni (engl. *nested*) model egzekutivnih funkcija, u kom zajednički faktor kognitivne kontrole zasićuje sve zadatke egzekutivnih funkcija, koje dodatno zasićuju i njemu ortogonalni, specifični faktori ažuriranja i premeštanja. U skladu sa tim, ovaj model parcijalizuje varijansu svakog faktora egzekutivnih funkcija na varijansu koja je zajednička svim zadacima i varijansu koja je specifična za zadatke koji procenjuju procese specifične za ažuriranje i premeštanje (Friedman & Robbins, 2022).

Pod ažuriranjem se podrazumeva kontinuirano nadgledanje i kodiranje relevantnih informacija koje pristižu u memoriju uz njihovo simultano revidiranje, tj. održavanje elementa od značaja u memoriji, uz istovremeno suspendovanje i „brisanje“ starih i nepotrebnih reprezentacija iz memorije (Miyake et al., 2000; Morris & Jones, 1990). Ova egzekutivna funkcija je u bliskoj vezi sa konceptom radne memorije. Ipak, ovde je važno naglasiti da radna memorija predstavlja širi konstrukt od ažuriranja. Naime, radna memorija je sistem odgovoran za simultano skladištenje i manipulaciju nad informacijama. Za razliku od toga, ažuriranje predstavlja specifičniju funkciju koja operiše unutar radne memorije, omogućavajući dinamički monitoring i izmenu memorijskih reprezentacija u skladu sa

nadolazećim informacijama, te njihovu akomodaciju novom inputu (Morris & Jones, 1990). Ipak, kada je reč o merenju ovih konstrukata, distinkcije između radne memorije, sa jedne, i egzekutivne funkcije ažuriranja, sa druge strane, nisu tako jasne (vidi odeljak o proceni egzekutivnih funkcija).

Egzekutivna funkcija inhibicije stoji u osnovi namernog prevazilaženja i supresije dominantnih, automatskih radnji ili odgovora (Miyake et al., 2000; Munakata et al., 2011). Ova egzekutivna funkcija je na delu kad god postoji više simultano aktivnih konfliktnih procesa. Inhibicija stoji u osnovi efikasnosti kontrole pažnje, usmeravanja selektivne pažnje na spoljašnje ili unutrašnje stimulse, rezistenciji na retroaktivnu/proaktivnu interferenciju i distrakcije, a na širem, ponašajnom nivou može se ispoljiti u vidu efikasnosti kontrole impulsa (Diamond, 2013).

Egzekutivna funkcija premeštanja predstavlja sposobnost brzog i efikasnog prebacivanja pažnje sa jednog na drugi zadatak, operaciju ili mentalni set (Miyake et al., 2000). Ova egzekutivna funkcija stoji u osnovi fleksibilnosti u mišljenju i ponašanju, kao i lakoći promene perspektive ili direkcije, bilo prilikom rešavanja problema, percepciji spacijalnih ili interpersonalnih relacija (Diamond, 2013). Na suprotnom polu uspešne kognitivne fleksibilnosti nalazi se kognitivna rigidnost i perseveracija (Diamond, 2013).

Egzekutivne funkcije ažuriranja, inhibicije i premeštanja pokazuju izvestan stepen jedinstva, ali i različitosti (Friedman & Miyake, 2017; Miyake et al., 2000; Miyake & Friedman, 2012). Naime, iako korelirane i zasićene zajedničkim faktorom egzekutivnih funkcija, a koji se ponekada naziva i faktorom kognitivne kontrole (engl. *cognitive control*) (Friedman & Robbins, 2022), funkcije ažuriranja i premeštanja poseduju i specifičnu varijansu (engl. *updating-specific, shifting-specific variance*) (Friedman & Miyake, 2017; Miyake et al., 2000; Miyake & Friedman, 2012). Za razliku od ove dve funkcije, varijansa inhibicije se na psihometrijskom planu pokazuje u potpunosti svodivom na zajedničku varijansu tri egzekutivne

funkcije (Slika 22). Drugim rečima, nakon što se ekstrahuje zajednička varijansa sve tri egzekutivne funkcije pokazuje se da egzekutivna funkcija inhibicije ne poseduje varijansu koja je nezavisna od drugih funkcija, odnosno specifična samo za inhibitorne procese, već je njena celokupna varijansa sadržana u onom što je zajedničko za sve tri egzekutivne funkcije, te u potpunosti objašnjena nadređenim faktorom kognitivne kontrole (Friedman & Robbins, 2022). Kao zajedničku sržnu karakteristiku zaslužnu za povezanost sve tri egzekutivne funkcije, a koja se ogleda u opštoj efikasnosti kognitivne kontrole, autori ističu sposobnost aktivnog održavanja cilja u svesti (Miyake et al., 2000; Miyake & Friedman, 2012). Međutim, kako se funkcije ažuriranja i premeštanja ne mogu u potpunosti svesti na zajedničke procese koji stoje u osnovi sve tri funkcije, pored jedinstva egzekutivnih funkcija može se govoriti i o njihovom diverzitetu. Ipak, uprkos navedenim specifičnostima, u svakodnevnom funkcionisanju individue ove tri egzekutivne funkcije uvek rade u sinergiji i praktično su nerazdvojive (Diamond, 2013).

Individualne razlike u egzekutivnim funkcijama pokazale su se prediktivnim za veći broj klinički i socijalno relevantnih fenomena (Miyake & Friedman, 2012). Takođe, ove sposobnosti pokazuju visok nivo heritabilnosti i vremenske stabilnosti, kao i uspešnu predikciju različitih relevantnih ishoda (Friedman et al., 2008; Friedman & Miyake, 2017; Miyake & Friedman, 2012).

Procena egzekutivnih funkcija

Kako je uvid u operacionalizacije, odnosno način merenja egzekutivnih funkcija neophodan za razumevanje rezultata studija sa transkranijalnom električnom stimulacijom gde se koriste kao ishodišne mere, na ovom mestu biće prikazan kratak pregled najčešće korišćenih zadataka svake od egzekutivnih funkcija.

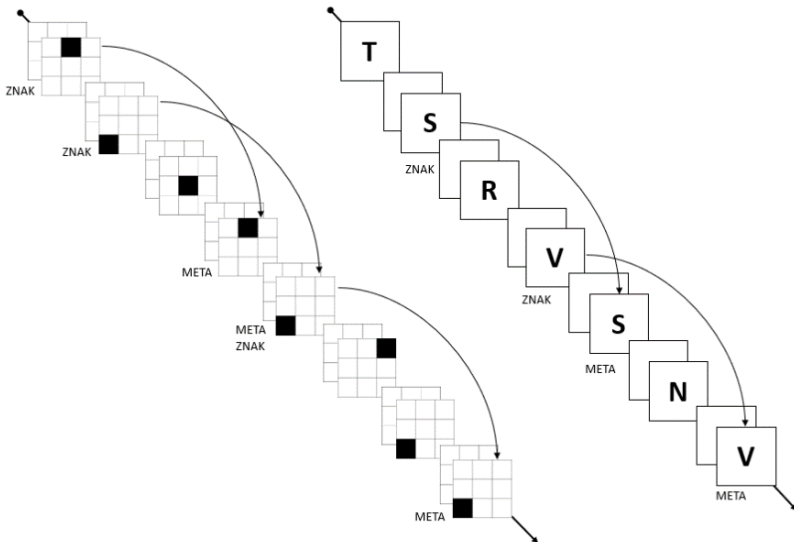
Procena ažuriranja

Različitim zadacima ažuriranja zajedničko je da procenjuju uspešnost nadgledanja i prilagođavanja memorijskih reprezentacija nadolazećim informacijama koje uključuju kako selekciju i privremeno skladištenje informacija, tako i zamenu starih, nepotrebnih informacija novim. Pored tesne konceptualne povezanosti sa radnom memorijom, zadatke ažuriranja karakteriše i operacionalna sličnost sa zadacima radne memorije. Tako, psihometrijske studije pokazuju da zadaci ažuriranja mere kapacitet radne memorije podjednako dobro kao i tipični zadaci ovog konstrukta poput dualnih zadataka kompleksnog raspona radne memorije (engl. *complex span tasks*), a koji procenjuju sržne aspekte radne memorije - simultano skladištenje i procesiranje informacija (Schmiedek et al., 2009; Wilhelm et al., 2013). O tipičnim zadacima radne memorije biće više reči kasnije u odeljku o proceni kognitivnih sposobnosti.

Verovatno najčešće korišćeni tipovi zadataka egzekutivne funkcije ažuriranja su *n-unazad zadaci* (engl. *n-back*) sa svojim varijetetima, koji se razlikuju u pogledu modaliteta procene (verbalno, neverbalno), kao i memorijskim zahtevima odraženim u broju koraka unazad koje je potrebno upamtiti (npr. 2-unazad, 3-unazad). Pored *n-unazad*, tipični zadaci egzekutivne funkcije ažuriranja su i *zadatak pamćenja slova* (engl. *letter memory task*), kao i *zadatak budi u toku* (engl. *keep track*).

U tipičnom *verbalnom 3-unazad zadatku* (Slika 23) ispitanicima se sukcesivno na sredini ekrana prikazuju slova (npr. slova latiničnog alfabeta). Zadatak ispitanika je da pokušaju da konstantno revidiraju nadolazeće stimulse u memoriji pokušavajući da u svesti održavaju poslednja tri stimulusa, i da pritiskom na taster signaliziraju kada je prezentovani stimulus identičan onom koji im je bio prikazan tri koraka ranije (Živanović, 2019).

U *spacijalnoj varijanti 3-unazad zadatka* (Slika 23) ispitanicima se u beloj matrici 3x3 na različitim pozicijama sekvencijalno prezentuje i nestaje crno polje (Živanović, 2019). Na ovaj način stvara se utisak da se crno polje „kreće“ po poljima matrice. Zadatak ispitanika je da prati kretanje crnog polja i pritiskom na taster signalizira kada se ono nađe na istoj poziciji u matrici na kojoj se nalazilo tri koraka ranije.



Slika 23. Tipični zadaci ažuriranja informacija u radnoj memoriji - *n-unazad* u neverbalnom i verbalnom domenu. Zadatak ispitanika je da neprestano pamti i revidira informacije koje pristižu u memoriju, odnosno da simultano pamti nove i „briše“ stare reprezentacije iz memorije i pritiskom na taster signalizira kada je prikazani stimulus istovetan onom prikazanom tri koraka ranije.

Dakle, u obe varijante zadatka od ispitanika se zahteva da neprestano pamti i revidira informacije koje mu pristižu u memoriju, tj. da simultano pamti nove i „briše“ stare reprezentacije.

Zadaci ovog tipa, po pravilu, sastoje se od većeg broja test-blokova fiksne dužine (npr. pet blokova sa po 32 stimulusa, odnosno ukupno 160 stimulusa), pri čemu uobičajeno manje od trećine stimulusa po bloku (npr. 25% stimulusa) predstavlja stimuluse-mete, dok ostali stimulusi predstavljaju distraktore, tj. stimuluse na koje nije potrebno reagovati. Osnovna mera koja se ekstrahuje iz ovog tipa zadatka je proporcija ili procenat uspešno detektovanih stimulusa-meta (engl. *hit rate*), međutim, moguće je izračunati i proporciju lažnih uzbuna (engl. *false alarms*), tj. reakcija na stimuluse na koje nije trebalo reagovati, kao i iz pomenutih mera izračunatu meru d' (engl. *d-prime*) (Živanović et al., 2021). Dodatno, iz n-unazad zadatka neretko se ekstrahuje i vreme reakcije za tačne odgovore, međutim, ovde je važno napomenuti da vreme reakcije ne treba koristiti kao meru sposobnosti ažuriranja informacija u radnoj memoriji (Živanović et al., 2021).

Zadatak pamćenja slova izgleda tako što se ispitanicima sekvencijalno prikazuju nizovi slova (npr. T - H - G - B - S - K - R), a njihov zadatak je da se na kraju svake liste slova, koja po slučajnom redosledu varira po dužini (npr. pet, sedam, devet ili jedanaest slova po listi), prisete poslednja četiri prezentovana slova (Miyake et al., 2000; Purić, 2013). Kako bi se osiguralo da ispitanici zaista kontinuirano ažuriraju informacije u radnoj memoriji, daje im se instrukcija da u svakom trenutku u sebi ponavljaju poslednja četiri prikazana slova (npr. T ... T - H ... T - H - G ... T - H - G - B ... H - G - B - S ... G - B - S - K ... B - S - K - R). Kao mera uspešnosti ažuriranja informacija u radnoj memoriji uobičajeno se koristi proporcija tačno upamćenih slova u celokupnom zadatku.

U *zadatku budi u toku* ispitanicima se na monitoru sekvencijalno prikazuju liste reči (npr. 15 reči), pri čemu svaka reč sa liste pripada nekoj od unapred definisanih kategorija (npr. voće, povrće, životinje, alati) (Miyake et al., 2000; Purić, 2013). Svaka lista po pravilu sadrži približno podjednak broj reči iz svake kategorije. Za svaku od lista unapred se definiše određeni broj kategorija-meta (npr. tri od ukupno šest kategorija) na koje

ispitanici treba da obrate pažnju i da ih pamte. Na kraju liste ispitanici treba da reprodukuju (ili među ponuđenim odgovorima odaberu) poslednju prikazanu reč iz svake od zadatah kategorija-meta. Uobičajeno, iz zadatka budi u toku efikasnost ažuriranja se izražava kroz proporciju tačno reprodukovanih (ili prepoznatih) reči iz svih kategorija i na svim listama.

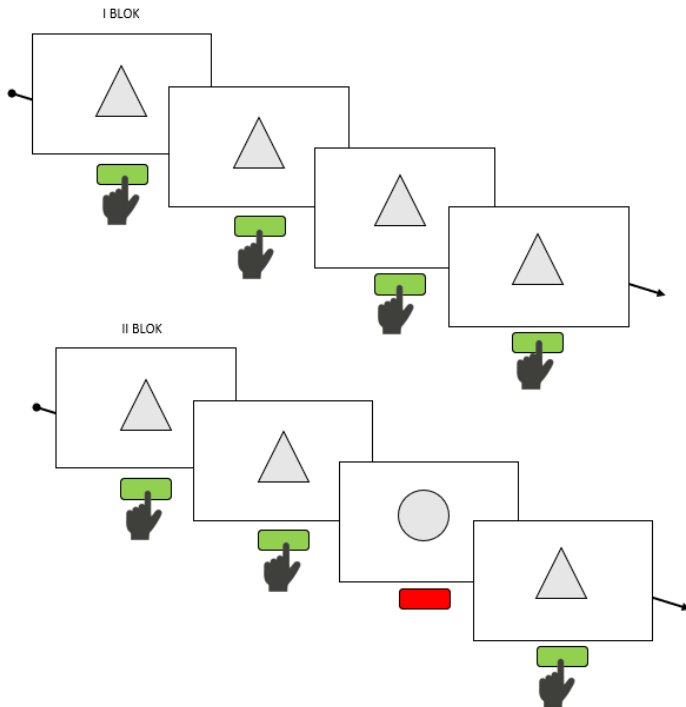
Procena inhibicije

Ono što je zajedničko svim zadacima inhibicije je voljno prevazilaženje i zaustavljanje dominantnih, automatskih reakcija. Ipak, zadaci inhibicije su značajno raznorodniji od onih koji se koriste u proceni ažuriranja. Naime, različiti tipovi zadataka mere različite aspekte inhibitorne kontrole. Dve verovatno najprominentnije grupe zadataka inhibicije su zadaci koji mere tzv. inhibiciju odgovaranja (engl. *response inhibition*) i zadaci koji procenjuju efikasnost kontrole interferencije (engl. *interference control*) (Nigg, 2000).

Primarni predmet merenja zadataka inhibicije odgovaranja je sposobnost supresije automatizovanih motornih odgovora na veoma jednostavne stimulse. Među najzastupljenijim zadacima ovog tipa su zadatak *kreni-stani* (engl. *go/no-go task*) i *stop signal* zadatak (engl. *stop signal task*).

Zadatak *kreni-stani* može imati formu zadatka jednostavnog (engl. *simple reaction time*) ili izbornog vremena reakcije (engl. *choice reaction time*) (Donders, 1969). U oba slučaja ovaj tip zadatka se sastoji od dva bloka – prvog, koji služi za uspostavljanje dominantnog odgovora, i drugog, u kom se ispituje efikasnost inhibiranja prethodno automatizovanog odgovora u prisustvu stimulusa koji signalizira uzdržavanje od odgovora. Zadatak u formi jednostavnog vremena reakcije može izgledati tako što se ispitanicima u prvom bloku sukcesivno izlaže samo jedan tip stimulusa, uz instrukciju da reaguju što brže kad im se stimulus prikaže. Na primer, u neverbalnoj varijanti zadatka to može biti jednostavan

geometrijski oblik (npr. trougao). U drugom bloku ispitanici nastavljaju sa istim zadatkom reagovanjem na trougao, međutim, imaju instrukciju da se uzdrže od davanja odgovora kada im se prikaže drugačiji geometrijski oblik (npr. krug). U verbalnoj varijanti zadatka kreni-stani ispitanici mogu imati instrukciju da reaguju na reči koje pripadaju nekoj kategoriji (npr. životinje), a da se uzdrže od reakcije kada im je prikazana reč koja pripada drugoj kategoriji (npr. povrće) (Slika 24).

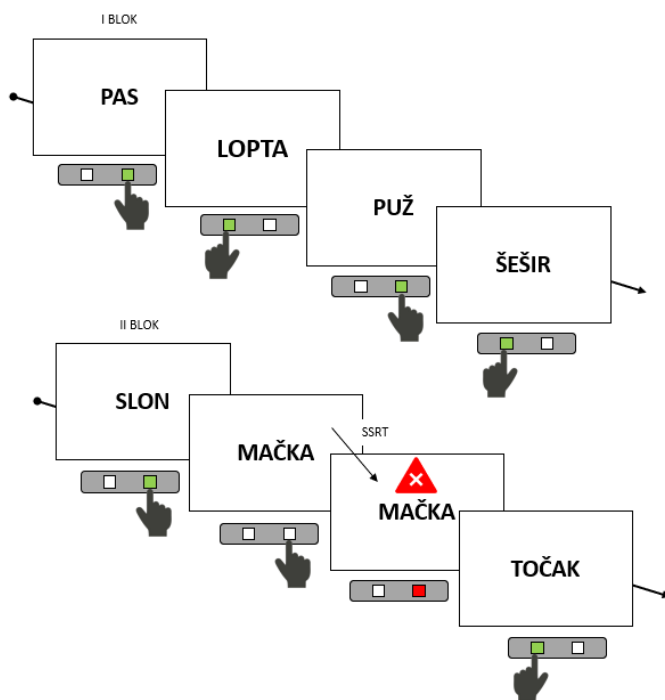


Slika 24. Shematski prikaz zadatka kreni-stani

U jednoj od varijanti ovog zadatka sa izbornim vremenom reakcije - zadatku *levo-desno* (Purić, 2013), ispitanici u prvom bloku imaju instrukciju da što brže i tačnije, pritiskom na odgovarajući taster, odgovore da li je stimulus orijentisan u levu ili desnu stranu. U drugom bloku ispitanici takođe odgovaraju na orijentaciju stimulusa, ali imaju instrukciju da se

u prisustvu kritičnog stimulusa (stimulus u crvenoj boji) uzdrže od odgovora. Dakle, zadaci ovog tipa su po pravilu relativno jednostavni i kognitivno nezahtevni, međutim, tempo prezentacije stimulusa i kratak interstimulusni interval otežava zadatak, te zahteva brzo procesiranje i efikasno zaustavljanje automatizovanog odgovora. Skor inhibicije u zadacima ovog tipa računa se kao proporcija uspešnog uzdržavanja od odgovora na kritične stimuluse koji se uobičajeno javljaju sa učestalošću od 25%.

Slično prethodnom, *stop-signal zadatak* se, takođe, tipično sastoji od dva bloka (Logan et al., 1984). Prvi blok ima funkciju formiranja dominantnih odgovora, dok se sposobnost uzdržavanja od odgovora procenjuje u drugom kritičnom bloku. Tako, u jednoj varijanti ovog zadatka, ispitanici u prvom bloku imaju instrukciju da što brže i tačnije klasifikuju sukcesivno prikazane reči u kategorije životinja ili neživih objekata (Miyake et al., 2000; Purić, 2013). Nakon toga, u drugom eksperimentalnom bloku ispitanici nastavljaju sa zadatakom klasifikacije istih reči, međutim, u ovom bloku se pseudo-nasumičnim redosledom nakon prikazivanja (npr. 200 ms) kritičnih reči (uobičajeno 25% od ukupnog broja reči) prikazuje znak stop, koji signalizira ispitaniku da treba da se uzdrži od davanja odgovora u datom izlaganju (Slika 25). Dužina intervala odlaganja stop signala ne mora biti fiksna već se može varirati, te se na taj način može varirati i težina zadatka. Primarna ishodišna mera koja se izvodi iz ovog zadatka je stop signal vreme reakcije (engl. *stop signal reaction time*, SSRT), tj. odlaganje stop signala, tokom kojih ispitanik može uspešno inhibirati svoj odgovor u 50 % slučajeva. Što je SSRT niže, to je inhibitorna kontrola uspešnija.

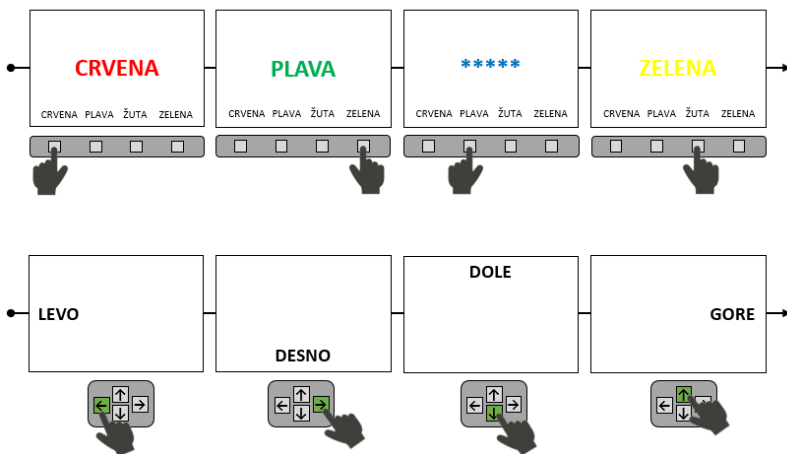


Slika 25. Shematski prikaz zadatka *stop signal*

Od prethodno opisanih zadataka inhibicije odgovaranja, razlikuju se zadaci koji procenjuju efikasnost kontrole interferencije. Tipični predstavnici ove grupe zadataka kontrole interferencije su klasičan *Strupov zadatak* (engl. *Stroop task*) (Stroop, 1935), *Sajmonov zadatak* (engl. *Simon task*) (Simon, 1969; Simon & Rudell, 1967), kao i *Eriksen flanker zadatak* (engl. *flanker task*) (Eriksen & Eriksen, 1974). Strupov i Sajmonov zadatak počivaju na postojanju konflikta između tačnog, tj. relevantnog odgovora i netačnog, odnosno dominantnog odgovora, dok kod Eriksen flanker zadataka konflikt počiva na kompeticiji između relevantnih i irelevantnih karakteristika samih stimulusa.

Tipična adaptacija klasičnog *Strupovog zadatka* (Stroop, 1935) za računarsko zadavanje (Živanović, 2019) izgleda tako što se

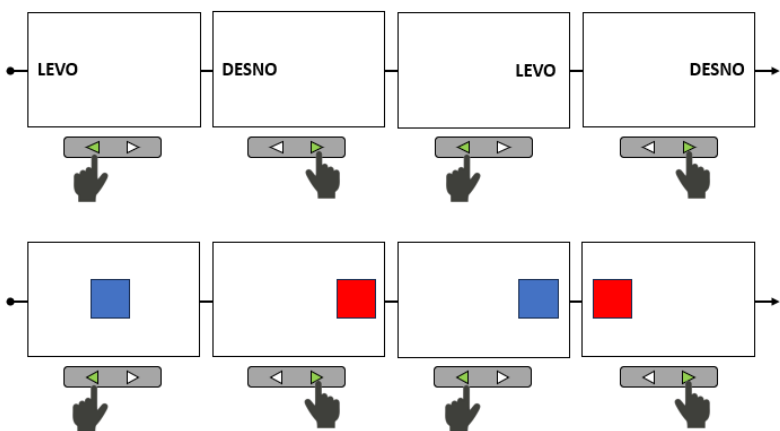
ispitanicima na sredini ekrana monitora sukcesivno izlažu reči koje označavaju boje (npr. crvena, plava, žuta i zelena) ili neutralni nizovi simbola (npr. *****). Ovi stimuli se nasumičnim redosledom sukcesivno prikazuju u tri oblika: kongruentnom (npr. reč crvena ispisana crvenim slovima), nekongruentnom (npr. reč crvena ispisana žutim slovima) i neutralnom obliku (npr. niz zvezdica ispisan crvenom bojom). Zadatak ispitanika je da što tačnije i brže označi naziv prikazane boje, pri tome inhibirajući značenje prezentovanih reči (Slika 26). Mera inhibicije računa se oduzimanjem prosečnih vremena reakcije za nekongruentne stimulse od prosečnih vremena reakcije za neutralne stimulse. Ova mera po pravilu ima negativni predznak, pri čemu manja razlika ukazuje na bolju sposobnost inhibicije.



Slika 26. Shematski prikaz klasične (gornja slika) i specijalne varijante *Strupovog zadatka* (donja slika). U klasičnom Strupovom zadatku ispitanicima se prikazuju reči koje označavaju boje u kongruentnom, nekongruentnom i neutralnom obliku (ili nizovi asteriska), a njihov zadatak je da što brže i tačnije pritiskom na odgovarajući taster signaliziraju boju kojom su reči ili nizovi asteriska ispisani, pri tome zanemarujući značenje reči. U specijalnoj varijanti Strupovog zadatka ispitanicima se prikazuju reči na kongruentnoj ili nekongruentnoj poziciji na ekranu, uz instrukciju da pritiskom na odgovarajući taster odgovaraju na značenje prikazanih reči, zanemarujući njihovu poziciju na ekranu.

Pored verbalne, postoje verzije Strupovog zadatka u specijalnom modalitetu (Živanović, 2019) - ovde se verbalne oznake pozicija na ekranu (gore, dole, levo, desno) pojavljuju u kongruentnom (npr. reč *levo* prikazana sa leve strane ekrana) ili nekongruentnom obliku (npr. reč *levo* prikazana sa desne strane ekrana), a zadatak ispitanika je da pritiskom na odgovarajući taster (gore, dole, levo, desno) reaguje na verbalnu oznaku pozicije, pri tome zanemarujući poziciju reči na ekranu. Alternativno, umesto reči koje označavaju pozicije mogu se koristiti u potpunosti neverbalni stimulusi poput strelica različitih orijentacija koje se mogu javiti na kongruentnim, nekongruentnim i neutralnim pozicijama na ekranu. Pored klasičnog verbalnog i specijalnog, ponekad se koriste i različite varijacije numeričkog Strupovog zadatka. U svim navedenim zadacima skor inhibicije se računa na sličan način kao kod klasičnog verbalnog Strupovog zadatka sa bojama.

Prethodnom zadatku srodan je *Sajmonov zadatak* (Simon, 1969; Simon & Rudell, 1967). U verbalnoj varijanti ovog zadatka, reči *levo* i *desno* se sukcesivno prikazuju sa leve ili desne polovine ekrana. Zadatak ispitanika je da što brže i tačnije, pritiskom na levi ili desni taster, odgovori na značenje reči, pritom zanemarujući njenu poziciju na ekranu. U neverbalnoj varijanti ovog zadatka umesto reči koje označavaju pozicije mogu se koristiti i različiti neverbalni stimulusi (Simon, 1969). Tako se ispitaniku mogu prikazivati geometrijske figure (npr. crveni i plavi kvadrat) sa leve ili desne strane ekrana ili centralno, uz instrukciju da kada je figura crvene boje, treba reagovati pritiskom desnog tastera, a kada je plave boje, treba reagovati pritiskom levog tastera. Dakle, i u ovom slučaju pozicija stimulusa može biti kongruentna, nekongruentna ili neutralna u odnosu na traženi odgovor (Slika 27). U ovom tipu zadataka mera inhibicije takođe se računa kao diferencijalno vreme reakcije.



Slika 27. Shematski prikaz verbalne (gornja slika) i neverbalne varijante Sajmonovog zadatka (donja slika). U verbalnoj varijanti Sajmonovog zadatka ispitanicima se prikazuju reči *levo* i *desno* na kongruentnoj i nekongruentnoj poziciji na ekranu, a njihov zadatak je da reaguju na značenje reči pritiskom na levi, odnosno desni taster, pritom zanemarujući njihovu poziciju na ekranu. U neverbalnoj varijanti Sajmonovog zadatka ispitanicima se prikazuju figure na kongruentnoj, nekongruentnoj i neutralnoj poziciji na ekranu, a oni imaju instrukciju da reaguju pritiskom na desni taster kada je figura prikazana u crvenoj boji, a pritiskom na levi taster kada je prikazana figura plave boje.

Kao i drugi zadaci inhibicije, i *Eriksen flanker zadatak* (Eriksen & Eriksen, 1974) može se naći u različitim oblicima. U klasičnoj formi ovog zadatka ispitanicima se prikazuju nizovi slova - H, K, S i C, pri čemu se u svakom izlaganju centralno pozicionirano slovo, koje ujedno predstavlja i slovo-metu, razlikuje od svog okruženja sa leve i desne strane (npr. HHHKHHH). Kada se slova H ili K nađu na centralnoj poziciji, ispitanik ima zadatak da reaguje pritiskom na desni taster, a kada se na centralnoj poziciji u nizu prikažu slova S ili C, potrebno je reagovati pritiskom na levi taster. Na taj način u zadatku postoje kongruentni nizovi slova (npr. HHHKHHH ili SSSCSSS), kod kojih postoji kompatibilnost između centralnog slova i njegovog okruženja, i nekongruentni (HHHCHHH i SSSKSSS), kod kojih su slovo-meta i njegovo okruženje inkompatibilni.

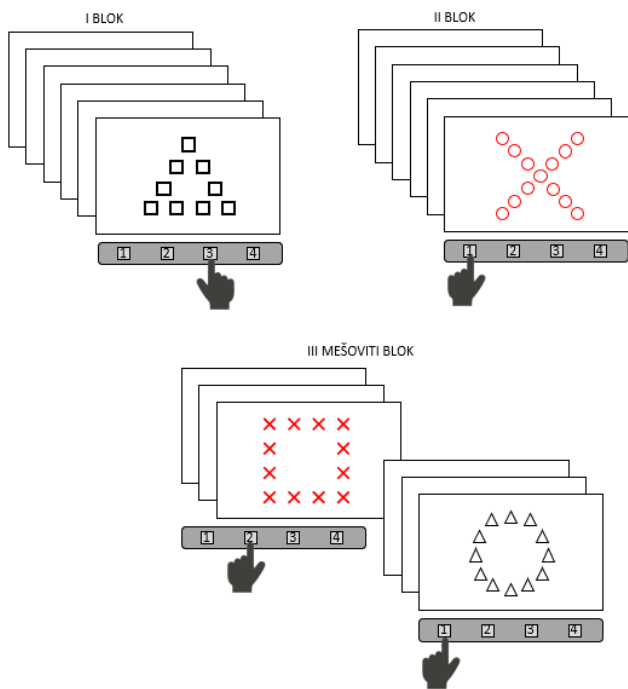
Neutralna situacija predstavlja prikazivanje samo jednog slova (npr. K) bez drugih slova koja ga okružuju. U neverbalnoj verziji ovog zadatka često se koriste strelice – gde orijentacija centralne strelice može biti kongruentna, tj. kompatibilna sa okruženjem (npr. $\rightarrow\rightarrow\rightarrow\rightarrow\rightarrow\rightarrow$), nekongruentna, tj. nekompatibilna sa okruženjem (npr. $\rightarrow\rightarrow\rightarrow\leftarrow\rightarrow\rightarrow$), ili neutralna (npr. $- - - \rightarrow - - -$). Slično kao i kod drugih zadataka inhibicije, i ovde se kao mera koristi diferencijalno vreme reakcije.

Procena premeštanja

U osnovi zadataka koji mere egzekutivnu funkciju premeštanja stoji sposobnost brzog i fleksibilnog prebacivanja pažnje sa irelevantnih aspekata stimulusa na njegove relevantne aspekte. Tipični zadaci kojima se meri sposobnost premeštanja su zadaci: *lokal-global* (engl. *local-global*), *broj-slovo* (engl. *number-letter*), *zadatak premeštanja između kategorija* (engl. *category switch*), *zadatak boja-oblik* (engl. *color-shape*) i *zadatak plus-minus* (engl. *plus-minus*).

U zadatku *lokal-global* (Miyake et al., 2000; Purić, 2013; Živanović, 2019) ispitanicima se prikazuju Navonove figure (Navon, 1977), kod kojih je kontura veće, globalne figure iscrtana većim brojem manjih, lokalnih figura (Slika 28). U zadatku se, dakle, koriste različiti geometrijski oblici koji imaju svoje globalne karakteristike (npr. kontura velike figure ima oblik kruga, trougla, kvadrata ili iksa) i svoje lokalne karakteristike (npr. konture velikih figura su iscrtane malim krugovima, trouglovima, kvadratima i iksevima). Zadatak se sastoji od tri bloka – dva monobloka i jednog heterobloka. U prvom monobloku ispitanici odgovaraju na pitanje o globalnim karakteristikama sukcesivno izlaganih figura tako što im se na sredini ekrana prikazuju figure samo u crnoj boji, uz instrukciju da pritiskom na odgovarajući taster odgovore od koliko linija se sastoji velika figura. U drugom monobloku ispitanici odgovaraju na lokalne karakteristike sukcesivno prezentovanih figura tako što im se na sredini ekrana prikazuju figure samo u

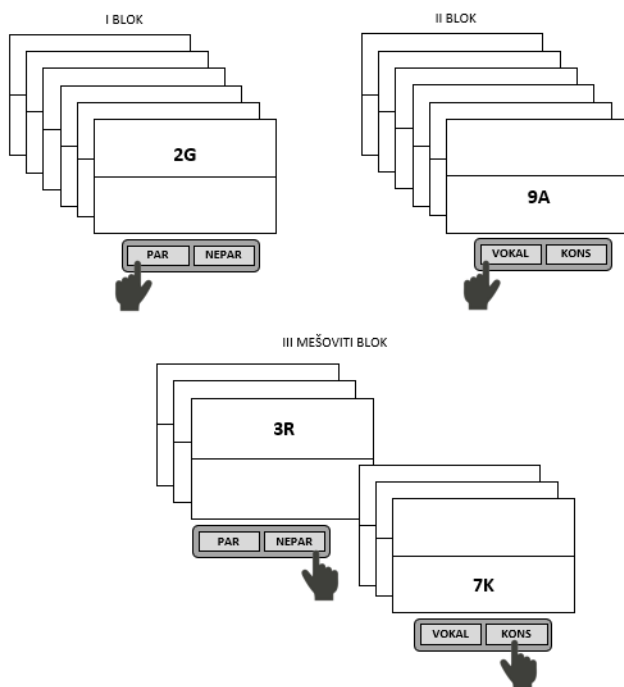
crvenoj boji, uz instrukciju da pritiskom na odgovarajući taster signaliziraju od koliko linija se sastoje male figure. U trećem, mešovitom bloku ispitanicima se naizmenično izlažu figure u crnoj i crvenoj boji, a njihov zadatak je da pritiskom na taster odgovore od koliko linija se sastoji mala, odnosno velika figura, pri čemu boja figure signalizira tip odgovora koji je potrebno dati. Tako, ukoliko je prikazana figura crne boje, potrebno je reagovati na globalne karakteristike, a ukoliko je prikazana figura crvene boje, treba reagovati na njene lokalne karakteristike (Slika 28).



Slika 28. Shematski prikaz zadatka *lokal-global*. U prvom bloku pritiskom odgovarajućeg tastera ispitanici odgovaraju od koliko se linija sastoji globalna figura. U drugom bloku ispitanici signaliziraju broj linija od kojih se sastoji svaka od lokalnih figura. U trećem bloku ispitanici imaju instrukciju da označe broj linija od kojih se sastoji globalna, odnosno lokalna figura, a u zavisnosti od boje prikazane figure.

Mera uspešnosti premeštanja može se računati kao diferencijalno vreme reakcije tako što se prosečno vreme iz heterobloka oduzima od prosečnog vremena iz prva dva monobloka uzetih zajedno, pri čemu manja razlika ukazuje na bolju sposobnost premeštanja. Na taj način dobijene vrednosti imaju negativan predznak i predstavljaju „trošak“ premeštanja (engl. *shifting cost*) budući da odslikavaju usporavanje u vremenu reakcije u bloku u kom je potrebno kontinuirano premeštati pažnju sa jednog aspekta stimulusa na drugi u odnosu na situaciju kada to nije potrebno raditi.

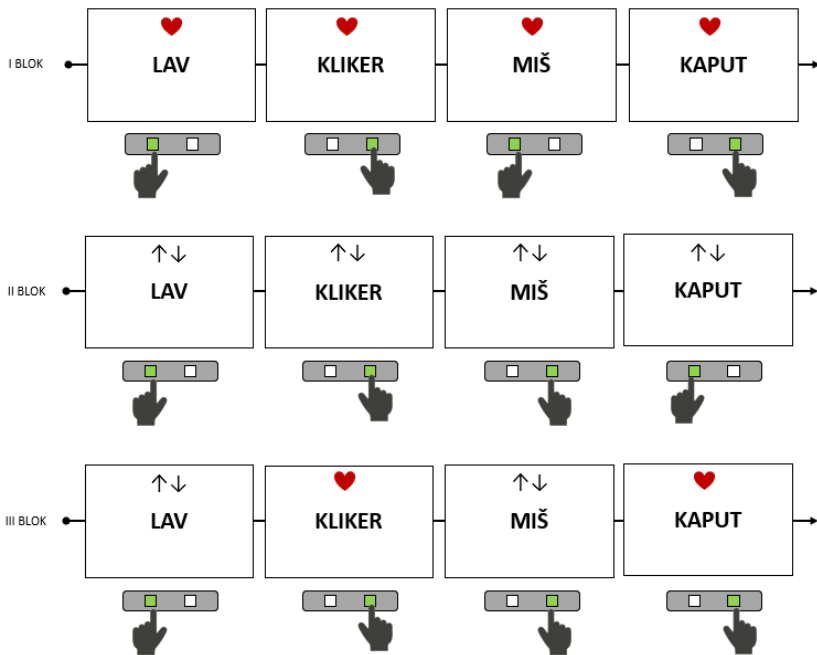
Zadatak *broj-slovo* ima veoma sličnu strukturu kao i zadatak lokal-global (Friedman et al., 2008; Miyake et al., 2000; Purić, 2013; Živanović, 2019). I ovaj zadatak se sastoji od tri bloka u kojima se ispitanicima na ekranu sukcesivno izlažu parovi brojeva i slova, pri čemu je ekran horizontalnom linijom podeljen na donju i gornju polovinu. U prvom bloku ispitanicima se parovi broj-slovo izlažu u gornjoj polovini ekrana, uz instrukciju da pritiskom na odgovarajući taster donesu binarnu odluku, tj. odgovore da li je broj koji je prikazan paran ili neparan. U drugom bloku parovi broj-slovo izlažu se samo u donjoj polovini ekrana, a ispitanici imaju zadatak da pritiskom na odgovarajući taster signaliziraju da li je prikazano slovo u paru samoglasnik ili suglasnik. U trećem, mešovitom bloku parovi broj-slovo javljaju se pseudonasumičnim redosledom u gornjoj, odnosno donjoj polovini ekrana, pri čemu pozicija na kojoj je par prikazan signalizira da li je potrebno reagovati na broj ili slovo. Tako, ukoliko je par prikazan u gornjoj polovini ekrana ispitanik treba da reaguje na broj, dok ukoliko je par prikazan u donjoj polovini ekrana, treba reagovati na slovo (Slika 29). Skor na ovom zadatku, slično prethodnom, može se izračunati kao diferencijalno vreme reakcije, i to oduzimanjem prosečnog vremena reakcije iz trećeg bloka od prosečnog vremena reakcije iz prva dva bloka uzeta zajedno, te predstavlja meru „troška“ premeštanja.



Slika 29. Shematski prikaz zadatka *broj-slovo*. U prvom bloku ispitanicima se prikazuju parovi broj-slovo u gornjoj polovini ekrana, a njihov zadatak je da pritiskom na odgovarajući taster signaliziraju da li je broj paran ili neparan. U drugom bloku parovi broj-slovo prikazuju se u donjoj polovini ekrana, a ispitanici signaliziraju da li je prikazano slovo vokal ili konsonant. U trećem bloku ispitanici imaju instrukciju da u zavisnosti od pozicije prikazanog para reaguju na broj, odnosno slovo.

U zadatku *premeštanja između kategorija* (Friedman et al., 2008) ispitanici, također, prolaze kroz tri bloka u kojima im se na sredini ekrana sukcesivno prikazuju reči koje označavaju žive organizme (npr. ajkula, lav, hrast, gušter, vrabac, pečurka) i svakodnevne objekte (npr. sto, bicikl, kaput, kliker, kvaka, pahuljica). U prvom bloku ispitanici treba da kategorišu prikazane reči u žive, odnosno nežive objekte. U drugom bloku ispitanici imaju instrukciju da odgovore da li reč opisuje nešto što je veće ili manje od fudbalske lopte. Konačno, u trećem, mešovitom bloku ispitanicima se predefinisanim, slučajnim

redosledom prikazuju reči, pri čemu se uz svaku reč prikazuje znak za navođenje (engl. *cue*) koji označava da li je potrebno doneti sud o veličini ($\uparrow\downarrow$) ili o tome da li je u pitanju živ ili neživ objekat (\heartsuit) (Slika 30). Skor na zadatku računa se kao diferencijalno vreme reakcije na sličan način kao u prethodno opisanim zadacima.



Slika 30. Shematski prikaz zadatka *premeštanja između kategorija*. U prvom bloku ispitanici reagovanjem na određeni taster odgovaraju da li prikazana reč označava živi ili neživi objekat. U drugom bloku ispitanici signaliziraju da li prikazana reč označava nešto što je veće ili manje od fudbalske lopte. U trećem bloku, u zavisnosti od prikazanog znaka za navođenje, ispitanici donose sud o tome da li prikazana reč označava objekat koji je veći ili manji od fudbalske lopte ili da li označava živi ili neživi objekat.

Zadatak boja-oblik (Friedman et al., 2008) takođe se sastoji iz različitih blokova u kojima se ispitanicima sukcesivno izlažu slike geometrijskih figura (npr. krug i kvadrat) različitih boja (npr. u

plavoj i crvenoj boji). U prvom od tri bloka ispitanici imaju instrukciju da reaguju samo na oblik figure, a u drugom bloku samo na boju prikazane figure. U trećem bloku ispitanicima se prerandomizovanim redosledom izlažu slike figura u plavoj i crvenoj boji, pri čemu se uz svako izlaganje prikazuje i znak za navođenje (npr. B za boju, O za oblik) koji signalizira da li je potrebno reagovati na boju figure ili njen oblik. Skor premeštanja može se računati na isti način kao i u prethodnim zadacima.

Konačno, zadatak *plus-minus* (Miyake et al., 2000) izgleda tako što se u tri eksperimentalna bloka ispitanicima sukcesivno izlažu otvorene matematičke jednačine (npr. $32 + 3 =$) u kojima se u prvom bloku broj tri nasumice dodaje izabranom dvocifrenom broju, dok se u drugom bloku broj tri oduzima od datog dvocifrenog broja. Tokom prikaza svake jednačine, u donjem levom i donjem desnom delu ekrana, prikazana su dva dvocifrena broja od kojih jedan odgovora tačnom rešenju (npr. 35), dok drugi služi kao distraktor, pri čemu je broj-distraktor za jednu ili dve jedinice veći (npr. 36), odnosno manji (npr. 34) od tačnog rešenja jednačine. Zadatak ispitanika je da pritiskom na odgovarajući taster označe tačan odgovor, pri čemu imaju instrukciju da rade što brže i tačnije. Konačno, u trećem bloku ispitanicima se prikazuju jednačine u kojima se zahtevi za oduzimanjem i dodavanjem broja *tri* smenjuju kvazislučajnim redosledom. Usporavanje u vremenu reakcije do kog dolazi u trećem bloku odražava meru „troška“ premeštanja. Skor na zadatku može se računati oduzimanjem prosečnih vrednosti vremena reakcije u trećem bloku od vremena reakcije u prva dva bloka uzeta zajedno, pri čemu skorovi imaju negativan predznak, a manja vrednost diferencijalnog vremena reakcije ukazuje na bolju sposobnost premeštanja.

„Hladni“ i „vrući“ zadaci egzekutivnih funkcija

Ovde je važno napomenuti da navedeni zadaci predstavljaju tzv. hladnu formu (engl. „cool“ tasks) zadataka egzekutivnih funkcija budući da ne sadrže emocionalno obojene stimulse.

Za razliku od njih, postoje i zadaci egzekutivnih funkcija koji koriste emocionalno obojen sadržaj, poput emocionalnog Strupovog zadatka ili n-unazad zadatka sa ljudskim licima koja izražavaju različite emocije, te se oni uobičajeno označavaju kao „vruće“ forme zadataka (engl. „hot“ tasks) (Friedman & Robbins, 2022). Pored toga, kao „vrući“ zadaci egzekutivnih funkcija neretko se koriste i mere koje nemaju svoj pandan u gore opisanim zadacima, kakvi su, na primer, *zadatak odlaganja gratifikacije* i *zadatak kockanja* (npr. *Iowa gambling task*), a koji najčešće, ali ne ekskluzivno, mere inhibitorne procese kognitivne kontrole (Friedman & Robbins, 2022).

Neuralne osnove egzekutivnih funkcija

Tradicionalno se egzekutivne funkcije smestaju u frontalne regije neokorteksa, pre svega u dorzolateralni prefrontalni korteks. Ipak, unitarnost, kao i diverzitet, egzekutivnih funkcija koji se zapaža na psihometrijskom nivou, prisutan je i na neuralnom planu, a neuralne osnove egzekutivnih funkcija nisu ograničene na prefrontalne regione.

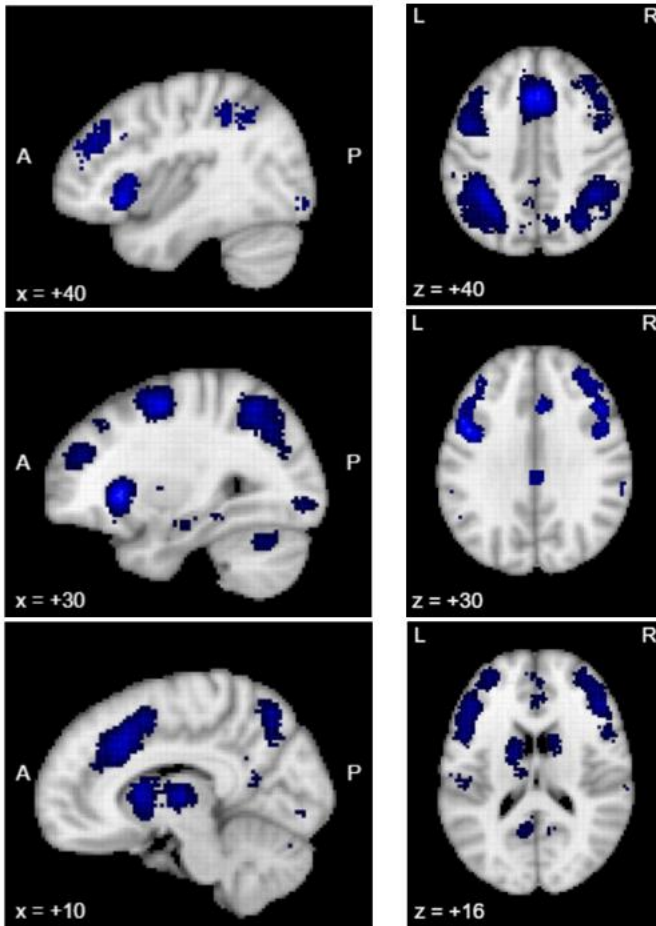
Kada je o unitarnosti reč, studije pokazuju da se tokom rešavanja različitih zadataka egzekutivnih funkcija regrutuje sličan skup regiona unutar *fronto-parijetalne*, odnosno *centralne egzekutivne mreže* (engl. *fronto-parietal network*, *FPN*, *central executive network*, *CEN*) i *cingulo-operkularne mreže* (engl. *cingulo-opercular network*) (Friedman & Robbins, 2022; Niendam et al., 2012; Uddin, 2021). Fronto-parijetalna mreža obuhvata dorzolateralni i ventrolateralni/dorzomedijalni prefrontalni korteks, inferiornu frontalnu funkciju (engl. *inferior frontal junction*, *IFJ*), kao i posteriorni parijetalni korteks, dok cingulo-operkularna mreža uključuje anteriorni cingulatni korteks, anteriornu insulu, kao i subkortikalne regije.

Ove dve neuralne mreže omogućavaju fleksibilnu adaptivnu kontrolu i, iako funkcionalno distinktna, zajedno čine tzv. *mrežu višestrukih zahteva* (engl. *Multiple-demand network*, *MD*), odnosno neuralnu mrežu aktivnu tokom izvođenja velikog

broja različitih egzekutivnih zadataka kojima je zajedničko cilju usmereno ponašanje (Friedman & Robbins, 2022). Tako, na primer, u metaanalizi fMRI studija koje su koristile zadatke egzekutivnih funkcija (Niendam et al., 2012) zabeleženi su široki obrasci aktivacije lateralnog i medijalnog prefrontalnog korteksa, anteriornog cingulatnog korteksa, kao i inferiornih i superiornih regija parijetalnog korteksa. Drugim rečima, zadaci egzekutivnih funkcija aktiviraju široko rasprostranjenu neuralnu mrežu, pre nego jednu specifičnu strukturu neokorteksa.

Tako su studije koje koriste funkcionalnu magnetnu rezonancu u mapiranju aktivacije različitih moždanih regiona tokom izvođenja zadataka egzekutivnih funkcija detektovale široko distribuiranu mrežu koja uključuje anteriorne i posteriorne regije neokorteksa, kao i neke od subkortikalnih struktura. Na Slici 31 prikazana je mapa moždanih regija koje su asocirane sa izvedbom različitih zadataka egzekutivnih funkcija, dobijena automatizovanom metaanalizom studija sa funkcionalnom magnetnom rezonancom korišćenjem Neurosynth²⁶ alata (Yarkoni et al., 2011).

²⁶ Neurosynth je otvoreni softver za automatsku sintezu rezultata neuroimaging studija, koji omogućava pretragu po ključnim rečima za različite kognitivne funkcije. Rezultati su produkt automatske ekstrakcije relevantnih moždanih regija na osnovu metaanalize MNI koordinata prijavljenih u radovima i automatske lingvističke analize bazirane na pretrazi ključnih reči. S obzirom da u potpunosti automatizovani proces ekstrakcije informacija ima svoja ograničenja, u ovoj knjizi koristićemo ga isključivo u ilustrativne svrhe. Takođe, prikazane mape izvedene su na osnovu testa asocijacija (engl. *association test map*), te moždane regije u kojima se očitava aktivacija nisu ekskluzivno povezane sa određenom kognitivnom funkcijom, već mogu takođe biti korelisane i sa drugim srodnim funkcijama.



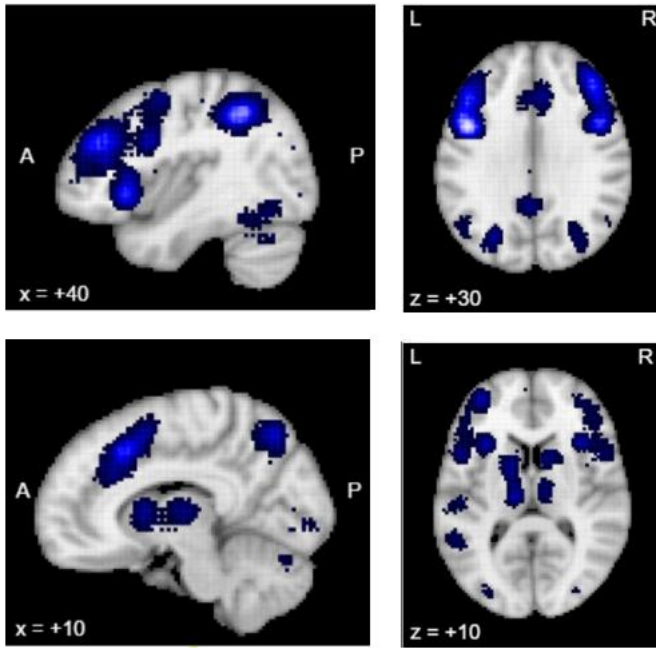
Slika 31. Mapa moždanih regiona za termin *egzekutivne* (engl. *executive*), ekstrahovana automatskom metaanalizom fMRI studija, sagitalni presecci (levo) i aksialni presecci (desno)

Neuralne osnove radne memorije/ažuriranja

Pored jedinstva egzekutivnih funkcija, na neuralnom planu je u izvesnom stepenu prisutna i njihova divergencija. Tako se radna memorija, odnosno egzekutivna funkcija ažuriranja tradicionalno smešta u prefrontalne oblasti mozga (Friedman &

Miyake, 2017), a pre svega u dorzolateralni prefrontalni korteks. Metaanalitička studija neuroimaging istraživanja radne memorije pokazala je da kontinuirano ažuriranje sadržaja u radnoj memoriji dominantno angažuje BA 6, BA 8 i BA 9, u prefrontalnom korteksu (Wager & Smith, 2003), ukazujući da dorzolateralni prefrontalni korteks ima ključnu ulogu u aktivnom monitoringu informacija u radnoj memoriji, odnosno označavanju nedavno selektovanih informacija, pre nego u njihovom pasivnom zadržavanju. Sa druge strane, prefrontalne oblasti BA 46, 47 i BA 10 pre svega u desnoj hemisferi pokazuju najveću aktivaciju u zadacima radne memorije koji zahtevaju manipulisanje sadržajem u radnoj memoriji (Wager & Smith, 2003).

Studije bazirane na mapiranju lezija (engl. *lesion mapping*) sugerišu da su oštećenja dorzolateralnog prefrontalnog korteksa povezana sa deficitima u manipulaciji verbalnim i prostornim sadržajima, pri čemu se levi dorzolateralni prefrontalni korteks izdvaja kao neuralna struktura neophodna za manipulaciju informacijama u radnoj memoriji (Barbey, Koenigs, et al., 2013). Neki autori sugerišu da unutar prefrontalnog korteksa postoji funkcionalna distinkcija između ventrolateralnog i dorzolateralnog dela, bazirana na procesima kojima posreduju, pri čemu ventrolateralni deo prefrontalnog korteksa (BA 45 i 47) posreduje operacije zadržavanja sadržaja u radnoj memoriji, dok dorzolateralni deo prefrontalnog korteksa (BA 46 i BA 9) dominantno učestvuje u aktivnom monitoringu i manipulaciji nad sadržajem privremeno uskladištenim u radnoj memoriji (Smith & Jonides, 1999). Na Slici 32 prikazana je mapa moždanih regiona aktiviranih pri izvedbi zadataka radne memorije.



Slika 32. Mapa moždanih regiona za termin *radna memorija* (engl. *working memory*) ekstrahovana automatskom metaanalizom 1091 fMRI studije, sagitalni presek (levo) i aksialni presek (desno)

Neuroimidžing podaci takođe pokazuju da unutar korteksa postoji funkcionalna segregacija između komponente skladištenja verbalnih informacija u radnoj memoriji, koja se atribuiraju posteriornim parijetalnim oblastima leve hemisfere, i komponente subvokalnog ponavljanja, tj. preslišavanja (engl. *rehearsal*), koja je locirana u govornim zonama leve hemisfere, uključujući Brokinu zonu (BA 44), kao i premotornoj i suplementarnoj motornoj zoni (BA 6) (Smith & Jonides, 1998). Sa druge strane, veruje se da je specijalna radna memorija pretežno posredovana neuralnim mrežama u okviru desne hemisfere i obuhvata regije u desnom prefrontalnom korteksu (BA 47), posteriornom parijetalnom (BA 40 i BA 7) i okcipitalnom korteksu (BA 19), pri čemu superiorne posteriorne parijetalne (BA 7) i premotorne regije učestvuju u

spacijalnom ponavljanju, dok anteriorne okcipitalne i inferiorne posteriorne parijetalne oblasti (BA 40) posreduju zadržavanje informacija u radnoj memoriji (Smith & Jonides, 1998). Takođe, neki podaci pokazuju da, pored dorzolateralnog prefrontalnog korteksa, posteriorni parijetalni korteks igra značajnu ulogu u manipulaciji nad informacijama uskladištenim u radnoj memoriji (Champod & Petrides, 2007; Koenigs et al., 2009).

Pored navedenih zona u neuroimidžing studijama radne memorije neretko se pokazuje aktivacija anteriornog cingulatnog korteksa (BA 32). Ipak, ova neuralna struktura najčešće nije dominantna prilikom izvedbe zadataka radne memorije, već se primarno vezuje za druge egzekutivne funkcije, a pre svega egzekutivnu funkciju inhibicije (Smith & Jonides, 1999).

Dakle, iako se radna memorija tradicionalno vezuje za prefrontalne oblasti, studije pokazuju da moždane regije od interesa za radnu memoriju, odnosno egzekutivnu funkciju ažuriranja obuhvataju dorzolateralni prefrontalni korteks (BA 9, BA 46), inferiorni i ventromedijalni prefrontalni korteks (BA 44, BA 45, BA 47), anteriorni cingulatni korteks (BA 32, 24), medijalni premotorni korteks (BA 6, BA 8), frontopolarni korteks (BA 10), ali se značajno šire i van prefrontalnih regija i uključuju inferiorni (BA 40) i superiorni parijetalni korteks (BA 7), kao i angularni girus (BA 39), ali i okcipitalne (BA 19) i temporalne regije (BA 37), kao i različite subkortikalne strukture (thalamus, caudate, putamen) (Collette et al., 2006; Niendam et al., 2012; Owen et al., 2005; Smith & Jonides, 1998; Wager & Smith, 2003).

Neuralne osnove inhibicije

Egzekutivna funkcija inhibicije se kao i druge egzekutivne funkcije dominantno dovodi u vezu sa prefrontalnim oblastima mozga (Alvarez & Emory, 2006; Munakata et al., 2011). Ipak, za razliku od ažuriranja informacija u radnoj memoriji koje se pretežno atribuiraju funkciji dorzolateralnog prefrontalnog

korteksa, bar neki aspekti inhibicije, poput inhibicije odgovaranja (engl. *response inhibition*), dominantno se dovode u vezu sa funkcijama desnog inferiornog frontalnog girusa (BA 44, BA 45) (Aron et al., 2004, 2014; Levy & Wagner, 2011). Tako su neki autori čak sugerisali da je generalni mehanizam suzbijanja irelevantnih odgovora, kao i egzekutivna funkcija inhibicije u celini, ekskluzivno locirana u desnom inferiornom frontalnom girusu (Aron et al., 2004). Ova neuralna struktura, po nekim autorima, predstavlja generalnu „kočnicu“ koja je u stanju da u potpunosti zaustavi datu akciju, privremeno je pauzira ili uspori, a u skladu sa spoljašnjim znakom ili internalnim ciljem (Aron et al., 2004, 2014). Iako inferiorni frontalni girus nesumnjivo igra veoma značajnu ulogu u inhibiciji odgovaranja, druge studije nisu našle dokaze koji bi podržali hipotezu da desni inferiorni frontalni girus igra jedinstvenu ili specijalizovanu ulogu u inhibiciji, već je verovatnije da ima generalnu ulogu u egzekutivnim funkcijama, a ne samo inhibitornoj kontroli (Hampshire et al., 2010; Levy & Wagner, 2011). Takođe, neke studije sugerišu da, pored desnog inferiornog frontalnog girusa, značajnu ulogu u supresiji prepotentnih odgovora kod inhibicije odgovaranja ima i levi inferiorni frontalni girus (Swick et al., 2008).

Pored inferiornog frontalnog girusa, SMA/pre-SMA (engl. *supplementary motor area / pre-supplementary motor area*) često se navodi kao krucijalna regija za egzekutivnu funkciju inhibicije, a pre svega inhibiciju odgovaranja (Chambers et al., 2009; Swick et al., 2011). Nalazi o značaju SMA/pre-SMA u inhibiciji odgovaranja konzistentni su sa funkcijama ovih regija budući da one, između ostalog, učestvuju u motornom planiranju i inicijaciji voljnih motornih pokreta, odnosno sekvenciranju i preparaciji motornih radnji i ažuriranju motornih planova (Chambers et al., 2009).

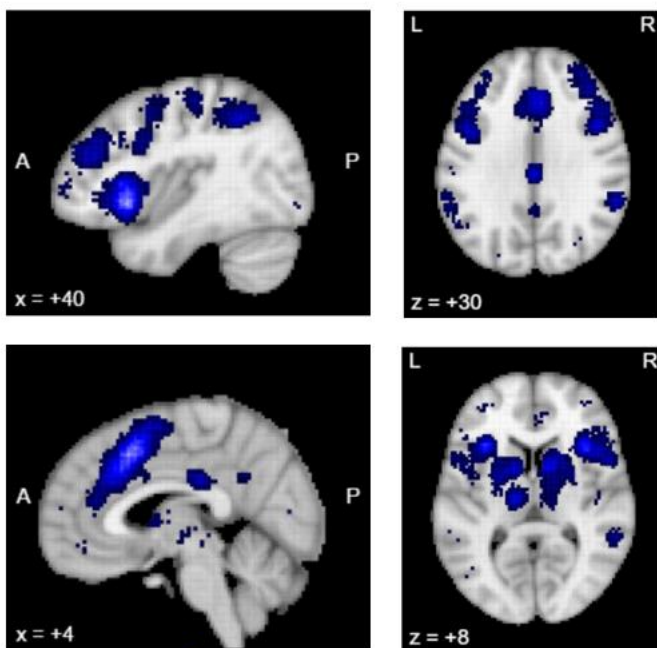
Neki neuroimidžing podaci pokazuju da različiti zadaci inhibicije odgovaranja (poput zadatka stop signal i kreni-stani) aktiviraju slične, ali distinktno neuralne lokuse (Swick et al., 2011). Tako, iako oba zadatka angažuju desnu anteriornu insulu

i pre-SMA, pokazuje se da zadatak kreni-stani u većoj meri angažuje fronto-parijetalnu mrežu, a pre svega desni srednji frontalni girus (BA 9) i desni inferiorni parijetalni korteks i prekuneus (BA 40, BA 19, BA 7), te superiorni frontalni girus (BA 6, BA 8), dok zadatak stop signal u većoj meri angažuje cingulo-operkularnu mrežu, uz izražene aktivacije u levoj anteriornoj insuli, bilateralno u talamusu i posteriornom cingulatnom korteksu (BA 23) (Swick et al., 2011). Sa druge strane, druge studije su pokazale da u osnovi motorne inhibicije merene većim brojem zadataka kreni-stani i stop signal stoji neurokognitivna mreža koja uključuje inferiorni (BA 44, BA 47) i srednji frontalni girus (BA 9), anteriorni cingulatni korteks (BA 32), pre-SMA (BA 6) i inferiorni parijetalni režanj (BA 40), pri čemu se pokazalo da kreni-stani zadatak u većoj meri angažuje lokuse leve, dok stop signal u većoj meri angažuje lokuse desne hemisfere (Rubia et al., 2001).

Anteriorni cingulatni korteks (BA 24, BA 32) izdvaja se kao regija od posebnog značaja za inhibitornu kontrolu. Veruje se da ova regija stoji u osnovi monitoringa i detekcije konflikta, te kao jedna od ključnih regija za kontrolu pažnje učestvuje u rezoluciji konflikta (Botvinick et al., 2001, 2004; Smith & Jonides, 1998). U skladu sa tim, uloga anteriornog cingulatnog korteksa u inhibitornoj kontroli, slično dorzolateralnom frontalnom korteksu, posebno je izražena u zadacima kontrole interferencije poput, na primer, Strupovog, Sajmonovog ili Flanker zadatka (Alvarez & Emory, 2006; Botvinick et al., 2001; Nee et al., 2007). Ipak, kao što se iz već prikazanih nalaza može videti, distinkcija između inhibicije odgovaranja i kontrole interferencije na neuralnom nivou nije tako jasna, budući da obe klase zadataka inhibicije neretko angažuju kako inferiorni frontalni girus i SMA/pre-SMA, tako i anteriorni cingulatni korteks i dorzolateralni frontalni korteks (Nee et al., 2007). Pored toga, pokazuje se da zadaci egzekutivne funkcije inhibicije, nezavisno od tipa, po pravilu angažuju i parijetalni korteks (Alvarez & Emory, 2006; Nee et al., 2007; Rubia et al., 2001).

U skladu sa tim, u metaanalizi fMRI studija koje su koristile raznovrsne zadatke inhibicije (Strupov zadatak, Flanker, krenistani, Sajmonov zadatak, stop signal zadatak), uprkos razlikama u aktivaciji između pojedinačnih zadataka, pokazalo se da postoji veći broj regiona koji su regije od interesa za detekciju i/ili rezoluciju konflikta, a pre svih anteriorni cingulatni korteks, dorzolateralni frontalni korteks, inferiorni frontalni girus i posteriorni parijetalni korteks (Nee et al., 2007).

Na osnovu dosadašnjih nalaza može delovati da inferiorni frontalni girus i SMA/pre-SMA potencijalno imaju nešto veći značaj u inhibiciji odgovaranja (Schaum et al., 2021), dok su anteriorni cingulatni korteks i dorzolateralni frontalni korteks, primarno ali ne ekskluzivno, od značaja za kontrolu interferencije. Međutim, verovatnije je da oba tipa zadataka u izvesnoj meri angažuju kako inferiorni frontalni girus i SMA/pre-SMA, tako i anteriorni cingulatni korteks i dorzolateralni frontalni korteks. Dodatno, obe vrste zadataka inhibicije, pored navedenih regija, po pravilu angažuju i druge lokuse unutar prefrontalnog korteksa, poput anteriorne insule, frontopolarnog i orbitofrontalnog korteksa, kao i regione unutar posteriornog parijetalnog korteksa (superiorni i inferiorni parijetalni korteks, angularni girus), ali i temporalnog korteksa, kao i različite subkortikalne regije (Collette et al., 2006; Friedman & Robbins, 2022; Niendam et al., 2012; Swick et al., 2008; Wager et al., 2005). Na Slici 33 prikazana je mapa moždanih aktivacija pri izvođenju zadataka inhibicije.



Slika 33. Mapa moždanih regiona za termin *inhibicija* (engl. *inhibition*) ekstrahovana automatskom metaanalizom 601 fMRI studija, sagitalni presek (levo) i aksijalni presek (desno)

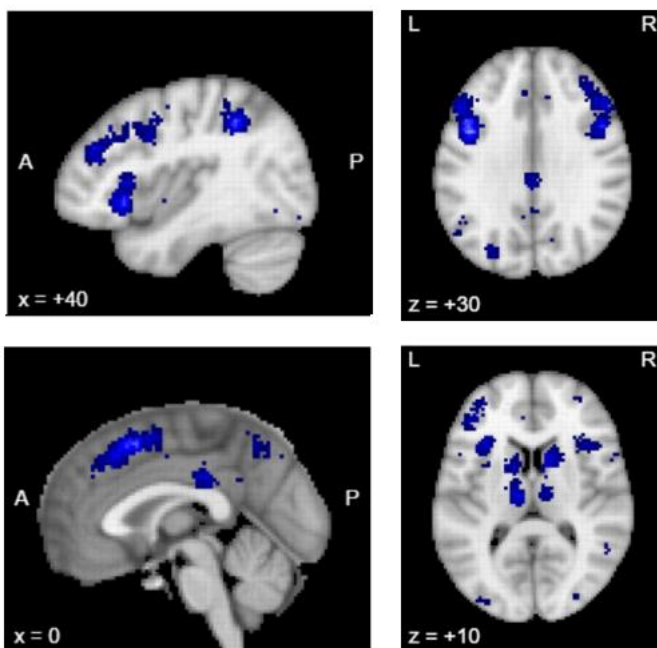
Neuralne osnove premeštanja

Kortikalne strukture relevantne za egzekutivnu funkciju premeštanja velikim delom se podudaraju sa onima aktivnim u inhibitornoj kontroli (Niendam et al., 2012), ali i onih koje učestvuju u zadacima radne memorije/ažuriranja (Friedman & Robbins, 2022).

Tako, metaanalitički podaci funkcionalnih neuroimidžing studija pokazuju slične obrasce aktivacije u frontalnim i parijetalnim oblastima, koje uključuju dorzolateralni frontalni korteks (BA 9, BA 46), anteriorni cingulatni korteks (BA 32, BA 24), kao i superiorni (BA 7) i inferiorni (BA 40) parijetalni korteks

(Niendam et al., 2012). Pored toga, aktivacije se beleže i u dodatnim prefrontalnim regijama, uključujući SMA/pre-SMA, kao i frontololarnom i delovima orbitofrontalnog korteksa (BA 6, BA 10, BA 11), ali i okcipitalnim (BA 19) i temporalnim regijama (BA 37) (Niendam et al., 2012). Neki podaci čak ukazuju na ubedljivije angažovanje posteriornih oblasti korteksa u egzekutivnoj funkciji premeštanja u odnosu na dorzolateralni frontalni korteks (Wager et al., 2004), a pre svega inferiornog (BA 40) i superiornog parijetalnog korteksa (BA 7) (Collette et al., 2006; Wager et al., 2004), ali i medijalnog prefrontalnog korteksa (uključujući anteriorni cingulatni korteks i SMA/pre-SMA). Dodatno, neki nalazi pokazuju da levi i desni inferiorni frontalni korteks predstavljaju regije od značaja za premeštanje, dok studije, takođe, ističu ulogu inferiorne frontalne junkcije i posteriornih parijetalnih regija kao domen generalnih regija za egzekutivnu funkciju premeštanja (Friedman & Robbins, 2022; Uddin, 2021).

Dakle, uprkos tome što se i egzekutivna funkcija premeštanja tradicionalno smatra jednom od „frontalnih funkcija“, moždani lokusi od interesa za ovu egzekutivnu funkciju nikako nisu ograničeni na dorzolateralni prefrontalni korteks i druge zone prefrontalnog korteksa, već obuhvataju pre svega parijetalne oblasti (Collette et al., 2006; Kim et al., 2011; Monsell, 2003; Niendam et al., 2012; Sohn et al., 2000; Wager et al., 2004), ali i druge regije neokorteksa (Niendam et al., 2012; Wager et al., 2004). Na Slici 34 data je mapa moždanih regiona aktivnih pri rešavanju zadataka premeštanja.



Slika 34. Mapa moždanih regiona za termin *premeštanje* (engl. *shifting*) ekstrahovana automatskom metaanalizom 120 fMRI studija, sagitalni presek (levo) i aksialni presek (desno)

Uopšteno, studije koje se bave neuralnim osnovama pokazuju da je dualnost egzekutivnih funkcija, odnosno njihov istovremeni specificitet i komunalitet, koji je demonstriran na bihejvioralnom i psihometrijskom nivou, prisutan i na neuralnom planu, što, sa jedne strane, ukazuje na neophodnost primene tehnika koje bi pored korelacionih mogle pokazati i kauzalne neuro-bihejvioralne odnose, dok, sa druge strane, znatno otežava izbor kortikalnih lokusa koji bi bili primarni kandidati za studije sa neinvazivnom neuromodulacijom.

Neuromodulacija egzekutivnih funkcija

Prva istraživanja neuromodulacije egzekutivnih funkcija korišćenjem neke od tES metoda sprovedena su ranih 2000-ih. Prve tES studije koje su imale za cilj neuromodulaciju egzekutivnih funkcija po pravilu su koristile tDCS, te proveravale efekte neuromodulacije na radnu memoriju. U ovim, a i mnogim kasnijim studijama, kao primarni lokus od interesa za modulaciju radne memorije bio je dorzolateralni prefrontalni korteks.

tDCS studije radne memorije/ažuriranja

Prva studija modulacije ažuriranja informacija u radnoj memoriji na mladim, zdravim dobrovoljcima (Fregni et al., 2005) publikovana je 2005. godine. U glavnom eksperimentu ispitanici su kontrabalansiranim redosledom u dve odvojene sesije rešavali verbalni 3-unazad zadatak tokom desetominutne anodne stimulacije (1 mA) iznad levog dorzolateralnog prefrontalnog korteksa (F3) i tokom lažne stimulacije. U kontrolnom eksperimentu koji je za cilj imao procenu fokalnosti efekata tDCS, kao i proveru zavisnosti efekata od polariteta stimulacije, polovina učesnika iz prvog eksperimenta bila je podvrgnuta katodnoj stimulaciji levog dorzolateralnog prefrontalnog korteksa, lažnoj stimulaciji, kao i anodnoj stimulaciji primarnog motornog korteksa (M1), a učinak u 3-unazad zadatku je takođe meren tokom stimulacije, odnosno u onlajn protokolu (Fregni et al., 2005). U svim eksperimentalnim sesijama povratna elektroda bila je pozicionirana iznad kontralateralne supraorbitalne regije. Kao glavna ishodišna mera korišćena je tačnost u 3-unazad zadatku, pri čemu je beleženo i vreme reakcije. Rezultati studije Frenjija i saradnika su pokazali da anodna stimulacija levog dorzolateralnog prefrontalnog korteksa dovodi do specifičnih efekata na tačnost, poboljšavajući učinak u poređenju sa lažnom stimulacijom, ali ne i do efekata na vreme reakcije. Sa druge strane, efekti katodne stimulacije dorzolateralnog prefrontalnog korteksa, kao ni anodne stimulacije primarne

motorne zone, nisu zabeleženi na učinak u zadatku radne memorije. U skladu sa dobijenim nalazima, autori su zaključili da tDCS ostvaruje specifične efekte na efikasnost ažuriranja informacija u radnoj memoriji, pri čemu se dobijeni efekti ne mogu atribuirati promeni u brzini reagovanja. Budući da su efekti zabeleženi samo u slučaju stimulacije za funkciju relevantnog lokusa (dorzolateralni prefrontalni korteks), ali ne i tokom stimulacije za funkciju irelevantnog lokusa (M1), ova studija je pokazala da su efekti tDCS zavisni od lokusa stimulacije. Takođe, u studiji Frenjija i saradnika prvi put je demonstrirana efikasnost anodne, ali ne i katodne stimulacije u modulaciji jedne kognitivne funkcije. Ovaj nalaz ispostaviće se relativno robusnim i replikabilnim kroz mnoštvo studija koje su usledile. Naime, studija Frenjija i saradnika je prva koja je pokazala da se za razliku od inicijalnih istraživanja modulacije motoričkih funkcija, gde su po pravilu beleženi efekti specifični za polaritet (facilitirajući za anodnu, inhibitorni za katodnu stimulaciju), efekti katodne stimulacije, kad je reč o kognitivnim funkcijama, često izostaju, kako na neurofiziološkom tako i na bihevioralnom planu (Fertonani & Miniussi, 2017), a ponekad čak i dovode do pozitivnih, tj. facilitatornih efekata na kognitivni učinak.

Preferencija targetiranja prefrontalnih oblasti, a pre svega levog dorzolateralnog prefrontalnog korteksa korišćenjem tDCS opstala je sve do danas. Naime, između 70% i 80% publikovanih tDCS eksperimenata sa radnom memorijom posvećeno je modulaciji upravo ovog lokusa, dok se većina preostalih studija fokusirala na desni dorzolateralni prefrontalni korteks, kao drugi najpopularniji lokus stimulacije.

Nakon inicijalne studije Frenjija i saradnika, veći broj istraživanja je pokazao da anodna tDCS iznad levog dorzolateralnog prefrontalnog korteksa kao primarnog lokusa stimulacije dovodi do poboljšanja učinka u zadacima radne memorije (Baumert et al., 2020; Fregni et al., 2005; Friehs & Frings, 2019; Keeser et al., 2011; Lally et al., 2013; Naka et al., 2018; Pope et al., 2015; Ramaraju et al., 2020). Iako znatno ređe

ispitivani, facilitatorni efekti anodne tDCS takođe su zabeleženi u slučaju stimulacije desnog dorzolateralnog prefrontalnog korteksa (Giglia et al., 2014; Živanović et al., 2021).

Kada su u pitanju ispitivanja efekata tDCS u kontekstu lateralizacija stimulacije, u jednoj od naših tDCS studija dve grupe ispitanika bile su podvrgnute dvadesetominutnoj stimulaciji (1.8 mA, referentna elektroda na kontralateralnom obrazu) levog, odnosno desnog dorzolateralnog prefrontalnog korteksa, nakon čega su u oflajn protokolu rešavali verbalnu i neverbalnu varijantu 3-unazad zadatka (Živanović et al., 2021). Rezultati su pokazali da stimulacija levog dorzolateralnog prefrontalnog korteksa ne dovodi do promena u učinku u zadacima ažuriranja u odnosu na lažnu stimulaciju. Međutim, dobijeno je da stimulacija desnog dorzolateralnog prefrontalnog korteksa dovodi do značajne facilitacije ažuriranja informacija u radnoj memoriji u verbalnom, kao i facilitacije na nivou trenda u spacijalnom modalitetu.

Ovakav nalaz nije izolovani primer eksperimenta u kom nisu zabeleženi očekivani facilitatorni efekti stimulacije iznad levog dorzolateralnog prefrontalnog korteksa. Naime, brojne druge tDCS studije koje su se fokusirale na modulaciju radne memorije stimulacijom dorzolateralnog prefrontalnog korteksa rezultirale su nultim efektima, kako u slučaju levog (Hill et al., 2017, 2018; Hoy et al., 2013; Mashal & Metzuyanim-Gorelick, 2019; Ohn et al., 2008; Röhner et al., 2018; Teo et al., 2011), tako i desnog dorzolateralnog prefrontalnog korteksa (Keshvari et al., 2013; Mylius et al., 2012), kao i levog inferiornog frontalnog girusa (Lukasik et al., 2018).

Kako je moguće da se varijabilnost i nepouzdanost efekata tDCS na radnu memoriju može atribuirati malim uzorcima pojedinačnih studija, korišćenju veoma heterogenih protokola i parametara stimulacije, kao i heterogenim ishodišnim merama, javila se potreba za sistematizacijom nalaza u vidu metaanalitičkih studija koje bi bile u stanju da procene

robusnost efekata tDCS na pojedinačne egzekutivne funkcije uopšte, a pre svega na radnu memoriju.

Prva u nizu metaanalitičkih studija o efektima neke od tES tehnika na radnu memoriju objavljena je 2014. godine, a obuhvatila je kako zdrave ispitanike tako i neuropsihijatrijske pacijente (Brunoni & Vanderhasselt, 2014). Autori ove metaanalitičke studije fokusirali su se samo na n-unazad paradigmu i detektovali 8 do tada publikovanih sham-kontrolisanih tDCS studija (ukupno 19 eksperimenata), pri čemu su sve osim jedne studije primenjivale tDCS iznad levog dorzolateralnog prefrontalnog korteksa (F3). Analizom su obuhvaćeni n-unazad zadaci različitih memorijskih zahteva, odnosno 0-unazad, 1-unazad, 2-unazad i 3-unazad zadaci. Rezultati ove metaanalize su pokazali da tDCS (nezavisno od protokola stimulacije - onlajn nasuprot oflajn) dovodi do ubrzanja u vremenu reakcije, ali da ne ostvaruje nikakav efekat na mere tačnosti u n-unazad paradigmi (Brunoni & Vanderhasselt, 2014), sugerišući da ova tehnika ima ograničen domet u modulaciji radne memorije. Ipak, činjenica da su u ovu metaanalizu uključeni n-unazad zadaci niskih kognitivnih zahteva, kao što su 0- i 1-unazad paradigme, koji suštinski ne predstavljaju adekvatne mere radne memorije budući da ne zahtevaju aktivan monitoring, kao ni simultano zadržavanje i procesiranje informacija, dovode u pitanje opravdanost zaključka o neefikasnosti tDCS u modulaciji ove egzekutivne funkcije.

Druga metaanaliza koja je sistematizovala nalaze o efektima tDCS, pored zadataka radne memorije obuhvatila je i brojne kognitivne ishodišne mere poput jezičkih, egzekutivnih i drugih funkcija (Horvath et al., 2015). Ova, inače metodološki veoma osporavana studija (Nitsche et al., 2015; Price & Hamilton, 2015), zaključila je da tDCS ostvaruje nulte efekte na sve analizirane kognitivne mere, uključujući i radnu memoriju (Horvath et al., 2015). Ova studija inicirala je seriju ponovnih analiza koje zaključuju da tvrdnje o neefikasnosti tDCS u

modulaciji kognitivnih funkcija nemaju empirijsku osnovu (Nitsche et al., 2015; Price & Hamilton, 2015).

Naredna metaanaliza (Hill et al., 2016) obuhvatila je 16 publikovanih studija u kojima su proveravani efekti anodne tDCS iznad levog ili desnog dorzolateralnog prefrontalnog korteksa na radnu memoriju. Za razliku od Brunonija i Vanderhaselta (2014), ova metaanaliza uključila je nekoliko različitih eksperimentalnih paradigmi koje se tipično koriste u proceni radne memorije (poput n-unazad zadataka i raspona brojeva unazad), ali i zadatke koji se ne smatraju adekvatnim markerima radne memorije (poput raspona za brojeve unapred), pri čemu su odvojeno analizirani efekti tDCS u onlajn i oflajn protokolima kod zdravih ispitanika i neuropsihijatrijske kohorte. Rezultati ove metaanalize pokazali su da oflajn tDCS protokol kod zdravih ispitanika dovodi do poboljšanja učinka u zadacima radne memorije, kao i značajnog ubrzanja u vremenu reakcije. Sa druge strane, onlajn tDCS protokoli kod zdravih ispitanika pokazali su se neefikasnim, kako u modulaciji tačnosti, tako i modulaciji vremena reakcije. Nasuprot tome, u neuropsihijatrijskoj grupi se pokazalo da onlajn protokol, ali ne i oflajn, dovodi do značajnog povećanja tačnosti u zadacima radne memorije, dok efekat na vreme reakcije nije zabeležen ni za jedan protokol (Hill et al., 2016). Razlike u efikasnosti dva tDCS protokola kod ispitanika bez deficita i sa deficitima po pravilu se atribuiraju razlikama u mehanizmima delovanja onlajn i oflajn protokola (Stagg & Nitsche, 2011), kao i diferencijalnom funkcionisanju mozga kod ove dve grupe ispitanika. Naime, kako je kod kliničke populacije narušen neuralni plasticitet, te balans između inhibicije i ekscitacije, veruje se da trenutne promene u membranskom potencijalu potencijalno mogu indukovati modulaciju ovog balansa, odnosno disbalansa. Sa druge strane, veruje se da kod zdravih osoba koje su na optimalnom nivou neuralnog funkcionisanja trenutne promene u prosečnom paljenju neurona mogu biti nedovoljne da proizvedu merljive bihevioralne efekte, dok oflajn promene u sinaptičkom plasticitetu mogu biti u stanju da

dovedu do promena u kognitivnom učinku (Hill et al., 2016)²⁷. Takođe, rezultati metaanalize Hila i saradnika sugerišu da stimulacija većeg intenziteta (preko 1 mA) dovodi do snažnijih efekata na tačnost u zadacima radne memorije, dok stimulacija dužeg trajanja (> 10 minuta) dovodi do ubrzavanja vremena reakcije, ukazujući na potencijalni dose-response odnos (Hill et al., 2016).

Kako su prethodne metaanalize rezultovale konfliktnim nalazima pokazujući da su efekti tDCS na mere radne memorije nepostojeći (Horvath et al., 2015), ograničeni na vreme reakcije (Brunoni & Vanderhasselt, 2014), odnosno da su mali ali relativno pouzdani (Hill et al., 2016), naredna sistematizacija tDCS nalaza (Mancuso et al., 2016) pokušala je da, uz izvesne metodološke korekcije, pruži odgovor na pitanje o efikasnosti ove tehnike u modulaciji radne memorije. Koristeći nešto šire inkluzione kriterijume, Mancuso i saradnici (Mancuso et al., 2016) metaanalizu ograničavaju samo na studije sa zdravim ispitanicima - ukupno 31 anodnu tDCS studiju, uključujući one koje su primenjivale tDCS iznad levog dorzolateralnog prefrontalnog korteksa (23 studije), desnog dorzolateralnog prefrontalnog korteksa (8 studija), desnog parijetalnog korteksa (7 studija), kao i levog dorzolateralnog prefrontalnog korteksa uparenog sa kognitivnim treningom radne memorije (10 studija). Odvojene analize po vrsti studija, odnosno lokusima stimulacije pokazale su da tDCS iznad levog dorzolateralnog prefrontalnog korteksa dovodi do malog ali značajnog pozitivnog efekta, koji se, međutim, spušta na nivo trenda kada se koriguje za pristrasnost u publikovanju (engl. *publication bias*). U slučaju stimulacije desnog dorzolateralnog prefrontalnog korteksa, kao i stimulacije desnog parijetalnog korteksa, nisu dobijeni značajni efekti tDCS na radnu memoriju. Mancuso i saradnici (Mancuso et al., 2016) u okviru svoje studije dodatno reanaliziraju istraživanja na zdravim ispitanicima

²⁷ O potencijalnoj superiornosti oflajn protokola u odnosu na onlajn protokol kod zdravih ispitanika već je bilo reči u odeljku o metodološkim aspektima studija sa transkranijalnom električnom stimulacijom.

obuhvaćena analizom Brunonija i Vanderhaselta (Brunoni & Vanderhasselt, 2014), ali dopunjena novopublikovanim radovima (ukupno 14 studija, pri čemu je selektovana samo F3 montaža anode, a za razliku od studije iz 2014. obuhvataju samo zadatke većeg memorijskog zahteva, tj. 2- ili veći broj koraka unazad) i utvrđuju mali ali značajan efekat na ukupno postignuće na ovim zadacima u slučaju stimulacije levog dorzolateralnog prefrontalnog korteksa. Autori, takođe, odvojeno po tipu protokola ponovo analiziraju rezultate seta studija na zdravim ispitanicima uključene u metaanalizu Hila i saradnika (Hill et al., 2016), takođe, dopunjene za novopublikovane radove i sa fokusom isključivo na levom dorzolateralnom prefrontalnom korteksu (ukupno 16 studija), i pronalaze tDCS efekat na radnu memoriju koji je na samom pragu statističke značajnosti. Konačno, autori zaključuju da najveći potencijal tDCS u modulaciji radne memorije verovatno leži u njenom sparivanju sa kognitivnim treningom (Mancuso et al., 2016). Kao glavni razlog za nepouzdanе efekte tDCS na radnu memoriju Mancuso i saradnici navode činjenicu da većina publikovanih eksperimenata ima nedovoljnu statističku snagu da detektuje relativno male efekte kakvi se po pravilu beleže u tDCS studijama radne memorije (Mancuso et al., 2016).

Nešto novijom metaanalizom o efikasnosti stimulacije dorzolateralnog prefrontalnog korteksa (Imburgio & Orr, 2018) obuhvaćeno je 27 studija sa fokusom na modulaciji tri egzekutivne funkcije - ažuriranja, inhibicije i premeštanja primenom tDCS. Ukupno deset publikacija uključenih u ovu studiju ispitivalo je efekte stimulacije na ažuriranje, pri čemu su korišćeni veoma raznorodni zadaci ove egzekutivne funkcije. Autori ove metaanalize fokusirali su se na anodnu stimulaciju levog (F3) i desnog (F4) dorzolateralnog prefrontalnog korteksa. Ova metaanalitička studija potvrdila je rezultate Hila i saradnika (Hill et al., 2016), pokazavši da unilateralna anodna tDCS dovodi do značajnog poboljšanja učinka u zadacima ažuriranja. Dodatno, zabeleženo je da veličina anode, kao i pozicija katode, značajno moderiraju efekte stimulacije, pri

čemu se pokazuje da za razliku od anoda većih dimenzija i kranijalno pozicioniranih katoda anode manjih dimenzija i ekstrakranijalne katode dovode do verovatnijih efekata na bihevioralnim merama (Imburgio & Orr, 2018).

Možda najsystematičniji pregled nalaza o efektima tDCS na radnu memoriju publikovan je u metaanalizi De Boer i saradnika (De Boer et al., 2021). Kao i u prethodnoj studiji, i ovde su autori bili zainteresovani za sistematizaciju efekata stimulacije na različite egzekutivne funkcije, međutim, ova metaanaliza se nije ograničila na tDCS studije levog dorzolateralnog prefrontalnog korteksa, već je uključila i studije koje su stimulisale desni dorzolateralni prefrontalni korteks, kao i druge prefrontalne regije. Takođe, za razliku od prethodne metaanalitičke studije, De Boer i saradnici koriste veoma jasno konceptualizovane inkluzione kriterijume za selekciju zadataka svake od egzekutivnih funkcija, a u skladu sa njihovim ustaljenim definicijama [vidi (Diamond, 2013)]. Tako su kao markeri radne memorije u metaanalizu uključene samo studije koje su koristile neku od sledećih paradigmi: n-unazad (zahtev od 2- koraka unazad ili više), raspon brojeva unazad, zadatak spacijalne radne memorije, PASAT/PASST (engl. *Paced Auditory Serial Addition/Subtraction Task*) i Sternbergov zadatak, pri čemu je u svakom zadatku kao ishodišna mera korišćena tačnost ili indeks senzitivnosti. Za razliku od prethodnih metaanalitičkih studija, ovde su autori pored tDCS studija uključili i istraživanja koja su koristila TMS za modulaciju radne memorije, te analizirali efikasnost ekscitatornih i inhibitornih NIBS protokola na nivou pojedinačnih zadataka radne memorije. Rezultati su pokazali da ekscitatorna, kao ni inhibitorna stimulacija nisu efikasne u modulaciji kognitivnog učinka ni za jedan od zadataka radne memorije (De Boer et al., 2021).

Konačno, metaanalizom Višnevskog i saradnika (Wischnewski et al., 2021) obuhvaćeno je 87 efekata iz 68 sham-kontrolisanih tDCS eksperimenata na zdravim ispitanicima u kojima su stimulisane različite regije prefrontalnog korteksa - 69 efekata

stimulacije levog i 18 efekata stimulacije desnog prefrontalnog korteksa. Selektovane studije su koristile različite montaže anoda (levi prefrontalni korteks AF3, AF7, F3 ili F7; desni prefrontalni korteks AF4, F4 ili F6, kao i HD-tDCS montaže) i katoda (supraorbitalna regija, kontralateralni obraz, rame, bifrontalna montaža), kao i raznovrsne zadatke radne memorije (bez jasno konceptualizovanog kriterijuma izbora) u različitim modalitetima (spacijalni, verbalni, vizuelni, auditivni), te različite mere derivirane iz tih zadataka (tačnost, vreme reakcije, maksimalno postignuće itd.). Rezultati su pokazali da, bez obzira na specifičnu montažu elektroda, stimulacija levog prefrontalnog korteksa dovodi do malog ali značajnog poboljšanja učinka u zadacima radne memorije u poređenju sa kontrolom. Suprotno tome, dobijeno je da bez uzimanja u obzir specifičnog lokusa stimulacije, stimulacija desnog prefrontalnog korteksa nije efikasna u moduliranju radne memorije (Wischnewski et al., 2021).

U cilju boljeg razumevanja varijabilnosti efekata tDCS na mere radne memorije, Višnevski i saradnici (Wischnewski et al., 2021) dodatno su sprovedli metaanalizu distribucija električnih polja u relaciji sa bihevioralnim učinkom u objavljenim studijama koje su koristile tDCS za modulaciju radne memorije. Koristeći ovaj metod autori su pokušali da procene efikasnost tDCS iznad specifičnih moždanih regiona kroz simulaciju indukovanih električnih polja upotrebom ovog tipa stimulacije u relaciji sa učinkom u različitim zadacima radne memorije. Očekivano, rezultati su pokazali da intenzitet i oblik električnih polja značajno variraju između studija. Što se tiče studija koje su stimulisale levi prefrontalni korteks, pokazalo se da je snaga električnog polja i veličina bihevioralnih efekata najveća za lokuse između donjeg levog dorzolateralnog prefrontalnog korteksa i levog inferiornog frontalnog korteksa (između BA 45 i BA 47) (Wischnewski et al., 2021). Takođe, dobijeno je da donja porcija dorzolateralnog prefrontalnog korteksa predstavlja oblast u kojoj je snaga indukovanih električnih polja najsnažnije povezana sa poboljšanjem učinka na merama radne memorije. Ono što rezultati ove metaanalize jasno

pokazuju jeste da različiti parametri stimulacije, a pre svega pozicije elektroda i intenzitet stimulacije, preko indukovanog električnog polja dovode do veće ili manje verovatnoće za ostvarivanje bihevioralnih efekata. U skladu sa tim, nalazi ove metaanalitičke studije govore u prilog značaju pozicioniranja elektroda, kao i važnosti oslanjanja na modele distribucije električnog polja kod dizajniranja tDCS eksperimenata.

Prva metaanalitička studija koja ekskluzivno sistematizuje efekte HD-tDCS na mere radne memorije objavljena je 2022. godine. U ovu metaanalizu (Müller et al., 2022), koja se usled nedostatka studija usmerenih na različite lokuse fokusirala na efekte stimulacije dorzolateralnog korteksa kod zdravih ispitanika, uključeno je svega 11 studija. Studija je obuhvatila raznovrsne zadatke radne memorije (n-unazad zadatke, Sternbergov zadatak, zadatke operacionalnog raspona memorije i sl.), dok su mere tačnosti i vremena reakcije analizirani odvojeno. Rezultati su pokazali da primena HD-tDCS iznad levog dorzolateralnog prefrontalnog korteksa ostvaruje efekat na tačnost u zadacima radne memorije samo na nivou trenda, pri čemu ima nulti efekat na vreme reakcije (Müller et al., 2022). Dodatno, rezultati metaanalitičke studije su pokazali da su HD-tDCS efekti na radnu memoriju potencijalno moderirani težinom zadatka, budući da studije koje beleže snažnije efekte po pravilu koriste zahtevnije forme kognitivnih zadataka (Müller et al., 2022). Ipak, generalno mali broj do sada sprovedenih studija koje primenjuju HD-tDCS u ovom trenutku onemogućava evaluaciju efikasnosti ove metode u modulaciji radne memorije prilikom stimulacije levog dorzolateralnog prefrontalnog korteksa, a pre svega drugih kortikalnih lokusa.

Uprkos brojnim nalazima o neuralnim osnovama radne memorije koji ukazuju na značaj regiona izvan prefrontalnog korteksa za ovu sposobnost (Collette et al., 2006; Niendam et al., 2012; Owen et al., 2005; Smith & Jonides, 1998; Wager & Smith, 2003), u literaturi se može pronaći svega nekoliko studija koje su ispitivale efekte tDCS na moždane lokuse izvan prefrontalnog korteksa. Ove studije uglavnom su rezultovale

mešovitim nalazima (Berryhill et al., 2010; Sandrini et al., 2012). Ipak, pojedine studije pronalaze da posteriorna parijetalna regija kao kortikalni lokus za primenu tDCS ima obećavajući potencijal u pogledu modulacije radne memorije.

Tako, u jednoj od naših studija prvi put su sistematski ispitani efekti primene tDCS iznad levog i iznad desnog posteriornog parijetalnog korteksa na verbalno i spacijalno ažuriranje informacija u radnoj memoriji (Živanović et al., 2021). Rezultati ove studije su pokazali da dvadesetominutna anodna stimulacija (1.8 mA, povratna elektroda na kontralateralnom obrazu) levog posteriornog parijetalnog korteksa dovodi do značajne facilitacije ažuriranja u spacijalnom modalitetu, dok je sličan efekat na nivou trenda zabeležen i u slučaju ažuriranja verbalnih informacija u radnoj memoriji. Sa druge strane, u situaciji stimulacije desnog posteriornog parijetalnog korteksa zabeležen je samo efekat na trend nivou za ažuriranje u verbalnom, ali ne i spacijalnom modalitetu (Živanović et al., 2021).

Kao što se može videti, pitanje mogućnosti neinvazivne neuromodulacije radne memorije obiluje konfliktnim zaključcima - od pojedinačnih studija koje pokazuju veoma ubedljive efekte, do onih u kojima se beleži potpuno odsustvo bihejvioralnih promena nakon ili tokom stimulacije. Da odgovor na pitanje o efikasnosti tDCS u modulaciji radne memorije bude još teži - metaanalitičke studije, čak i one koje se sprovode na istom ili veoma sličnom setu originalnih eksperimenata, dolaze do različitih zaključaka usled drugačijih metodoloških pristupa, kao i različitih konceptualizacija radne memorije, te posledične upotrebe često neodgovarajućih bihejvioralnih mera ishoda. Ipak, ono što se čini nespornim je da dosadašnja empirijska građa obiluje metodološki heterogenim eksperimentima, kao i da je mogućnost neuromodulacije lokusa izvan prefrontalnog korteksa nedovoljno istraženo pitanje, koje zaslužuje posebnu pažnju.

tACS studije radne memorije/ažuriranja

Studije koje imaju za cilj proveru modulatornih efekata tACS na radnu memoriju znatno su novijeg datuma u odnosu na one koje koriste tDCS. Jedan od prvih sistematskih pregleda literature o efektima tACS na kognitivne funkcije kod zdravih ispitanika objavljen je tek 2020. godine (Klink et al., 2020). Pored radne memorije Klink i saradnici u pregled uključuju studije koje ispituju efekte tACS na mnoštvo drugih kognitivnih domena, poput epizodičke memorije, o kojima će biti više reči u narednim odeljcima. Ovaj pregled literature obuhvatio je 57 studija, od čega 11 istraživanja koja su se specifično fokusirala na modulaciju radne memorije. Obuhvaćene studije su ispitivale efekte tACS na raznovrsne zadatke radne memorije, koristeći različite montaže elektroda (uglavnom frontalne, parijetalne, fronto-parijetalne, parijeto-okcipitalne), različite frekvencijske opsege (teta-tACS, zatim gama-tACS, dok su u svega dva eksperimenta ispitivani efekti tACS u alfa frekvenciji), različite odnose faza između sinusoida (tACS u fazi ili antifazi), kao i protokole stimulacije, pri čemu su sve izuzev jedne studije koristile onlajn protokol, te merile efekte na radnu memoriju tokom same stimulacije.

Pregled literature je pokazao da dužina stimulacije varira između 6 i 15 minuta, dok se intenzitet stimulacije kretao u opsegu od 1 mA do 2.25 mA (peak-to-peak). Na osnovu ovog ograničenog seta obuhvaćenih studija, Klink i saradnici preliminarno zaključuju da parijetalna teta-tACS u većini obuhvaćenih studija pospešuje tačnost u zadacima radne memorije (Klink et al., 2020), dok je tACS u gama frekvenciji potencijalno posebno efikasan vid stimulacije u pospešivanju tačnosti u zahtevnijim zadacima radne memorije. Sa druge strane, kako su efekti tACS u drugim frekvencijama ređe istraživani, postoji potreba za repliciranjem dobijenih nalaza u cilju donošenja suda o njihovoj efikasnosti. Budući da je ova studija obuhvatila svega 11 publikovanih istraživanja, nije moguće zaključiti da li postoje razlike u efektima tACS na radnu

memoriju u pogledu tajminga procene (onlajn ili oflajn) ili stimulacije u fazi ili antifazi.

Nešto obuhvatniji pregled literature o efikasnosti tACS u modulaciji radne memorije kod zdravih ispitanika publikovan je dve godine kasnije (Booth et al., 2022). Ova studija obuhvatila je 34 sham-kontrolisana istraživanja objavljena u periodu od 2012. do 2020. godine - ukupno 104 eksperimenta. Pored efekata tACS na radnu memoriju (25 publikacija), ovaj pregled obuhvatio je i studije koje su ispitivale efekte tACS na dugoročnu memoriju.

Kada je reč o studijama radne memorije, pregledom su obuhvaćeni različiti stimulacioni protokoli (onlajn i oflajn), montaže elektroda (posteriorna 39%, anteriorno-posteriorna 33%, anteriorna montaža 28%), frekvencijski opsezi (teta 60%, gama 22%, teta-gama krosfrekvencijsko uparivanje 7.5%, alfa 7.5%, beta opseg 3% studija), različiti zadaci radne memorije (najčešće n-unazad paradigma) i iz njih derivirane mere (najčešće tačnost korigovana za lažne uzbune ili d'), kao i zadaci različitih kognitivnih zahteva (Booth et al., 2022).

Ova pregledna studija pronašla je da 44% istraživanja radne memorije obuhvaćenih pregledom literature beleži da tACS značajno modulira radnu memoriju. Dodatno, pronađeno je da 55% studija koje koriste teta-tACS stimulaciju (4-8 Hz) beleže uspešnu modulaciju radne memorije (Booth et al., 2022). Anteriorno-posteriorne teta-tACS montaže koje su uključile frontoparijetalno i frontotemporalno postavljene elektrode su pokazale nekonzistentnost u rezultatima - dok neke beleže uspešnu modulaciju radne memorije, druge pronalaze neznačajne efekte (Booth et al., 2022). Slično tome, pokazalo se da studije frontoparijetalne teta-tACS primenjivane u fazi i antifazi rezultuju konfliktnim nalazima, pri čemu se, po autorima pregleda, dobijene razlike u studijama ne mogu atribuirati njihovom kvalitetu, ali se pokazuje da studije koje su koristile mlađe uzorke beleže značajne efekte teta-tACS kada su oba lokusa stimulisana u istoj fazi (Booth et al., 2022). Samo jedno

istraživanje uključeno u preglednu studiju je apliciralo teta-tACS frontotemporalno (Reinhart & Nguyen, 2019) i pokazalo je da ovaj tip stimulacije dovodi do poboljšanja učinka prilikom stimulacije u fazi i smanjenja učinka u antifazi. Međutim, kako nalazi o efikasnosti ovog protokola dolaze iz samo jedne studije, autori zaključuju da nije moguće doneti konačan sud o efikasnosti ovog tipa stimulacije. Sa druge strane, autori navode da većina studija koje su koristile posteriornu montažu elektroda pokazuje da teta-tACS značajno modulira radnu memoriju (Booth et al., 2022). Ipak, postoje naznake da efekti posteriorne teta-tACS mogu zavisiti od frekvence stimulacije, kao i sposobnosti ispitanika. Tako je u nekim studijama zabeleženo da stimulacija u nižoj teta frekvenciji (4 Hz) vodi boljem postignuću, a u drugim da stimulacija u višoj teta frekvenci (7 Hz) vodi slabijem postignuću u odnosu na lažnu stimulaciju. Takođe, u nekim studijama se pokazuje da ispitanici nižih sposobnosti mogu imati većih benefita od posteriorne teta-tACS u fazi, koja pokazuje suprotan efekat na nivou trenda kod ispitanika viših sposobnosti, dok teta-tACS u antifazi negativno utiče na učinak kod ispitanika visokih ali ne i niskih sposobnosti (Tseng et al., 2018). U celini, na osnovu empirijske građe čini se da posteriorna teta-tACS ostvaruje značajne efekte na modulaciju radne memorije, pri čemu dve trećine ovih studija beleže značajne efekte (Booth et al., 2022). Sa druge strane, efekti anteriorne teta-tACS na radnu memoriju u većini analiziranih studija izostaju (Booth et al., 2022).

Dalje, But i saradnici pronalaze da većina studija koje su koristile gama-modulisanu stimulaciju (> 30 Hz) nije detektovala značajnu modulaciju radne memorije, pri čemu nalazi sugerišu da je temporoparijetalna gama-tACS, potencijalno efikasnija od frontoparijetalne gama-tACS (Booth et al., 2022). Ipak, autori navode podatke koji upućuju na to da gama-tACS potencijalno može biti efikasnija u modulaciji radne memorije kada se kao ishodišne mere koriste zahtevnije forme zadataka (Booth et al., 2022).

Samo jedna publikacija u kojoj je prikazana serija eksperimenata ispitala je efekte krosfrekvencijskog teta-gama uparivanja na radnu memoriju (Alekseichuk et al., 2016). U ovoj studiji pokazalo se da gama oscilacije u visokom frekvencijskom opsegu (80-100 Hz) superponirane na vrh (engl. *peak*) teta talasa iznad levog prefrontalnog korteksa dovode do poboljšanja radne memorije u odnosu na lažnu stimulaciju, ali da ista stimulacija u sporijoj frekvenci (40 Hz) nije efikasna u modulaciji radne memorije. Sa druge strane, kada su gama oscilacije uparene sa dnom (engl. *trough*) teta talasa ne dolazi do pogoršanja učinka u zadatku radne memorije. U celini uzeto, autori zaključuju da je trenutna empirijska evidencija za donošenje opštijeg suda o efikasnosti teta-gama tACS nedovoljna (Booth et al., 2022).

Kada je reč o alfa-tACS (9-13 Hz), autori pregledne studije pronalaze da ovaj tip stimulacije nije efikasan u modulaciji radne memorije²⁸, međutim, dodatno navode da je, usled metodoloških problema malobrojnih studija koje koriste alfa-tACS, empirijska evidencija o njenoj efikasnosti veoma ograničena, te zaključuju da su dalja ispitivanja neophodna (Booth et al., 2022).

Nadalje, usled samo jednog publikovanog istraživanja (Feurra et al., 2016) obuhvaćenog preglednim radom, a koje je koristilo beta-tACS u modulaciji radne memorije i rezultiralo mešovitim nalazima na različitim zadacima radne memorije i u različitim poduzorcima ispitanika (stariji nasuprot mlađima), teško je doneti sud o efikasnosti ovog tipa stimulacije (Booth et al., 2022).

²⁸ Važno je naglasiti da pod modulacijom radne memorije u slučaju alfa-tACS istraživači ne očekuju nužno facilitatorne efekte, već promenu na bihevioralnom nivou koja može biti i smanjenje učinka, budući da sinhronizacija aktivnosti u alfa ritmu ukazuje na stanje opuštenosti bez aktivnosti, dok u situaciji povećanog kognitivnog napora, kao što je to slučaj pri izvedbi zadataka radne memorije, obično dolazi do alfa desinhronizacije.

Konačno, kao neke od potencijalnih moderatora efikasnosti tACS u modulaciji radne memorije But i saradnici (Booth et al., 2022) navode sledeće faktore: 1) individualne karakteristike poput uzrasta ispitanika, nivoa memorijskih sposobnosti, pri čemu se usled nekonzistencije rezultata ne može zaključiti na koji način bi ovi faktori uticali na efikasnost tACS, 2) kognitivni zahtev zadataka radne memorije, pri čemu postoje neke indicije da bi efekti tACS mogli biti izraženiji na kompleksnijim zadacima radne memorije u odnosu na one sa nižim kognitivnim zahtevima, 3) primena tACS u fazi i antifazi, pri čemu se pokazuje da primena tACS u fazi u većini studija u kojima je zabeležena modulacija radne memorije, očekivano, dovodi do boljeg performansa, dok su nalazi o primeni tACS u antifazi znatno heterogeniji (Booth et al., 2022).

Iako veoma obuhvatan, rad But i saradnika predstavlja narativni pregled literature. Prva kvantitativna sistematizacija i analiza efekata tACS kod zdravih pojedinaca na različite kognitivne i perceptivne ishodišne mere uključujući i radnu memoriju analizirala je 51 eksperiment objavljen u 24 publikacije (Schutter & Wischniewski, 2016), a rezultati su pokazali da tACS proizvodi male do umerene, ali pouzdane efekte na širok raspon kognitivnih i perceptivnih varijabli. Takođe, pokazalo se da posteriorne i anteriorno-posteriorne montaže generišu efekte veće magnitude u poređenju sa anteriornim montažama. Dodatno, rezultati ove metaanalitičke studije su pokazali da stimulacija > 1 mA sa anteriorno-posteriornom montažom ima najveću verovatnoću da proizvede bihevioralne efekte. Sa druge strane, dobijeno je da tip protokola (onlajn ili oflajn), kao ni frekvencija stimulacije nisu od značaja za efikasnost tACS (Schutter & Wischniewski, 2016). Ipak, kako je metaanaliza obuhvatila tACS efekte na veoma različite kognitivne i perceptivne funkcije (npr. bi-stabilna percepcija, auditivna detekcija, dugoročna memorija, donošenje odluka), od kojih je radna memorija samo jedan u nizu ispitanih konstrukata, pomenuta studija, iako prva na ovu temu, pruža veoma ograničene informacije o efikasnosti tACS specifično za modulaciju radne memorije.

Nešto novija metaanaliza Lija i saradnika (Lee et al., 2023) uključuje 56 tACS studija na zdravim ispitanicima i analizira efekte tACS na četiri široko definisana kognitivna domena - perceptualno-motorne funkcije, učenje i memorija, jezičke funkcije, socijalnu kogniciju i egzekutivne funkcije, od kojih je poslednji obuhvatio veoma raznorodne konstrukte, uključujući radnu memoriju, ali i inhibiciju, kao i planiranje i donošenje odluka itd. (34 studije). Ova metaanaliza je zabeležila da i onlajn i oflajn tACS u teta frekvenciji, kako iznad prefrontanog tako i iznad posteriornog parijetalnog korteksa, dovode do facilitacije egzekutivnih funkcija (Lee et al., 2023). Sa druge strane, autori pronalaze da tACS u gama frekvenciji iznad posteriornog parijetalnog korteksa poboljšava učinak u široko definisanom klasteru egzekutivnih funkcija. Ipak, imajući u vidu konceptualnu i operacionalnu heterogenost i sadržaj ishodišnih mera uključenih u klaster egzekutivnih funkcija, ove rezultate treba uzeti sa rezervom budući da, slično prethodnoj metaanalitičkoj studiji Šutera i Višnevskog, pružaju malo informacija o tACS efektima na radnu memoriju specifično, ili na egzekutivne funkcije uopšte, bar kako su shvaćene unutar trenutno dominantnih psiholoških i psihometrijskih modela.

Trenutno jedina metaanaliza koja se ekskluzivno fokusirala na primenu tACS u modulaciji radne memorije na zdravim ispitanicima (Nissim et al., 2023) analizirala je 10 studija (6 onlajn i 4 oflajn studije), koje su varirale u tipu stimulacije (standardna tACS nasuprot HD-tACS), frekvenciji stimulacije (alfa, teta i gama opsezi), montaži elektroda (parijetalna, frontalna, frontoparijetalna, frontotemporalna) i tipovima zadataka radne memorije (verbalni, spacijalni, pamćenje objekata). Rezultati ove metaanalitičke studije su pokazali da tACS, u poređenju sa lažnom stimulacijom, nezavisno od frekvencijskog opsega i faze, kao i tipa protokola (onlajn nasuprot oflajn) ostvaruje značajan efekat na tačnost u zadacima radne memorije, uz usporavanje vremena reakcije. Pri tome zabeleženo je da su efekti najizraženiji za parijetalnu montažu, dok su efekti manjih magnituda zabeleženi u slučaju

frontalne, frontoparijetalne i konačno frontotemporalne montaže (Nissim et al., 2023).

Metaanalitička studija Grovera i saradnika iz 2023. godine (Grover et al., 2023) trenutno predstavlja najobuhvatniju kvantitativnu sistematizaciju efekata tACS na kogniciju. Ova metaanaliza obuhvatila je 102 sham-kontrolisane studije na zdravim ispitanicima, kao i kliničkoj populaciji, i izdvojila 304 efekata tACS na širok raspon kognitivnih funkcija, uključujući i radnu memoriju, ali i druge kognitivne funkcije o kojima će biti reči u odeljku o kognitivnim sposobnostima. Metaanalizom su obuhvaćene studije sa različitim tipovima tACS (standardni tACS 80.3%, HD-tACS 19.7% studija), protokolima stimulacije (onlajn 42.4%, oflajn 57.6% studija), različitim frekvencijama (teta 40.5%, alfa 16.8%, delta 2.6%, gama 13.2% itd.) i intenzitetima stimulacije (0.5 do 4 mA peak-to-peak), montažama elektroda (za monolokusne stimulacije pretežno levi dorzolateralni prefrontalni korteks, za multilokusne pretežno frontalna bilateralna montaža), kao i raznovrsnim zadacima radne memorije (n-unazad zadaci, rasponi brojeva itd.), pri čemu su definisane dve klase ishodišnih mera - one bazirane na kognitivnom performansu (tačnost, skor i sl.) i one bazirane na vremenu reakcije. Kada je o radnoj memoriji reč, rezultati su pokazali da tACS ostvaruje značajne, male do umerene efekte na ovu funkciju, dok efekti tACS na vreme reakcije u ovim zadacima nisu zabeleženi (Grover et al., 2023). Takođe, pokazalo se da obrazac rezultata ostaje nepromenjen kada se iz analize isključe studije rađene na kliničkim uzorcima (Grover et al., 2023). Kao i u slučaju tDCS, i u ovoj studiji zabeleženi su snažniji efekti stimulacije na merama kognitivnog performansa u oflajn protokolu nego u onlajn protokolu. Dodatno, rezultati su pokazali da stimulacija u nižim frekvencijama ima snažnije efekte na mere radne memorije od stimulacije u višim frekvencijama. Ipak, pokazalo se da ovaj efekat nakon isključivanja studija sa kliničkim uzorcima ne opstaje, ali se održava na nivou snažnog trend nivoa značajnosti (Grover et al., 2023).

U celini, nalazi dosadašnjih istraživanja koja koriste tACS, kao uostalom i onih koja koriste standardne tDCS protokole, pokazuju da ove tehnike neinvazivne neuromodulacije imaju potencijal za efikasno moduliranje ažuriranja informacija u radnoj memoriji. Međutim, mnoštvo suprotstavljenih nalaza u literaturi ukazuje na potrebu za unapređenjem metodoloških aspekata studija, pre svega u pogledu optimizacije stimulacionih protokola, ali i adekvatnije procene bihejvioralnih efekata, u cilju rasvetljavanja punih potencijala tehnika transkranijalne električne stimulacije u modulaciji ove egzekutivne funkcije.

tDCS studije inhibicije

Egzekutivna funkcija inhibicije znatno je ređe ispitivana od radne memorije u kontekstu neinvazivne neuromodulacije korišćenjem neke od tES metoda. U skladu sa nalazima o neuralnim osnovama inhibicije, većina dosadašnjih tDCS studija uglavnom se fokusirala na anteriorne zone mozga, pre svega inferiorni frontalni korteks, dorzolateralni prefrontalni korteks, ali i pre-SMA. Tako, neki nalazi pokazuju da je anodna tDCS iznad levog dorzolateralnog prefrontalnog korteksa efikasna u poboljšanju inhibitorne kontrole (Karuza et al., 2016), međutim, u nizu drugih studija nisu zabeleženi efekti stimulacije ovog lokusa na egzekutivnu funkciju inhibicije (Baumert et al., 2020; Gbadeyan et al., 2016; Živanović, 2019). Takođe, studije anodne stimulacije desnog dorzolateralnog prefrontalnog korteksa uglavnom su rezultovale neznačajnim efektima na bihejvioralnim merama inhibicije (Gbadeyan et al., 2016; Stramaccia et al., 2015; Živanović, 2019; Zmigrod et al., 2016).

Sa druge strane, anodna stimulacija desnog inferiornog frontalnog girusa uglavnom se pokazala efikasnom u modulaciji inhibicije odgovaranja (Cai et al., 2016; Cunillera et al., 2014; Jacobson et al., 2011; Sandrini et al., 2020; Stramaccia et al., 2015). Ipak, neke studije takve efekte nisu uspele da zabeleže (Campanella et al., 2018; Dambacher et al., 2015; Sallard et al., 2018). Sa druge strane, studije koje su

koristile tDCS iznad pre-SMA u modulaciji inhibicije odgovaranja uglavnom su rezultovale značajnim efektima na bihevioralnim merama ove egzekutivne funkcije (Hsu et al., 2011; Yu et al., 2015).

Ranije pomenuta studija Imburgia i Ora (Imburgio & Orr, 2018) predstavlja jednu od prvih metaanaliza gde je ispitan efekat stimulacije dorzolateralnog prefrontalnog korteksa na egzekutivnu funkciju inhibicije (10 studija). Rezultati ove metaanalize, koja je uključila veoma raznorodne zadatke inhibicije, među kojima i mere koje se ne smatraju tradicionalnim indikatorima ove sposobnosti, pokazali su da tDCS iznad dorzolateralnog prefrontalnog korteksa nije uspešna u modulaciji inhibicije.

Nasuprot tome, u već pomenutoj metaanalizi De Boer i saradnika (De Boer et al., 2021) utvrđeno je da ekscitatorna stimulacija ostvaruje relativno mali ali značajan efekat na inhibiciju odgovaranja. Razlike u nalazima ove dve metaanalize se pre svega mogu pripisati drugačijim inkluzionim kriterijumima studija. Pre svega, ova metaanaliza je pored tDCS istraživanja obuhvatila i TMS studije modulacije egzekutivne funkcije inhibicije. Dodatno, za razliku od prethodne, u studiji De Boer i saradnika nisu uključeni samo efekti tDCS iznad dorzolateralnog prefrontalnog korteksa, već i drugih prefrontalnih regija poput inferiornog frontalnog girusa, kao i orbitofrontalnog korteksa. Takođe, De Boerova i saradnici su se fokusirali samo na tipične operacionalizacije egzekutivne funkcije inhibicije poput zadataka stop signal, kreni-stani, zatim Sajmonovog, Strupovog i Flanker zadatka. U skladu sa tim, rezultati studije De Boer i saradnika čine se relevantnijim budući da predstavljaju znatno „čistiji“ pregled efekata stimulacije na egzekutivnu funkciju inhibicije. Pored toga, ova studija omogućila je procenu efekata stimulacije na različite zadatke inhibicije. Tako se pokazalo da ekscitatorna, ali ne i inhibitorna stimulacija, ostvaruje mali ali značajan efekat na učinak u zadacima stop signal i kreni-stani, međutim, za zadatke kontrole interferencije, poput Flankera, Sajmonovog ili

Strupovog zadatka, nisu zabeleženi efekti stimulacije (De Boer et al., 2021).

U trenutno najobuhvatnijoj metaanalizi koja se ekskluzivno posvetila proceni efekata tDCS na inhibiciju odgovaranja uključeno je 45 sham-kontrolisanih eksperimenata sa ukupno 75 izdvojenih efekata (Schroeder et al., 2020). Ova metaanaliza obuhvatila je tDCS studije na zdravim ispitanicima, kao i one sprovedene na različitim kliničkim grupama. Autori su se fokusirali isključivo na tDCS efekte merene tipičnim operacionalizacijama inhibicije odgovaranja - zadacima stop signal i kreni-stani. U pogledu regija stimulacije studija je obuhvatila istraživanja koja su ciljano stimulisala inferiorni frontalni girus, levi i desni dorzolateralni prefrontalni korteks, pre-SMA, ali i druge frontalne regije (poput orbitofrontalnog korteksa), kao i posteriorne regije (poput npr. desnog posteriornog parijetalnog i okcipitalnog korteksa). Rezultati su pokazali da nezavisno od lokusa i parametara stimulacije, kao i korišćenog zadatka, tDCS ostvaruje mali ali značajan efekat na inhibiciju odgovaranja (Schroeder et al., 2020). Ipak, pronađeno je da tDCS ostvaruje značajne efekte samo na inhibiciju odgovaranja merenu stop signal zadatkom, ali ne i zadatkom kreni-stani. U skladu sa nalazima o neuralnim osnovama inhibicije odgovaranja, pokazalo se da stimulacija desnog inferiornog frontalnog girusa, kao i pre-SMA, ostvaruju najsnažniji efekat na inhibiciju odgovaranja (Schroeder et al., 2020). Takođe, značajni efekti tDCS na inhibiciju odgovaranja zabeleženi su u slučaju levog, ali ne i desnog dorzolateralnog prefrontalnog korteksa, dok za druge obuhvaćene lokuse stimulacije nisu zabeleženi značajni efekti. U skladu sa nalazima da katodna stimulacija u slučaju kognitivnih funkcija ne ostvaruje efekte specifične za polaritet stimulacije, dobijeno je da polaritet elektrode ne moderira efekte tDCS. U studiji su zabeleženi moderatorski efekti pozicioniranja povratne elektrode, međutim, za razliku od ranije metaanalize (Imburgio & Orr, 2018), ovde se pokazalo da ekstrakranijalno pozicioniranje povratne elektrode ne dovodi do značajnih efekata tDCS na inhibiciju odgovaranja. Sa druge strane,

pokazalo se da se rezultati ne razlikuju u zavisnosti od grupe ispitanika, odnosno toga da li je u pitanju zdrava ili klinička populacija (Schroeder et al., 2020).

Studije koje su za cilj imale modulaciju inhibicije korišćenjem tDCS iznad drugih frontalnih regija još uvek su malobrojne. U jednoj takvoj studiji HD-tDCS je primenjena iznad dorzalnog anteriornog cingulatnog korteksa (To et al., 2018), pri čemu se pokazalo da anodna stimulacija ove regije dovodi do facilitacije učinka u Strupovim zadacima. Takođe, iako vrlo retke, pojedinačne studije pokazuju da tDCS može biti efikasna u modulaciji kontrole interferencije nakon stimulacije levog, kao i desnog orbitofrontalnog korteksa (Ouellet et al., 2015).

Slično kao kod radne memorije, parijetalne regije mozga daleko su manje ispitivane u kontekstu neinvazivne neuromodulacije inhibicije primenom tES, uprkos konvergirajućim nalazima o njihovom značaju za ovu egzekutivnu funkciju (Collette et al., 2006; Niendam et al., 2012; Wager et al., 2005). U jednoj od veoma retkih tDCS studija posvećenih učešću posteriornih parijetalnih regija u egzekutivnoj funkciji inhibicije ispitanicima smo zadali verbalnu i spacijalnu verziju Strupovog zadatka interferencije nakon dvadesetominutne anodne stimulacije levog (P3) ili desnog (P4) posteriornog parijetalnog korteksa (1.8 mA, referentna elektroda na kontralateralnom obrazu) (Živanović, 2019). Rezultati su pokazali da, u poređenju sa lažnom stimulacijom, tDCS iznad levog posteriornog parijetalnog korteksa očekivano ne modulira inhibiciju u spacijalnom modalitetu, međutim, efekti nisu zabeleženi ni u verbalnom modalitetu. Ipak, pokazalo se da stimulacija desnog posteriornog parijetalnog korteksa povećava efikasnost suzbijanja spacijalne interferencije, dok očekivano ne ostvaruje efekte na inhibiciju verbalnih informacija (Živanović, 2019).

U celini, čini se da kao i u slučaju radne memorije, dosadašnja empirijska građa obiluje nekonzistentnim nalazima, te da će u budućnosti biti neophodno sprovoditi eksperimente u kojima

se sistematski variraju parametri stimulacije, a pre svega lokus stimulacije, i prate efekti na različitim merama inhibicije.

tACS studije inhibicije

Studije koje proveravaju efekte tACS na egzekutivnu funkciju inhibicije u celini su tek u povoju. Naime, svega u nekoliko eksperimenata ispitivani su efekti tACS na standardne mere inhibicije kod zdravih ispitanika. U jednoj od prvih sham-kontrolisanih studija primene tACS u modulaciji inhibicije na zdravim ispitanicima (Fusco et al., 2018) ispitani su efekti pet različitih tACS frekvencija (delta, teta, alfa, beta, gama) iznad medijalnog prefrontalnog korteksa (elektrode iznad FCz i Pz) na učinak tokom izvođenja Flanker zadatka. Rezultati su pokazali da nijedna od stimulacija ne ostvaruje efekat na standardne mere inhibicije izvedene iz ovog zadatka.

Efekti teta HD-tACS na egzekutivnu funkciju inhibicije kroz indirektnu modulaciju aktivnosti anteriornog cingulatnog korteksa proveravani su tokom stimulacije levog dorzolateralnog prefrontalnog korteksa (Lehr et al., 2019) i nakon personalizovane i nepersonalizovane stimulacije medijalnog prefrontalnog korteksa u oflajn protokolu (Klírová et al., 2021). Ipak, obe studije rezultovale su odsustvom efekata teta HD-tACS na standardne mere inhibicije izvedene iz korišćenih zadataka.

Navedeni negativni nalazi pojedinačnih studija mogu biti naznaka da su dometi tACS u modulaciji inhibitorne kontrole ograničeni. Ipak, vrlo limitiran broj dosadašnjih studija onemogućava evaluaciju efikasnosti ove metode u modulaciji inhibicije, te ukazuje na potrebu za sistematskim variranjem različitih parametara tACS, kao i praćenjem efekata stimulacije na većem broju kognitivnih ishodišnih mera. Naime, imajući u vidu širok spektar parametara koji se mogu varirati u slučaju tACS, kao i raznorodnost egzekutive funkcije inhibicije i njenih operacionalizacija, čini se da jedino akumulacija empirijskih nalaza koji sistematski variraju različite parametre može pružiti

uvide u potencijal ovog tipa stimulacije u modulaciji inhibitornih procesa.

tDCS i tACS studije premeštanja

Premeštanje svakako predstavlja najmanje istraživanu egzekutivnu funkciju u kontekstu neinvazivne neuromodulacije korišćenjem neke od tES tehnika. Kao i u slučaju drugih egzekutivnih funkcija, dosadašnje tDCS studije uglavnom su se fokusirale na anteriorne oblasti mozga, specifično dorzolateralni prefrontalni korteks. Ipak većina ovih studija pokazala je da anodna tDCS iznad levog dorzolateralnog prefrontalnog korteksa nije efikasna u modulaciji premeštanja u poređenju sa kontrolnim protokolom (Dumont et al., 2018; Leite et al., 2011; Živanović, 2019). Slično tome, u prethodnim tDCS studijama efekti anodne stimulacije na egzekutivnu funkciju premeštanja nisu zabeleženi ni u slučaju stimulacije desnog dorzolateralnog prefrontalnog korteksa (Živanović, 2019), kao ni leve (Strobach et al., 2016) ni desne inferiorne frontalne juncije (Pregn et al., 2021). U jednoj studiji (Leite et al., 2013) koja je koristila krosnhemisfernu stimulaciju dorzolateralnog prefrontalnog korteksa zabeleženi su nekonkluzivni nalazi. Naime, u situaciji anodne stimulacije levog prefrontalnog korteksa (katoda iznad desnog dorzolateralnog prefrontalnog korteksa) zabeleženo je povećanje „troška“ premeštanja u tipičnom zadatku ove egzekutivne funkcije (tipičan zadatak broj-slovo), uz istovremeno smanjenje „troška“ premeštanja u manje zahtevnoj varijanti istog zadatka (imenovanje brojeva i slova). Sa druge strane, u slučaju anodne stimulacije desnog prefrontalnog korteksa (katoda iznad levog dorzolateralnog prefrontalnog korteksa) bihevioralni efekti na meru „troška“ premeštanja nisu zabeleženi (Leite et al., 2013).

U dve dosadašnje metaanalize sprovedene na veoma ograničenom broju publikacija, a koje su sistematski ispitivale efekte prefrontalne tDCS na egzekutivnu funkciju premeštanja pokazano je da stimulacija ostvaruje nulte bihevioralne efekte

na ovu egzekutivnu funkciju (De Boer et al., 2021; Imburgio & Orr, 2018).

Kao i u slučaju prethodne dve egzekutivne funkcije, većina tDCS studija uglavnom zanemaruje posteriorne zone mozga, a pre svega parijetalne regije, uprkos nalazima o njihovom značaju za egzekutivnu funkciju premeštanja (Collette et al., 2006; Niendam et al., 2012; Sohn et al., 2000; Wager et al., 2004). Ipak, dosadašnji nalazi sugerišu da i stimulacija parijetalnih regija može imati ograničen potencijal u modulaciji bihevioralnog učinka na merama premeštanja. Tako smo u jednoj od naših studija pokazali da nakon dvadesetominutne anodne stimulacije (intenziteta 1.8 mA, povratna elektroda na kontralateralnom obrazu) levog, odnosno desnog posteriornog parijetalnog korteksa ne dolazi do smanjenja „troška“ premeštanja u verbalnoj niti u neverbalnoj varijanti zadatka ove egzekutivne funkcije (Živanović, 2019).

Za razliku od tDCS, efekti oscilirajućih protokola u dosadašnjoj literaturi gotovo da nisu istraživani, te u ovom trenutku nije moguće dati na empiriji zasnovan sud o njihovoj efikasnosti u moduliranju egzekutivne funkcije premeštanja.

U celini, dosadašnji nalazi upućuju na to da su dometi modulacije egzekutivne funkcije premeštanja korišćenjem tDCS prilično ograničeni, a razlozi za odsustvo efekata nisu sasvim jasni. Naime, egzekutivna funkcija premeštanja na psihometrijskom nivou deli određeni deo varijanse sa drugim egzekutivnim funkcijama, a na neuralnom planu postoji značajno preklapanje u pogledu struktura koje u njoj učestvuju. Ipak, treba imati u vidu da, kao i u slučaju drugih egzekutivnih funkcija, i ovde studije značajno variraju u pogledu brojnih parametara simulacije, kao i korišćenih ishodišnih mera, što značajno otežava sistematizaciju inače malobrojnih nalaza. Sa druge strane, budući da je efikasnost oscilatornih protokola u modulaciji egzekutivne funkcije premeštanja i dalje nepoznanica, ne može se isključiti mogućnost da buduće studije pokažu da oscilatorna stimulacija ostvaruje

supstantivnije efekte na premeštanje od tDCS. Ipak, kako tACS i druge oscilatorne tehnike pružaju još više mogućnosti za variranje parametara stimulacije, te pored različitih pozicioniranja elektroda i intenziteta stimulacije omogućavaju i stimulaciju u različitim frekvencijskim opsezima, malo je verovatno da će u bližoj budućnosti doći do konvergencije nalaza o efikasnosti ove tehnike u modulaciji egzekutivne funkcije premeštanja.

Pamćenje

Pamćenje predstavlja jednu od osnovnih kognitivnih sposobnosti neophodnu za svakodnevno funkcionisanje. Pod pojmom pamćenje podrazumevaju se različiti sistemi i procesi za pohranjivanje, čuvanje i izvlačenje informacija, a na koje se oslanjamo pri mišljenju, rasuđivanju, planiranju i donošenju odluka. Upravo pitanje koji su to memorijski sistemi predstavljalo je centralnu debatu o ovoj oblasti još od najranijih dana. Naime, još u najranijim filozofskim i psihološkim tekstovima sreće se ideja da pamćenje nije unitarni kognitivni sistem, već da se sastoji iz većeg broja distinktnih sistema (Squire, 2004). Ovaj pristup poznat je u literaturi kao *teorija višestrukih memorijskih sistema* (engl. *Multiple memory system theory, MMS theory*), koja pretpostavlja da fenomenološki različiti tipovi pamćenja predstavljaju rezultat rada različitih memorijskih modula/sistema, svakog sa svojim distinktnim karakteristikama i načinom procesiranja (Ferbinteanu, 2019).

Tokom prethodnih pedesetak godina predložen je veći broj teorija o sistemima i procesima pamćenja baziranih na eksperimentalnim nalazima u kognitivnoj psihologiji [vidi (Atkinson & Shiffrin, 1968; Baddeley, 1992; Ferbinteanu, 2019; Tulving, 1985)]. U ovim modelima tipovi, odnosno vrste pamćenja bili su klasifikovani spram trajanja (senzorno, kratkoročno, dugoročno), modaliteta (ehočko, ikoničko, motorno, haptičko), nivoa svesnosti (implicitno, eksplicitno), tipa znanja koje se usvaja (deklarativno, proceduralno) ili sadržaja koji se pamti (semantički, epizodički, autobiografski).

Ipak, nijedan od ovih modela nije uspeo da na adekvatan način objasni sve empirijske rezultate, a posebno ne one koji u obzir pored kognitivno-bihejvioralnih uzimaju i neurobiološke nalaze. Uprkos tome, ideja da postoje višestruki memorijski sistemi danas je relativno opšte prihvaćena (Eichenbaum & Cohen, 2004; Schacter & Tulving, 1994; Tulving, 1985), samo još nije do kraja jasno koji su to sistemi [vidi za detaljniji pregled ove teme (Cabeza & Moscovitch, 2013; Ferbinteanu, 2019; Squire, 2004)].

Alternativno stanovište koje primarno polazi iz perspektive kognitivnih funkcija jeste da postoji memorijska neuralna mreža koja služi za pohranjivanje naših iskustava i na koju se oslanjamo u različitim situacijama (Ferbinteanu, 2019; Whittlesea & Price, 2001). Drugim rečima, ova perspektiva ne bavi se memorijskim sistemima i njihovim međusobnim ustrojstvom, već u prvi plan stavlja ideju da unutar memorijskog sistema operiše veći broj procesa, kao i da postoji veći broj načina/puteva kojima se dolazi do pohranjenog sadržaja. Tako bismo, u skladu sa ovim stanovištem, kod svakog od prethodno navedenih tipova pamćenja (kratkoročno, dugoročno, epizodičko, implicitno itd.) mogli govoriti o postojanju četiri odvojena a ipak usko povezana procesa: enkodovanje (engl. *encoding*), odnosno proces pohranjivanja informacija; retencija (engl. *retention*), odnosno zadržavanje materijala u memorijskom skladištu; konsolidacija (engl. *consolidation*), odnosno proces u kom novi memorijski tragovi bivaju dublje i trajnije pohranjeni; i izvlačenje (engl. *retrieval*), odnosno pozivanje informacija iz memorijskog skladišta. Naravno, uz procese koji opisuju kako nastaju nova sećanja, za opis i razumevanje pamćenja relevantni su procesi zaboravljanja (engl. *forgetting*), odnosno iščezavanja memorijskih tragova, kao i procesi osmišljavanja i reaktivacije memorijskih jedinica (engl. *memory reactivation*).

Jedan od centralnih procesa odgovornih za enkodovanje i stvaranje kompleksnih memorijskih tragova naziva se uvezivanje (engl. *binding*). Uvezivanje se odnosi na proces

integracije većeg broja elemenata u jedinstvenu celinu koja onda biva pohranjena kao memorijski trag (Staresina & Davachi, 2006). Ovaj proces aktivira se kad je potrebno ujediniti veći broj informacija zarad njihove manipulacije, npr. u radnoj memoriji (engl. *working memory*) ili naknadnog prisećanja, npr. u memoriji izvora (engl. *source memory*). Krovni naziv za pamćenje koje primarno počiva na uvezivanju, nezavisno od njegovog trajanja, modaliteta ili domena, jeste *asocijativno pamćenje* (engl. *associative memory*).

U kontekstu transkranijalne električne stimulacije najviše pažnje posvećeno je upravo izučavanju asocijativne i radne memorije. Kako je o radnoj memoriji već bilo reči u poglavlju o egzekutivnim funkcijama, u ovom poglavlju pažnja će primarno biti usmerena na asocijativno pamćenje.

Asocijativno pamćenje

Asocijativno pamćenje definiše se kao sposobnost međusobnog uvezivanja prethodno nepovezanih delova iskustva i informacija, te njihovog pohranjivanja kao jedinstvene celine (Gold et al., 2006; Konkel & Cohen, 2009). Tako, u osnovi asocijativnog pamćenja stoji proces uvezivanja, koji ga čini različitim od pamćenja izolovanih informacija (engl. *item memory*), a koji omogućava kreiranje asocijativnih veza između informacija, kao i između informacija i konteksta. Zbog toga se asocijativno pamćenje naziva još i relaciono pamćenje (engl. *relational memory*), odnosno pamćenje relacija/veza/odnosa između pojedinačnih informacija (Konkel & Cohen, 2009). Jasno je da asocijativno pamćenje, na ovaj način definisano, obuhvata procese i mehanizme koji stoje u osnovi sticanja novih znanja i veština, te formiranja deklarativnih, epizodičkih, kao i autobiografskih sećanja (Bjekić et al., 2023; Davachi, 2006). Kada govorimo o dugoročnom pamćenju, brojni autori naglašavaju upravo njegovu relacionu prirodu, ističući da dugoročna sećanja, bilo epizodička bilo semantička, nastaju

formiranjem asocijacija između prvobitno nepovezanih elemenata (Cowell et al., 2019).

Tako, o asocijativnom pamćenju možemo govoriti svaki put kada upoznamo novu osobu pa treba da zapamtimo njeno ime - tada asociiramo vizuelnu informaciju o fizičkom izgledu sa verbalnom informacijom o imenu osobe; ili kada je potrebno da se setimo gde smo nešto ostavili u stanu - tada pretražujemo informacije o vezi između nekog objekta (npr. ključevi) i drugih objekata (npr. torba/sto/džep od jakne) ili prostornih (gde inače ostavljam ključeve) i temporalnih tragova (kada sam ih poslednji put video/videla).

Pored nesumnjivog značaja za svakodnevno funkcionisanje, asocijativno pamćenje značajno opada sa starenjem (Old & Naveh-Benjamin, 2008), te je smanjena sposobnost ovog tipa pamćenja jedan od prvih indikatora različitih neuropatoloških stanja i jedan od najistaknutijih simptoma različitih tipova demencija (Chen & Chang, 2016; Kormas et al., 2020). Zbog toga asocijativno pamćenje predstavlja predmet interesovanja kako istraživača orijentisanih ka razumevanju neurofizioloških osnova kognitivnih procesa, tako i klinički orijentisanih istraživača.

Procena asocijativnog pamćenja

Za procenu asocijativnog pamćenja najčešće se koriste zadaci učenja odnosno asociiranja parova (engl. *paired associates*). Ovi zadaci po pravilu se sastoje iz dve celine - prve, u kojoj se uče nove asocijacije (faza enkodovanja ili faza učenja) i druge, u kojoj se testira uspešnost upamćivanja (faza izvlačenja). Iako su u pitanju zadaci relativno jednostavnog formata, oni omogućavaju testiranje pamćenja različitih sadržaja, kao i evaluaciju različitih memorijskih procesa.

Zadatak *lice-reč* (engl. *face-word task*) jedna je od najčešće korišćenih paradigmi, pre svega zbog pojavnosti i ekološke validnosti, te je predložen i kao dijagnostički test za ranu

detekciju problema u domenu pamćenja tipičnih kod pacijenata sa blagim kognitivnim poremećajem (engl. *mild cognitive impairment, MCI*) i u ranim fazama demencije (Rubiño & Andrés, 2018).

U zadatku lice-reč ispitanicima se sukcesivno prezentuju parovi lica i reči, a njihov zadatak je da zapamte što više parova. Pored broja parova (najčešće između 20 i 40), na težinu zadatka i procese koji će biti angažovani utiču i karakteristike stimulusa. Tako set stimulusa lica²⁹ može biti homogen ili heterogen u pogledu uzrasta, pola, rase i drugih pojavnih karakteristika. Takođe, osobe čija lica se prikazuju mogu biti manje ili više distinktivna i estetski privlačna, a u zavisnosti od cilja istraživanja mogu se prikazivati ispitanicima poznate ili nepoznate ličnosti. Ukoliko se želi istraživati interakcija između afektivnih i memorijskih procesa, lica mogu biti sa neutralnim ili afektivnim izrazom (takozvane „hot“ i „cold“ varijante zadataka). Konačno, može se varirati bogatstvo informacija ili vršiti njihova redukcija prikazivanjem monohromatskih stimulusa, isključivanjem delova slike sa odećom itd. Očekivano, težina zadatka biće najveća ukoliko se koristi homogeni skup nepoznatih lica

²⁹ U otvorenom pristupu postoji veći broj baza lica koja se koriste kao stimulusi u zadacima - među njima su Čikago baza (The Chicago Face Database), koja sadrži standardizovane fotografije muških i ženskih lica, različitih etniciteta i uzrasta, sa rejtinzima privlačnosti i drugih atributa; sličan sadržaj imaju Londonska baza (Face Research Lab London Set), Oslo baza (Oslo Face Database) i Turska baza (The Bogazici Face Database); Max Plank baza (The Max Planck FACES Database) takođe sadrži standardizovane fotografije muškaraca i žena različitih uzrasta, pri čemu za svaki model postoji šest emocionalnih izraza (neutralni, tuga, gađanje, strah, bes i sreća); sličan sadržaj koji uključuje različite emocionalne izraze imaju Radbund baza (Radboud Faces Database), NimStim baza, Baza emocionalnih izraza (RADIATE Emotional Face Stimulus Set) i Karolinska baza (Karolinska Directed Emotional Faces). Takođe, postoje velike baze sa manje standardizovanim (naturalističkim) stimulusima, kao što je Američka baza lica (10k US Adult Faces Database), kao i one koje su konstruisane za specifična istraživačka pitanja, npr. Američka multirasna baza (American Multiracial Face Database), Bazelska baza (Basel Face Database) ili kompjuterski generisana lica.

prosečne estetske privlačnosti sa neutralnim izrazom u monohromatskom formatu bez dodatnih znakova za pamćenje kao što su odeća, nakit, šminka i sl.

Kada su reči u pitanju, i tu postoji veći broj mogućnosti. Često se kao stimulusi koriste imenice koje označavaju konkretne ili apstraktne pojmove. Kao i kod lica, skup verbalnih stimulusa može biti homogen ili heterogen u pogledu dužine reči, apstraktnosti, frekvencije itd. Pri odabiru verbalnih stimulusa važno je voditi računa o svim njihovim karakteristikama koje bi mogle da utiču na njihovo pamćenje. Na primer, u seriji studija Korteza i saradnici (Cortese et al., 2010, 2015; Cortese & Schock, 2013) pokazali su na koji način frekvencija, dužina, konkretnost/apstraktnost, uzrast usvajanja, ortografska i fonološka sličnost utiču na uspešnost pamćenja i prepoznavanja. Kako bi povećali ekološku validnost, neki istraživači se opredeljuju za korišćenje ličnih imena, alata ili zanimanja kao verbalnih stimulusa koje je potrebno asociirati za lica. Tako, na primer, u istraživanju Henkea i saradnika (Henke et al., 2003) korišćen je zadatak asociiranih parova lica i profesija, dok je zadatak prepoznavanja parova lica i ličnih imena korišćen u većem broju studija sa starijim ispitanicima (Bender et al., 2017; Biss et al., 2018; Naveh-Benjamin et al., 2004; Peterson et al., 2017).

Kognitivni procesi koji se angažuju da podrže „upamćivanje“, osim od karakteristika stimulusa zavisice i od instrukcije koja se daje ispitaniku, a koja može biti neutralna (npr. *Vaš zadatak je da zapamtite prikazane parove*) ili usmerena na neke memorijske strategije (npr. *Pokušajte da zamislite osobu kako koristi predmet koji označava reč*). Takođe, od dužine ekspozicije i interstimulusnog intervala zavisice mogućnost ispitanika da koriste različite memorijske strategije ili preslišavanje između stimulusa, ali i to koji memorijski sistemi/procesi se angažuju pri izvedbi zadataka.

Ovaj tip zadatka pogodan je za merenje različitih vidova izvlačenja, koje nije ograničeno samo na asocijativno

pamćenje. Naime, u fazi izvlačenja moguće je testirati pamćenje pojedinačnih jedinica (engl. *item memory*) kao preduslova za pamćenje asociiranih parova. U tom slučaju u fazi izvlačenja će ispitaniku prvo biti prikazan jedan stimulus (npr. lice), sa instrukcijom da prepozna da li je dati stimulus bio prikazan u fazi enkodovanja ili ne (Bjekić, Čolić, et al., 2019). Na ovaj način moguće je prvo testirati pamćenje celog seta izolovanih stimulusa ili nakon svakog stimulusa koji ispitanik prepozna kao poznat, testirati asocijativno pamćenje, tj. upamćenost veze sa drugim stimulusom iz para.

Kada su u pitanju mere asocijativnog pamćenja, najčešće se u fazi izvlačenja koriste paradigme za asocijativno prepoznavanje (engl. *associative recognition*) i navođeno prisećanje (engl. *cued recall*) (Furstenberg et al., 1987). U zadatku asocijativnog prepoznavanja, ispitaniku se sukcesivno prezentuju parovi stimulusa, sa instrukcijom da prepozna one parove koji su bili prikazani u fazi enkodovanja. Pored „starih parova“ u skupu se po pravilu nalazi i podjednak broj pogrešno sparenih stimulusa (engl. *recombined*) - gde su oba stimulusa (tj. lice i reč) bila prikazana u fazi učenja, ali ne u datoj kombinaciji. Uspešnost diskriminacije između pravilno i nepravilno sparenih stimulusa predstavlja najčistiju meru pamćenja relacija, bez oslanjanja na efekte poznatosti (engl. *familiarity*), s obzirom da je svaki od pojedinačnih stimulusa već bio prikazan (Yonelinas, 2002). Ukoliko je istraživačko pitanje takvo da su od interesa i mere zasnovane na različitim stepenima poznatosti, u skup distraktora moguće je uvesti i nove parove - tj. parove u kojima nijedan od stimulusa nije bio prikazan u fazi enkodovanja, ili polunove parove - tj. parove kod kojih je jedan stimulus iz para bio prikazan u fazi enkodovanja (npr. lice), dok je drugi stimulus nov. Ponovo, u zavisnosti od konkretnog istraživačkog pitanja, novi stimulusi/parovi mogu biti manje ili više semantički/vizuelno povezani sa stimulusima/parovima prikazanim u fazi učenja. Odnos broja parova-meta (tj. parova prikazanih u fazi učenja) i različitih tipova distraktora može ali ne mora biti jednak. Ova odluka zavisice pre svega od

potrebne težine testa, te potrebe za dobrom diskriminativnosti različitih mera koje su od interesa za istraživačko pitanje.

Iz paradigme asocijativnog prepoznavanja po pravilu se mogu izračunati različite mere uspešnosti, u terminima *teorije detekcije signala*³⁰ (engl. *signal detection theory*) – korektno identifikovan signal (engl. *hit*), zatim korektno identifikovan šum (engl. *correct reject*), kao i pogrešno identifikovan šum kao signal (engl. *false alarm*), odnosno pogrešno identifikovan signal kao šum (engl. *miss*). Takođe, moguće je izračunavanje mera uspešnosti korigovanih za stil odgovaranja i slučajnog pogađanja kao što su *d*-prim (engl. *d-prime, d'*). Pored mera uspešnosti prepoznavanja, često se beleže i dodatne mere koje mogu pomoći u razumevanju kognitivnih procesa tokom izvedbe zadatka kao što su vreme prepoznavanja (engl. *recognition time*), operacionalizovano kao vreme proteklo od prikazivanja para do davanja odgovora. Iako se očekuje da oni memorijski tragovi koji su bolje/dublje pohranjeni budu lakše dostupni za prepoznavanje, te da je vreme potrebno da se da odgovor kraće kod bolje upamćenog materijala, važno je imati na umu da mera brzine davanja odgovora nije direktna mera pamćenja, već može odslikavati individualne razlike u kognitivnom stilu i načinu rešavanja testova/zadataka.

Druga paradigma za merenje asocijativnog pamćenja je navođeno prisećanje (engl. *cued recall*), u kojoj se ispitanicima u sukcesivnim izlaganjima prikazuju jedan stimulus iz para (npr. lice), a njihov zadatak je da se sete drugog člana para (npr. da

³⁰ Na ovom mestu važno je napomenuti da teorija detekcije signala veoma dobro opisuje fenomene perceptivne detekcije i diskriminacije, kao i donošenje odluka u situacijama gde signal ima značajno manju učestalost nego šum, ali da treba biti obazriv pri tumačenju uspešnosti asocijativnog prepoznavanja u terminima verovatnoće slučajnog pogađanja, jer postoje podaci o tome da neki ispitanici na memorijskim testovima dosledno ostvaruju postignuće ispod nivoa slučajnog pogađanja. Ovakve situacije ukazuju na to da je kod nekih ispitanika pre u pitanju pogrešno uvezivanje i upamćivanje ili konfundacija pri izvlačenju nego slučajno pogađanje ili nemarno rešavanje testa.

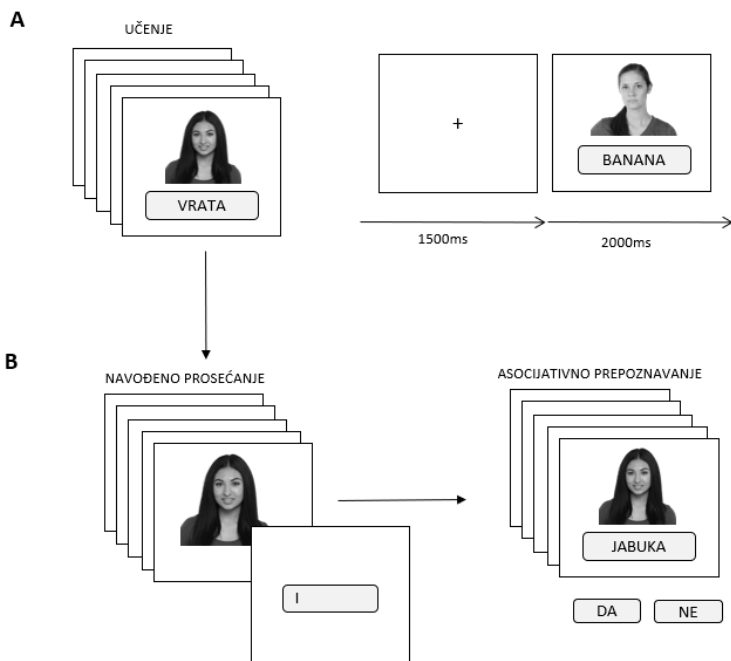
upišu ili izgovore reč koja je bila prikazana sa datim licem). U ovoj paradigmi izvlačenja stimulus koji se koristi za navođeno prisećanje naziva se znak za navođenje (engl. *cue*), dok se drugi stimulus iz para naziva meta (engl. *target*).

Kao i kod asocijativnog prepoznavanja, i u ovom zadatku postoje varijacije, te je moguće za svako lice prvo pitati da li je bilo prethodno prikazano u fazi učenja (engl. *item memory*), te tražiti izvlačenje samo za stimulse koje ispitanik identifikuje kao poznate ili pak i za određen broj onih koje identifikuje kao nove kako bi se ispitivali efekti lažnog prisećanja. U svojoj osnovnoj formi paradigma navođenog prisećanja pretpostavlja da je pamćenje pojedinačnih elemenata preduslov za pamćenje asocijacija i da će prezentacija jednog člana para facilitirati prisećanje drugog ukoliko je među njima uspešno formirana asocijativna veza.

Kao što se može primetiti, ovaj tip zadataka nešto je zahtevniji od asocijativnog prepoznavanja, jer ispitanik mora da se samostalno seti drugog člana para. Takođe, ova paradigma je oslobođena potencijalno konfundirajućih efekata slučajnog pogađanja i greške merenja koja potiče od karakteristika distraktora. Ipak, primena paradigme navođenog prisećanja ograničena je na materijal koji je moguće relativno lako i brzo reprodukovati – to će u najvećem broju slučajeva biti reči/pojmovi ili u izuzetnim slučajevima brojevi ili jednostavni oblici/simboli. Tako je ova paradigma često korišćena u zadatku lice-reč, gde je lice prezentovano kao stimulus za navođenje, dok je reč meta za izvlačenje. Sa druge strane, navođeno prisećanje nije moguće primeniti u zadacima u kojima se koriste kompleksni vizuelni stimulusi, npr. parovi lica, parovi lice-pejzaž, parovi apstraktnih slika itd.

Kako paradigma navođenog prisećanja daje samo meru uspešnosti izvlačenja, najčešće definisanu kao prost broj ili procenat reči-meta kojih se ispitanik tačno setio, u istom zadatku moguće je kombinovati paradigme asocijativnog prepoznavanja i navođenog prisećanja kako bi se dobila

obuhvatna slika o asocijativnom pamćenju. Na Slici 35 dat je šematski prikaz zadatka lice-reč koji nakon faze učenja ima fazu izvlačenja koja se sastoji iz navođenog prisećanja i asocijativnog prepoznavanja.



Slika 35. Zadatak *lice-reč*, adaptirano iz protokola jednog našeg eksperimenta (Bjekić, Živanović, et al., 2022). (A) Faza enkodovanja u kojoj se ispitanicima sukcesivno prikazuje 30 parova lica i reči, svaki par sa ekspozicijom od 2000 ms i interstimulusnim intervalom od 1500 ms; (B) Faza izvlačenja koja se sastoji iz dva bloka. Prvi blok predstavlja navođeno prisećanje, u kom se ispitanicima sukcesivno prikazuje 30 lica iz faze enkodovanja, a njihov zadatak je da za svako lice upišu reč koja je bila prikazana sa datim licem u fazi enkodovanja. Drugi blok predstavlja asocijativno prepoznavanje, u kom se 30 parova iz faze enkodovanja prikazuju izmešani sa 30 parova nastalih rekombinovanjem prikazanih lica i reči u nove parove. Dakle, u bloku asocijativnog prepoznavanja sukcesivno se prikazuje ukupno 60 stimulusa, a zadatak ispitanika je da za svaki od njih odgovori da li je bio prikazan u fazi učenja ili ne.

Pri kombinovanju različitih paradigmi izvlačenja neophodno je voditi računa o različitim fenomenima koji se javljaju u zadacima pamćenja, kao što su interferencija (Bouton, 1993), efekat pozicije u nizu (Murdock, 1962) i sl. Takođe, kako bi se izbegao efekat pada moguće je u fazi enkodovanja prikazati svaki par više puta da bi višestruko izlaganje dovelo do boljeg upamćivanja. Nadalje, moguće je uvesti višestruka merenja i na nivou izvlačenja, te tako ponoviti blok prepoznavanja ili prisećanja. Na primer, u jednom našem eksperimentu (Bjekić, Živanović, et al., 2022) zadatak lice-reč sastojao se iz: (1) faze enkodovanja, (2) bloka navođenog prisećanja, (3) bloka asocijativnog prepoznavanja, zatim ponovo (4) faze enkodovanja koja je bila po svim karakteristikama identična prvoj fazi enkodovanja, i konačno (5) ponovnog bloka navođenog prisećanja. Ponavljanje blokova učenja i prisećanja osim što daje pouzdaniju meru asocijativnog pamćenja i minimizuje efekte pažnje i drugih srodnih kognitivnih procesa, omogućava i izračunavanje mera koje se odnose na tempo učenja, a te mere takođe mogu biti od značaja u studijama koje ispituju efekte neinvazivne neuromodulacije [vidi (Bjekić, Čolić, et al., 2019)].

U zavisnosti od istraživačkog pitanja faza izvlačenja može slediti neposredno nakon faze učenja ili biti vremenski odvojena fazom konsolidacije, koja može trajati od nekoliko minuta do nekoliko sati. U ovoj fazi, ispitanik može biti bez aktivnosti (tj. nestrukturirana ili naturalistička konsolidacija), ili dremati/spavati, ili pak obavljati neke zadatke koji po svojoj prirodi mogu biti oni koji interferišu ili oni za koje se očekuje da ne interferišu sa materijalom koji se pamti. Izbor aktivnosti tokom konsolidacije ponovo je istraživačka odluka koja zavisi od konkretnog pitanja koje se želi adresirati studijom. Konačno, ukoliko je predmet istraživanja proces zaboravljanja, moguće je ponoviti fazu izvlačenja nekoliko puta u toku istog dana ili u periodu od nekoliko dana.

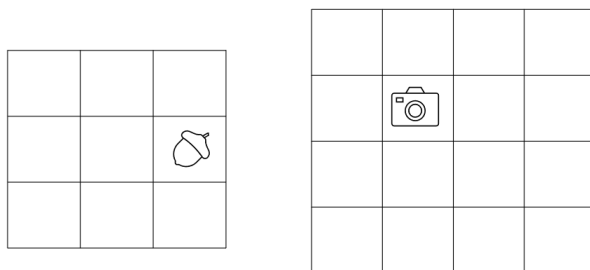
Većina ovih formalnih karakteristika koje smo prikazali za zadatak lice-reč važe i za asocijativne zadatke u kojima se koristi

drugačija vrsta stimulusa/materijala. Tako, umesto multimodalne procene asocijativnog pamćenja u zadatku lice-reč, mogu se koristiti samo verbalni stimulusi. Ovaj zadatak naziva se *zadatkom parova reči* i koristi se u istraživanjima asocijativnog pamćenja i semantičke memorije, a često se oslanja na psiholingvističke mere međusobne povezanosti reči/pojmova. Zadatak parova reči može se koristiti u formi prepoznavanja [npr. (Donaldson & Rugg, 1998)] ili navođenog prisećanja [npr. (Sheehan et al., 2018)], a mogu se učiti parovi međusobno nepovezanih ili semantički asociiranih reči [vidi npr. (Uttl, 2002)]. Takođe, ovaj zadatak primenjivan je u nekim specifičnim formama kao što su učenje parova reči na različitim jezicima [vidi npr. (Bellander et al., 2017)], učenje asocijacija između reči i pseudoreči [vidi npr. (Naveh-Benjamin et al., 2003)], ili parova reči i brojeva [vidi npr. (Salthouse, 1995)]. Konačno, ovaj tip zadatka nije ograničen na učenje parova. Tako su u jednom istraživanju neuralnih korelata semantičkog asocijativnog upamćivanja korišćeni tripleti, odnosno setovi od tri reči (Lepage et al., 2000). Svaki set sadržao je jednu reči koja označava kategoriju (npr. NAMEŠTAJ) i dve reči koje su mogle označavati predstavnike date kategorije (npr. KREKET) ili neke druge kategorije (npr. SUNCOKRET), a u zadatku navođenog prisećanja reč-kategorija korišćena je kao znak za izvlačenje semantički povezanih i nepovezanih pojmova.

Test asocijativnog pamćenja može biti i celokupno u neverbalnom domenu, te se tada kao stimulusi mogu koristiti parovi apstraktnih oblika i figura, zatim parovi naturalističkih scena kao što su, na primer, pejzaži ili kompleksni vizuelni stimulusi poput apstraktnih slika. Lica su takođe često korišćeni stimulus u neverbalnim zadacima asocijativnog pamćenja - na primer, u zadatku u kom se uče parovi lica [vidi npr. (Bastin & Van Der Linden, 2005)] ili parovi lice-kuća [vidi npr. (Stark et al., 2002)]. Ipak, najčešće se koriste stimulusi koji iako prezentovani u vizuelnom modalitetu, najverovatnije bivaju zapamćeni u verbalnom domenu. Tako, na primer, u jednom istraživanju korišćeni su parovi crteža svakodnevnih objekata koji se lako i brzo imenuju (Stark & Squire, 2001), a u istraživanju Krumove i

saradnika parovi slika voća i alata (Krumm et al., 2017). Korišćenje slikovnih stimulusa čak i kada bi isti mogli biti prezentovani kao reči ima svoje prednosti. Pre svega, slikovni materijal manje je osetljiv na kroslingvističke razlike među semantički ekvivalentnim rečima³¹, što omogućava sprovođenje direktnih replikacionih studija na uzorcima sa različitih govornih područja, uz minimalna prilagođavanja zadataka, kao i sprovođenje studija u multilingvalnim sredinama ili sa ispitanicima koji imaju jezičke teškoće.

Još jedan od relativno često korišćenih zadataka je *zadatak objekat-lokacija*. U jednoj varijanti ovog zadataka ispitanicima je na ekranu data mreža odnosno matrica sa poljima, na kojoj se različiti objekti sukcesivno prikazuju u poljima date matrice, a zadatak ispitanika je da zapamti koji objekat je bio prikazan na kojoj poziciji (Slika 36).

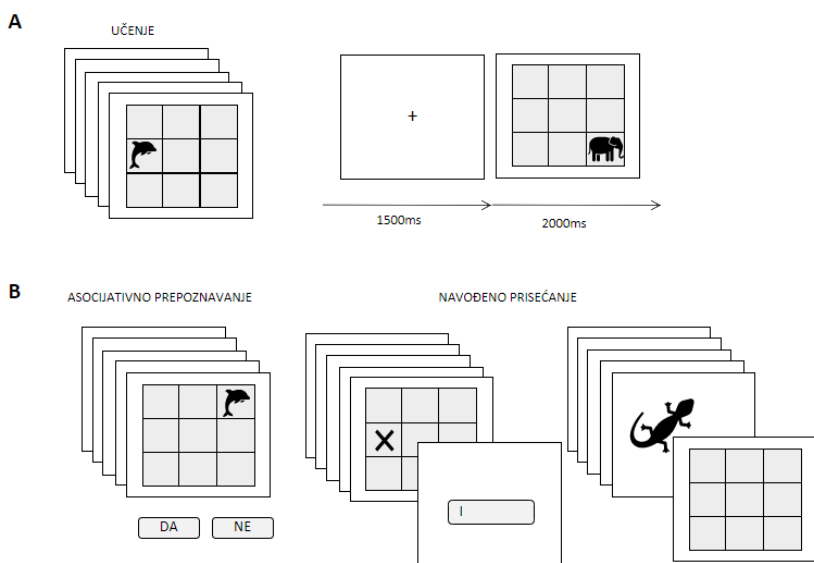


Slika 36. Zadatak *objekat-lokacija*, primer stimulusa u matrici sa 9 polja (3x3) i matrici sa 16 pozicija (4x4) na kojima se može naći objekat

³¹ Na primer, jedno od psiholingvističkih svojstava reči za koje je pokazano da utiče na lakoću pamćenja i prepoznavanja je zamislivost (engl. *imageability*), odnosno lakoća sa kojom reč dovodi do stvaranja vizuelne ili senzorne predstave. Iako je jasno da reči koje označavaju konkretne pojmove (npr. JABUKA, KUĆA, TELEFON) mogu lakše i brže da se zamisle nego reči koje označavaju apstraktne pojmove (npr. SLED, NADA, ČINJENICA), velike kroslingvističke studije pokazale su da postoje pozitivne ali umerene korelacije između lakoće zamišljanja semantički ekvivalentnih reči kroz različite jezike (Rofes et al., 2018).

Kompleksnost zadatka zavisi kako od veličine mreže, koja može imati čak 64 polja (8x8) [vidi npr. (Wagner et al., 2017)], tako i od ukupnog broja i svojstava stimulusa čiju lokaciju je potrebno zapamtiti. Takođe, umesto jednostavne matrice neki istraživači su se opredeljivali za matricu sa znakovima za prostorno navođenje - na primer polja različite boje (Nilakantan et al., 2017) ili pak odsustvo bilo kakvih prostornih znakova.

Merenje uspešnosti u zadatku objekat-lokacija može imati formu zadatka asocijativnog prepoznavanja. U tom slučaju ispitaniku se prikazuju objekti na pozicijama matrice na kojima su bili u fazi učenja i na pozicijama na kojima nisu bili, a zadatak ispitanika je da, kao i u zadatku lice-reč, odgovori da li je dati stimulus bio prikazan u fazi enkodovanja ili ne (Slika 37). Alternativno, uspešnost se može meriti zadatkom u kom se ispitaniku prikaže objekat sa instrukcijom da na praznoj matrici označi polje na kom je dati objekat bio prikazan u fazi učenja. Ovaj vid merenja blizak je onome što u drugim zadacima asociраних парова nazivamo navođenim prisećanjem, mada nije u potpunosti ekvivalentan jer je skup mogućih lokacija ipak prikazan, te ne dolazi do istog procesa prisećanja kao kada se očekuje izvlačenje informacije u potpunosti iz memorije. Do pravog navođenog prisećanja dolazi u zadatku u kom se ispitanicima prikaže matrica na kojoj je obeleženo određeno polje, a pred ispitanika se postavlja zahtev da se seti koji je objekat bio prikazan na datoj lokaciji.



Slika 37. Šematski prikaz zadatka *objekat-lokacija*, sa slikama životinja kao stimulusima [adaptirano uz modifikacije iz (Bjekić, Živanović, et al., 2022)]. (A) Faza enkodovanja u kojoj se ispitanicima sukcesivno prikazuju slike životinja na različitim pozicijama u matrici, pri čemu se na istom polju može pojaviti jedna ili više životinja; (B) Faza izvlačenja, u varijanti sa (1) asocijativnim prepoznavanjem - gde se slike životinja na tačnim lokacijama prikazuju izmešane sa istim slikama životinja na pogrešnim pozicijama, tj. onima na kojima nisu bile prikazane u fazi učenja, (2) navođenim prisećanjem - gde se za svako polje u matrici traži da se ispitanik priseti svih životinja koje su na toj lokaciji bile prikazane u fazi učenja, i (3) prisećanjem lokacije - gde se ispitaniku prikaže slika životinje, a njegov zadatak je da označi polje na kom je data životinja bila prikazana.

Kako bi se na ekološki validniji način merilo spacijalno asocijativno pamćenje, ovaj tip zadatka neki istraživači adaptirali su da umesto matrice koriste mapu (npr. mapu grada ili ulica), te da se od ispitanika očekuje da nauče poziciju različitih objekata [vidi npr. (Flöel et al., 2012)] ili sam put kroz mapu [vidi npr. (Zinser et al., 2004)], odnosno lavirint [vidi npr. (Čolić et al., 2019)] ili lokaciju nekog objekta u

trodimenzionalnom modelu prostora, na primer sobe [vidi npr. (England et al., 2015)].

Ove operacionalizacije su bliske onome što se u literaturi naziva pamćenje izvora (engl. *source memory*). Ovaj termin odnosi se na sposobnost pamćenja konteksta u kom je određeno sećanje nastalo, na primer: kada je osoba dobila neku informaciju, od koga, gde se to dogodilo i sl. Drugim rečima, u pitanju je stvaranje asocijacija između sadržaja, sa jedne, i temporalnih i prostornih karakteristika, sa druge strane. Zadaci koji su direktno dizajnirani da mere ovaj tip pamćenja često uključuju prikazivanje stimulusa na različitim pozadinama, tj. kontekstima [vidi npr. (Stampacchia et al., 2019)]. Ovakvi zadaci posebno su relevantni u kontekstu procene pamćenja u različitim kliničkim populacijama ili u istraživanjima opadanja kognitivnih sposobnosti u funkciji normalnog starenja.

Neuralne osnove pamćenja

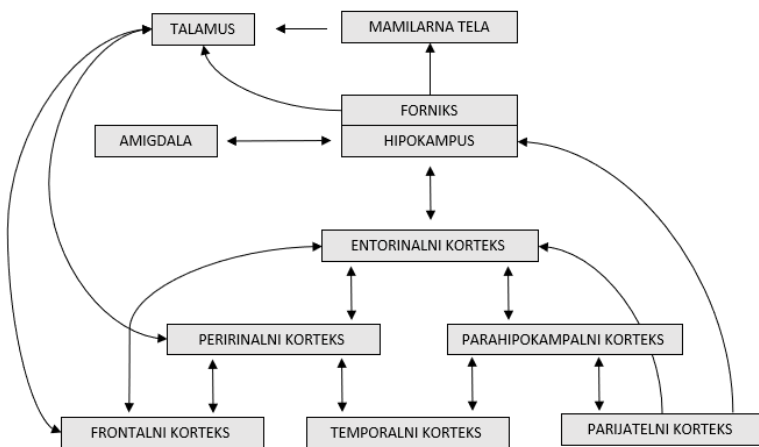
Bogata empirijska građa o neuralnim osnovama pamćenja, uključujući prikaze slučajeva pacijenata sa amnezijom, animalne modele i eksperimentalne kognitivne studije sa različitim neuroimidžing tehnikama, konvergirala je ka ideji da ključnu ulogu u memorijskim procesima imaju strukture medijalnog temporalnog režnja (engl. *medial temporal lobe*, MTL).

Tako jedna od prvih obuhvatnih teorija o neuralnim osnovama pamćenja pod nazivom *MTL memorijski sistem* (Squire & Zola-Morgan, 1991) postulira da medijalni temporalni režanj i sa njim povezane strukture igraju ključnu ulogu u dugoročnom pamćenju. Konkretnije, neuralni sistem odgovoran za pamćenje sastoji se iz hipokampusa (engl. *hippocampus*) i sa njim anatomski povezanih struktura, kao što su entorinalni, peririnalni i parahipokampalni korteks. Ove strukture dalje ostvaruju povratne funkcionalne veze sa različitim delovima neokorteksa (zone u frontalnom, temporalnom i parijetalnom režnju) i na taj način omogućavaju pohranjivanja memorijskih

tragova. Drugim rečima, medijalni temporalni režanj, primarno hipokampus, predstavlja glavno čvorište široko distribuirane hipokampalno-koritikalne mreže odgovorne za gotovo sve vrste pamćenja. Na Slici 38 shematski je prikazana mreža neuroanatomskih struktura koje stoje u osnovi pamćenja kod ljudi.

Uloga hipokampusa i okolnih struktura medijalnog temporalnog režnja prepoznaje se u formiranju novih sećanja i njihovom uvezivanju (engl. *binding*) u šire memorijske mreže, zatim procesu konsolidacije, ali i potonjem izvlačenju informacija³². Iako medijalni temporalni režanj sa svojim neokortikalnim konekcijama nesumnjivo igra ključnu ulogu, kako u pamćenju izolovanih informacija, tako i u uvezivanju te formiranju kompleksnih, odnosno relacionih sećanja, postoje oprečni nalazi i stavovi o ulozi konkretnih neuroanatomskih struktura.

³² Tradicionalna podela pamćenja na ona koja počivaju na radu hipokampusa (engl. *hippocampus dependednt memories*) i ona koja su nezavisna od hipokampusa (engl. *hippocampus-indepedent memories*) primarno je bazirana na studijama pacijenata sa lezijama, amnezijom i selektivno očuvanim funkcijama. Ova podela integrisana je u teoriju medijalnog temporalnog režnja, koja postulira da je medijalni temporalni režanj samo kratkoročno odgovoran za pamćenje, te da nakon konsolidacije hipokampus nije neophodan za izvlačenje, kao i da različiti oblici učenja i usvajanja novih sećanja ne počivaju nužno na aktivnoj ulozi hipokampusa (Squire & Zola-Morgan, 1991). Ipak, noviji nalazi ne podržavaju u potpunosti ovakvo stanovište [vidi detaljnije o raspravi na ovu temu (Nadel & Hardt, 2011)].

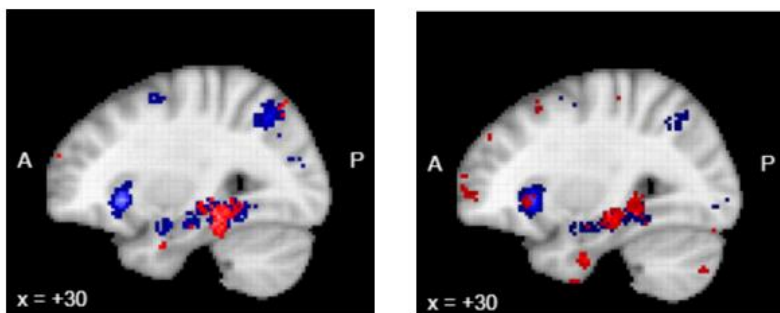


Slika 38. Shematski prikaz unidirekcionih i bidirekcionih veza između neuroanatomskih struktura odgovornih za pamćenje [prema (Bird & Burgess, 2008; Nadel & Hardt, 2011)]

Tako, na primer, Skvajer i saradnici (Squire et al., 2007) izneli su stanovište da ne postoji jasna funkcionalna podela između struktura medijalnog temporalnog režnja, niti njihovih delova, koja bi reflektovala razliku između pamćenja izolovanih jedinica i relacionih memorijskih tragova, niti se takva distinkcija može praviti između slabije zapamćenih jedinica, tj. onih čije prepoznavanje počiva na poznatosti (engl. *familiarity*) i onih koje je moguće svesno prizvati iz sećanja (engl. *recollection*). Sa druge strane, Davači sa saradnicima (Davachi, 2006; Davachi et al., 2003; Davachi & Wagner, 2002), oslanjajući se na novije neuroimidžing studije, govori o primarnoj ulozi peririnalnog korteksa u pamćenju izolovanih informacija, dok se asocijativna memorija objašnjava hipokampalnom aktivnošću. Takođe, ističu se nalazi koji pokazuju da posteriorni parahipokampalni korteks i peririnalni korteks diferencijalno učestvuju u enkodovanju objekata i konteksta u kom se ti objekti nalaze. Tako je ova grupa autora stanovišta da hipokampus predstavlja centralnu strukturu odgovornu za domen-nespecifično uvezivanje asocijativnih sećanja.

U svakom slučaju, nijedno stanovište ne dovodi u pitanje ključnu ulogu hipokampusa za asocijativno pamćenje. Čak postoje i nalazi koji pokazuju da je hipokampus uključen ne samo u eksplicitnu asocijativnu memoriju već da se aktivira i u zadacima implicitnog pamćenja koji imaju relaciju komponentu (Hannula & Ranganath, 2009; Olsen et al., 2012). Drugim rečima, postoji konsenzus da uvezivanje (engl. *binding*) kao ključna komponenta asocijativne/relacione memorije predstavlja proizvod hipokampalne aktivnosti.

Iz perspektive neinvazivne neuromodulacije bogata i konvergentna empirijska građa u prilog hipokampusu kao prirodnoj osnovi asocijativnog pamćenja umnogome olakšava odabir strukture od interesa za stimulaciju. Ipak, zbog svoje anatomske pozicije hipokampus nije direktno dostupan za stimulaciju neinvazivnim metodama. Zbog toga su pored struktura u medijalnom temporalnom režnju, u kontekstu neinvazivne neuromodulacije pamćenja, od presudne važnosti kortikalne strukture koje su funkcionalno povezane sa hipokampusom i učestvuju u memorijskim procesima. Drugim rečima, kako bi se pronašao adekvatan lokus stimulacije, neophodno je naći površinsko čvorište kortiko-hipokampalne mreže. Dodatni izazov predstavlja činjenica da se aktivacija lokusa unutar kortiko-hipokampalne mreže delimično razlikuje u zavisnosti od memorijskog procesa, kao i domena/materijala koji je predmet pamćenja. Ilustracije radi, na Slici 39 prikazane su mape aktivacija za proces upamćivanja i proces izvlačenja koje su prijavljene u dosadašnjim istraživanjima.



Slika 39. Mapa aktivacije neuralnih struktura za termin *enkodovanje* (engl. *memory encoding*) prikazana je levo, dok je ekvivalentna mapa za termin *izvlačenje* (engl. *memory retrieval*) prikazana desno. Plavom bojom označene su regije sa kojima su zabeležene dosledne korelacije, dok su crvenom bojom prikazane regije koje su pokazale obrazac aktivacije specifičan za datu funkciju. Obe mape ekstrahirane automatskom metaanalizom fMRI studija date su u sagitalnom preseku.

Dva glavna kortikalna regiona koja se tradicionalno povezuju sa memorijskim procesima su prefrontalni i parijetalni korteks. Tačnije, kortiko-hipokampalna mreža obuhvata pored medijalnih temporalnih struktura i zone dorzolateralnog prefrontalnog korteksa, medijalnog i lateralnog parijetalnog korteksa, kao i ventralnog i anteriornog temporalnog režnja (Hermiller et al., 2018).

Uloga prefrontalnog korteksa u pamćenju vezuje se pre svega za deklarativnu memoriju, odnosno semantičko i epizodičko enkodovanje. Konkretnije, veliki broj nalaza ukazuje na to da prefrontalni korteks ima kontrolnu ulogu u memorijskom procesiranju (engl. *top-down control*) (Eichenbaum, 2017), odnosno da igra ključnu ulogu u egzekutivnim procesima stvaranja i manipulacije unutar organizacione strukture neophodne za pohranjivanje novih informacija (Fletcher, 1998). Takođe, uloga prefrontalnog korteksa prepoznata je u procesima izvlačenja, i to pre svega u zadacima prepoznavanja kada postoji jaka interferencija sa distraktorima ili kada je potrebno vršiti visoko selektivnu diskriminaciju i efikasno premeštanje pažnje između stimulusa (Eichenbaum, 2017).

Drugim rečima, čini se da prefrontalni korteks igra važnu ulogu u podržavanju memorijskih procesa, ali da nije ekskluzivno odgovoran ni za jedan od sržnih procesa pamćenja.

Uloga parijetalnog korteksa u pamćenju bila je uglavnom zanemarena u studijama koje su polazile iz kognitivističke perspektive, na primer iz eksplicitno-implicitno ili deklarativno-nedeklarativno modela pamćenja. Jedan od glavnih razloga za to je činjenica da lezije u parijetalnom korteksu retko dovode do ozbiljnih oštećenja pamćenja. Ipak, parijetalni korteks ostvaruje najsnažnije funkcionalne veze sa hipokampusom, koje su u kauzalnom odnosu sa uspešnošću pohranjivanja novih relacionih informacija i izvlačenju asocijativnih sećanja (Wang et al., 2014). Pored toga, dosledni su nalazi o aktivaciji ventralnog parijetalnog korteksa tokom izvlačenja³³, kao i nalazi o diferencijalnoj aktivaciji posteriornog parijetalnog korteksa za nove i stare stimulse u zadatku asocijativnog prepoznavanja (Berryhill, 2012). U prilog suštinskom značaju temporo-parijetalnog korteksa za asocijativnu memoriju govore i studije u kojima su analizirane veze između oštećenja u ovim zonama i učinka na zadacima asocijativnog pamćenja [vidi npr. (Ben-Zvi Feldman et al., 2023)].

U jednom od preglednih radova Cabeza i saradnici (Cabeza et al., 2008) ističu relevantnost subregiona parijetalnog korteksa za razumevanje njegove veze sa epizodičkim pamćenjem. Naime, značajan deo parijetalnog korteksa čine somatosenzorne zone (BA 1, BA 2, BA 3, i BA 5), dok se deo koji nazivamo posteriornim parijetalnim korteksom može podeliti na dorzalni i ventralni region. Dorzalni parijetalni korteks čine lateralni korteks iznad intraparietalnog sulkusa (engl. *intraparietal sulcus*, *IPS*), superiorni parijetalni režanj (engl. *superior parietal lobule*), kao i medijalni parijetalni korteks - prekuneus (engl. *precuneus*), dok ventralni parijetalni korteks

³³ Ovde je reč pre svega o aktivaciji u angularnom girusu u fazi izvlačenja, koja se objašnjava uzlaznom kontrolom pažnje (engl. *bottom-up attention*) (Cabeza & Moscovitch, 2013).

čine delovi korteksa ispod intraparijetalnog sulkusa - supramarginalni (engl. *supramarginal gyrus*) i angularni girus (engl. *angular gyrus*). Tako, dorzalni deo posteriornog parijetalnog korteksa (BA 7) ima ulogu u memorijskim procesima koji zahtevaju top-down procese, dok ventralni deo (BA 39, BA 40) učestvuje u bottom-up procesima koji aktiviraju pažnju, dok je njihova diferencijacija dosledno prisutna i u zadacima u kojima se procenjuje sigurnost i vividnost sećanja (engl. *remerber/know paradigm*).

Kada govorimo o neuralnim osnovama pamćenja, pored neuroanatomskih struktura u medijalnom temporalnom režnju i sa njim povezanim kortikalnim strukturama, važnu ulogu u pamćenju ima i sinhronizacija aktivnosti velikih grupa neurona, pre svega oscilatorna aktivnost u teta ritmu (4-8 Hz). Spore oscilacije koje nazivamo teta ritmom često se smatraju fiziološkim potpisom asocijativnog uvezivanja u epizodičkoj memoriji i sposobnosti prostorne navigacije. U jednom skorijem preglednom članku Hervegova i saradnici kritički sumiraju rezultate dosadašnjih neurofizioloških studija o ulozi teta ritma u procesima pamćenja (Herweg et al., 2020). Dosadašnji nalazi nedvosmisleno ukazuju na centralnu ulogu teta ritma u pamćenju, i to pre svega asocijativnom pamćenju.

Ipak, do sada predložena teorijska i mehanicistička objašnjenja uloge teta ritma u pamćenju još uvek ne mogu na adekvatan način inkorporirati sve dosadašnje nalaze. Jedno od stanovišta je da sinhronizacija u teta ritmu - potencijalno sa ugnježdenim ciklusima gama aktivnosti (30-40 Hz), o čemu je bilo reči u poglavlju o radnoj memoriji - služi sekvencijalnoj organizaciji reprezentacija (Buzsáki, 2005; Buzsáki & Moser, 2013). Iz ovog stanovišta izvedene su hipoteze o odnosu oscilatornih ciklusa i kapaciteta u kratkoročnoj memoriji (Lisman & Idiart, 1995; Lisman & Jensen, 2013). Drugo stanovište zastupa ideju da se uloga teta aktivnosti ogleda u faznim razlikama tokom upamćivanja i izvlačenja do kojih dolazi kao rezultat povećane spremnosti za komunikaciju između hipokampusu i entorinalnog korteksa pri vrhu oscilacija (engl. *peak*) tokom

upamćivanja, odnosno između CA3 i CA1 polja hipokampusa pri dnu oscilacija (engl. *trough*) tokom izvlačenja (Herweg et al., 2020). Iako će ove ideje biti polazna tačka za različite protokole neinvazivne neuromodulacije, važno je imati na umu da one imaju status hipoteza, a ne obuhvatnih teorijskih objašnjenja velikog broja empirijskih nalaza.

Neuromodulacija asocijativnog pamćenja

Za razliku od nalaza prikazanih u odeljku o radnoj memoriji i egzekutivnim funkcijama, broj istraživanja koja su se bavila neuromodulacijom pamćenja primenom transkranijalne električne stimulacije je značajno manji. Naime, kao što smo mogli videti, istraživački naponi bili su primarno usmereni na neuromodulaciju radne memorije, i to stimulacijom pre svega prefrontalnog korteksa, dok su istraživanja drugih oblika pamćenja inicirana nešto kasnije.

Prva studija koja je ispitivala efekte na epizodičku memoriju fokusirala se na fenomen lažnih sećanja. Tako su Bođo i saradnici (Boggio et al., 2009) ispitanicima prezentovali liste asocijativno povezanih reči, ali bez navođenja najprominentnijeg predstavnika kategorije, testirajući potom da li će u fazi prisećanja doći do navođenja tog tipičnog predstavnika (tj. reči-mete) ili ne³⁴. Vođeni prethodnim rezultatima TMS studije, u ovom eksperimentu istraživači su proveravali efekat bilateralne tDCS iznad temporalnog korteksa (anoda iznad T3, a katoda iznad T4), kao i unilateralne stimulacije levog temporalnog korteksa (anoda iznad T3, a velika katoda 100 cm² iznad T4). Rezultati su pokazali ubedljivo

³⁴ U pitanju je modifikovana verzija klasične Diz-Redoger-MekDermot paradigme (Deese-Roediger-McDermott, DRM), u kojoj se ispitanicima prikazuju liste reči npr. KREKET – ODMOR – BUDAN – UMORAN – SAN – ĆEBEHRKANJE – ZEVANJE – JASTUK – PREKRIVAČ – NOĆ. Kako su sve reči vezane za san i spavanje, a lista ne sadrži reč SPAVANJE, u fazi slobodnog prisećanja ispitanicima se četo dešava da imaju lažno sećanje da je lista sadržala i reč SPAVANJE.

smanjenje lažnih sećanja nakon bilateralne tDCS i nešto manje ubedljiv, ali i dalje značajan efekat smanjenja u grupi sa unilateralnom stimulacijom.

Iste godine Elmer i saradnici (Elmer et al., 2009) ispituju efekte stimulacije dorzolateralnog prefrontalnog korteksa na učenje auditivno prezentovanih reči i njihovo potonje prisećanje. Autori su stimulisali ili levi (ciljna elektroda iznad F3) ili desni (ciljna elektroda iznad F4) prefrontalni korteks pozitivnim ili negativnim polaritetom, sa povratnom elektrodom postavljenom na kontralateralni mastoid (100 cm²), i pokazali da katodna stimulacija smanjuje broj zapamćenih reči, te zaključili da je moguće modulirati memorijske procese električnom stimulacijom slabog intenziteta.

Prvu studiju na starijim ispitanicima (> 60 godina) sprovedi su Fluelova i saradnici (Flöel et al., 2012) ispitujući efekte temporo-parijetalne stimulacije (elektroda iznad CP4) na asocijativno pamćenje u zadatku objekat-lokacija sa naturalističkim stimulusima, tj. pozicijama zgrada na mapi grada. Istraživači su testirali efekte neposredno nakon stimulacije, ali i nedelju dana kasnije, i uprkos komparabilnom postignuću u aktivnoj i sham situaciji neposredno nakon stimulacije, zabeleženi su pozitivni efekti u odloženom prisećanju. Ovaj eksperiment pokrenuo je seriju istraživanja sa starijim ispitanicima koje će ova grupa istraživača sprovesti tokom narednih nekoliko godina [vidi npr. (Antonenko et al., 2018; Külzow et al., 2018; Prehn et al., 2017)], a koji su bili usmereni na proveru potencijala za primenu tDCS u kontekstu normalnog i patološkog starenja.

U međuvremenu sve veći broj eksperimenata sprovodi se na mladim zdravim ispitanicima kako bi se uopšte proverila mogućnost modulacije pamćenja koje nije kratkoročno ili radno. Zanimljivo je da su ove rane studije za regiju od interesa po pravilu birale prefrontalni korteks - konkretno levi dorzolateralni prefrontalni korteks (anoda iznad F3). Jedan od glavnih razloga za fokus na prefrontalne oblasti bili su nalazi studija sa transkranijalnom magnetnom stimulacijom koji su

govorili u prilog kauzalnoj ulozi levog prefrontalnog korteksa u enkodovanju, i desnog prefrontalnog korteksa u epizodičkom izvlačenju (Manenti et al., 2012). Ipak, efekti koje su beležile studije u kojima je targetiran prefrontalni korteks, iako obećavajući, nisu bili uvek dosledni [vidi npr. (Gray et al., 2015; Habich et al., 2017; Javadi & Cheng, 2013; Leshikar et al., 2017; Wong et al., 2018; Zwissler et al., 2014)].

Parijetalni korteks postaje prominentnija meta za stimulaciju nakon veoma ubedljive studije Vanga i saradnika (Wang et al., 2014), koji su pokazali da TMS stimulacija iznad čvorišta kortiko-hipokampalne mreže u parijetalnom korteksu dovodi ne samo do bihevioralnih promena u vidu poboljšanja asocijativnog pamćenja već i do promena u funkcionalnoj konektivnosti između parijetalnog korteksa i hipokampusu. Ovi autori pokazali su upravo lokalizovane plastične promene kakve se očekuju kao posledica neinvazivnih metoda neuromodulacije, a posebno je značajno što su te promene bile zabeležene samo u relevantnom regionu, kao i da su efekti perzistirali i do 24 sata nakon stimulacije. Tako su efekti tDCS iznad parijetalne kore (elektroda iznad P3 ili P4) testirani na spacijalnu memoriju (England et al., 2015), dugoročno pamćenje verbalnog materijala (Jones et al., 2014), pamćenje izolovanih jedinica i memoriju izvora (Pergolizzi & Chua, 2016).

Kako se empirijska građa akumulirala, postajalo je jasno da se do facilitirajućih efekata može doći stimulacijom različitih kortikalnih zona uključujući frontalni, temporalni i parijetalni korteks. Zato su neki istraživači pokušali da dizajniraju studije koje bi pokazale neki vid disocijacije između stimulisanih kortikalnih regiona i memorijskih procesa, te na taj način doprineli izvođenju zaključaka o kauzalnim vezama određenog moždanog regiona i memorijskih funkcija. Tako je istraživanje Pizonija i saradnika (Pisoni et al., 2015) pokušalo da upotrebom tDCS diferencira ulogu temporalnog i parijetalnog korteksa u pamćenju. Naime, tri grupe ispitanika učile su listu reči, a zatim im je dat zadatak prepoznavanja u kom su reči sa liste za učenje bile pomešane sa podjednakim brojem novih reči. Tokom

zadatka prepoznavanja jedna grupa dobijala je bilateralnu stimulaciju parijetalnog korteksa (anoda P3, katoda P4), druga grupa bilateralnu stimulaciju temporalnog korteksa (anoda T3, katoda T4), dok je treća grupa dobijala lažnu stimulaciju. Rezultati su pokazali da iako obe grupe sa aktivnom stimulacijom postižu bolji učinak od grupe koja je dobila lažnu stimulaciju, facilitatorni efekti ostvareni su na drugačiji način u zavisnosti od lokusa stimulacije - grupa kojoj je stimulisan temporalni režanj pokazala je poboljšanje u prepoznavanju „starih“ stimulusa (tj. onih prikazanih u fazi učenja), dok je grupa kojoj je stimulisan parijetalni region pokazala bolje odbacivanje novih stimulusa.

Prva, i do sada jedina, metaanalitička studija koja se fokusirala na efekte transkranijalne električne stimulacije na epizodičko pamćenje obuhvatila je radove objavljene do druge polovine 2018. godine. U ovom radu Gali i saradnici (Galli et al., 2019) analizirali su efekte anodne i katodne tDCS na epizodičko pamćenje³⁵ kod mladih i starih zdravih osoba. U analizu je uključeno ukupno 38 studija, a rezultati su (očekivano) pokazali metodološku heterogenost, kao i heterogenost u pogledu rezultata. Naime, kada se sve studije analiziraju zajedno, efekat transkranijalne električne stimulacije je mali do statistički neznačajan. Autori primećuju da ovakav rezultat deluje paradoksalno imajući u vidu rastući broj tDCS studija koji pokazuju efekte stimulacije. Jedan od razloga za to je upravo što publikovane studije gotovo po pravilu imaju barem jedan

³⁵ Inkluzioni kriterijum za ishodišnu meru definisan je kao dugoročno epizodičko pamćenje (engl. *long-term episodic memory*). Tako su uključene studije u kojima su efekti stimulacije mereni u zadatku prepoznavanja ili navođenog prisećanja, a u kojima je faza učenja neposredno prethodila fazi prisećanja. Takođe, uvrštene su studije u kojima je zadatak bio takav da je razmak između faze učenja i faze prisećanja bio dovoljno dugačak da se može isključiti mogućnost da se radi o kratkoročnom pamćenju. Drugim rečima, uključene su samo studije koje su koristile dovoljno dugačke liste stimulusa (> 25), dok su studije sa kraćim listama (15–25 stimulusa) morale imati makar 5 minuta između faze učenja i izvlačenja.

statistički značajan efekat koji prijavljuju, iako možda beleže odsustvo efekta na primarnoj ishodišnoj meri, što dovodi do pristrasnosti u percepciji efikasnosti metode. Ipak, ono što je važnije od rezultata o opštoj efikasnosti tDCS za modulaciju pamćenja jeste analiza faktora koji dovode do veće verovatnoće za ostvarivanje efekata. Tako su pronašli da trajanje stimulacije igra relevantnu ulogu, odnosno da se pozitivni efekti anodne tDCS češće beleže kada je trajanje stimulacije duže od 10 minuta. Takođe, pokazano je da su efekti stimulacije veći kad se kao ishodišna mera koristi tačnost u zadatku izvlačenja nego u zadatku prepoznavanja, kao i da su efekti izraženiji kada je zadatak izazovniji, odnosno kada postoji veći prostor za „napredovanje“, a manja šansa za efekat plafona. Konačno, u slučaju katodne stimulacije, moderatorska analiza pokazala je da su efekti stimulacije nešto veći kada se ona primenjuje iznad levog parijetalnog korteksa.

Iako rezultati metaanalize Gali i saradnika nisu bili posebno pozitivni, istraživanja efekta električne stimulacije na pamćenje nije zamrlo, već upravo suprotno. Naime, sistematski pregled literature o efektima različitih tipova električne stimulacije na modulaciju asocijativnog pamćenja pokazao je da je za prvih desetak godina istraživanja (tj. do 2019) broj objavljenih radova gotovo isti kao i broj radova publikovan u periodu od 2019. do 2022. godine (Bjekić et al., 2023).

Oslanjajući se na rad Vanga i saradnika (Wang et al., 2014) o direktnoj vezi između parijetalne stimulacije i ciljanih neurofizioloških i bihevioralnih promena, naša grupa sprovedla je seriju eksperimenata u kojima je stimulisan posteriorni parijetalni korteks sa ciljem modulacije asocijativnog pamćenja. U prvom eksperimentu grupi mladih zdravih dobrovoljaca aplikovana je anodna tDCS iznad levog parijetalnog korteksa (pozicija P3 u 10-10 internacionalnom EEG sistemu) u trajanju od 20 minuta, nakon čega su radili zadatak pamćenja parova lica i reči (Bjekić, Čolić, et al., 2019). Drugi eksperiment pratio je isti dizajn, s tim što je stimulisan desni parijetalni korteks (pozicija P4 u 10-10 internacionalnom

EEG sistemu), a efekti su mereni u zadatku objekat-lokacija (Bjekić, Čolić, et al., 2019). Oba eksperimenta pokazala su facilitirajuće efekte stimulacije - tj. učinak nakon aktivne stimulacije bio je veći nego nakon lažne stimulacije. Takođe, efekti su bili specifični za zadatak pamćenja, odnosno nisu se beležili na kontrolnom zadatku verbalne fluentnosti. U sledećoj studiji želeli smo da replikujemo rezultate, ali i da proverimo šta će se dogoditi sa zapamćenim materijalom kako vreme bude prolazilo. Tako je grupa mladih dobrovoljaca učestvovala u eksperimentu u kom je aplikovana anodna tDCS iznad P3 u trajanju od 20 minuta nakon čega im je zadat zadatak lice-reč (Bjekić, Vulić, et al., 2019). Zadatak se sastojao iz faze učenja i faze izvlačenja u formi navođenog prisećanja. Neposredno nakon stimulacije ispitanici su pristupili fazi učenja, a odmah potom i test fazi izvlačenja, a kako bi se pratili dugoročni efekti stimulacije, test faza izvlačenja ponovljena je nakon 24 časa i 5 dana kasnije. Rezultati su ponovo pokazali facilitatorne efekte stimulacije na asocijativno pamćenje, a zabeležen je i normalni proces zaboravljanja. Drugim rečima, u odnosu na situaciju sa lažnom stimulacijom ispitanici su nakon stimulacije parijetalnog korteksa upamtili veći broj parova lice-reč, a taj trend je bio vidljiv i u naknadnim merenjima jedan dan i pet dana kasnije.

Imajući u vidu da tDCS ne daje visoko specifične efekte, u narednom eksperimentu primenili smo otDCS sa oscilacijama u teta ritmu (5 Hz) uporedo sa anodnom tDCS iznad levog parijetalnog korteksa (Vulić et al., 2021). Ponovo, na zadatku lice-reč sa navođenim prisećanjem zabeležili smo facilitirajući efekat stimulacije. Ipak, suprotno očekivanjima, efekti konstantne i oscilatorne stimulacije bili su ekvivalentni. Kako bismo pokušali da dodatno unapredimo protokol stimulacije za asocijativno pamćenje, u narednom koraku odlučili smo se za eksperiment u kom bi frekvencija stimulacije bila personalizovana, odnosno prilagođena svakom ispitaniku (Bjekić, Živanović, et al., 2022). Kao što je već bilo reči, teta ritam predstavlja neurofiziološki supstrat pamćenja, te bi njegova facilitacija posledično trebalo da dovede do facilitacije pamćenja zasnovanog na uvezivanju. Ipak, kako će efikasnost

neuromodulacije zavisi od uspešnosti usklađivanja sa intrinzičkom oscilatornom aktivnošću mozga, sveukupna efikasnost stimulacije trebalo bi da bude veća ukoliko se protokol prilagodi neurofiziološkim karakteristikama pojedinca. Tako su ispitanici pre eksperimentalnih sesija sa stimulacijom imali sesiju u kojoj je tokom izvedbe zadataka asocijativnog pamćenja snimana moždana aktivnost uz pomoć EEG. Analizom EEG signala za svakog ispitanika moguće je pronaći frekvenciju unutar teta ritma (engl. *individual theta frequency, ITF*) koja se javlja tokom uspešnog zapamćivanja, a zatim upravo tu frekvenciju koristiti u protokolima sa oscilatorom stimulacijom, kao što su tACS i otDCS (Bjekić, Paunovic, et al., 2022).

Upravo ovakav tip personalizacije stimulationskog protokola primenjen je u jednom od skorašnjih eksperimenata, u kom su direktno poređeni efekti različitih tehnika transkranijalne električne stimulacije na kratkoročno asocijativno pamćenje³⁶ (Živanović et al., 2022). Naime, grupa mladih zdravih dobrovoljaca je nakon sesije u kojoj je određena individualna frekvencija u teta ritmu učestvovala u četiri sesije sa električnom stimulacijom (kontrabalansiranim redosledom, međusobno razdvojene nedelju dana), i to - sesiji sa konstantnom anodnom stimulacijom (tDCS, 1.5 mA), sesiji sa oscilatornom stimulacijom koja menja polaritet (tACS, ± 1 mA), sesiji sa oscilatornom stimulacijom u pozitivnom polaritetu (otDCS, 1.5 ± 0.5 mA) i sesiji sa lažnom stimulacijom. Ovaj eksperiment posebno je značajan zato što predstavlja prvo direktno poređenje efekata različitih tehnika električne stimulacije na istoj grupi ispitanika i na istim ishodišnim merama. Upravo u ovakvom dizajnu eksperimenta rezultati su pokazali da sve tri tehnike (tDCS,

³⁶ Za merenje kratkoročnog asocijativnog pamćenja korišćena je modifikovana verzija klasičnog *Sternbergovog zadatka*, u kojoj su se ispitanicima prikazivali nizovi brojeva, na karticama različite boje, a njihov zadatak je da se na kraju svakog niza prisete broja kada im se prikaže kartica određene boje. Drugim rečima, u ovom zadatku brojevi su predstavljali mete (engl. *target*), a boja kartice znak za navođenje (engl. *cue*).

otDCS i tACS) dovode do facilitacije kratkoročnog asocijativnog pamćenja u odnosu na protokol lažne stimulacije. Iako je na prvi pogled delovalo kao da je efikasnost neuromodulacije ovim tehnikama uporediva, naknadnom analizom ustanovljeno je da tDCS primarno efekte ostvaruje na lakšim zadacima (tj. u ovom slučaju kraćim nizovima asocijacija koje je potrebno upamtiti), dok teta-oscilatorni protokoli (tACS i otDCS) dovode do poboljšanja upravo onda kada su memorijski zahtevi najveći. Ovakav nalaz je posebno zanimljiv jer ukazuje na to na koji način različiti mehanizmi akcije koji stoje u osnovi različitih tehnika električne stimulacije mogu ostvarivati efekte koje beležimo na bihevioralnom planu.

Kao što je to slučaj sa primenom transkranijalne električne stimulacije u istraživanjima egzekutivnih funkcija, tako i u pogledu modulacije asocijativnog pamćenja postoji veći broj otvorenih pitanja. U najskorijem sistematskom pregledu literature pokušali smo da sistematizujemo dosadašnju empirijsku građu o primeni transkranijalne električne stimulacije na asocijativno pamćenje, kako u studijama sa zdravim ispitanicima (29 studija), tako i u još uvek malobrojnim istraživanjima koja su uključila populaciju starijih osoba i osoba sa patološkim stanjima gde je pamćenje primarno oštećena funkcija (Bjekić et al., 2023). Prvo pitanje koje se postavlja odnosi se na lokus stimulacije - Kako odabrati optimalnu montažu elektroda za modulaciju asocijativnog pamćenja? Kao što je već bilo reči - u većini studija stimulisane su prefrontalne zone, ali bez doslednih rezultata, dok je pomeranje fokusa ka posteriornim zonama češće dovodilo do facilitirajućih efekata (Bjekić et al., 2023). Ipak, kako nijedan od lokusa ne daje pouzdane efekte, čini se da će pitanje optimalnog pozicioniranja elektroda biti neophodno adresirati na nivou individualnog ispitanika (vidi detaljnije u poslednjem poglavlju). Drugo pitanje odnosi se na odabir optimalnog protokola stimulacije, odnosno konkretne tehnike transkranijalne električne stimulacije i parametara kao što su intenzitet, frekvencija stimulacije itd. Ni u ovom pogledu nalazi nisu konkluzivni. Očekivano, prve studije koristile su električno

polje konstantnog intenziteta (tDCS), a tek od skora počinju eksperimentalne provere oscilatornih protokola kao što su tACS i otDCS, pri čemu još uvek nema dovoljno empirijske građe na osnovu koje bi se mogle dati konkretne preporuke za konstrukciju najefikasnijeg stimulacionog protokola (Bjekić et al., 2023). Treće pitanje odnosi se na vremensku dimenziju stimulacije, odnosno kada treba stimulisati i koliko dugo. I u ovom pogledu dosadašnja istraživanja bila su veoma raznorodna - naime, većina istraživača odlučila se za primenu stimulacije tokom enkodovanja, manji broj njih tokom faze izvlačenja, dok nijedna studija nije primenila stimulaciju u obe faze zadatka. Takođe, pored ovih studija koje su primenile stimulaciju u tzv. onlajn protokolu, dodatni set eksperimenata sproveden je sa primenom stimulacije neposredno pre zadatka (tj. oflajn protokol). Iako postoje indicije da je stimulacija tokom enkodovanja učinkovitija, najverovatnije zbog toga što se tada direktno facilitira uvezivanje novih sećanja, ovi nalazi su daleko od ubedljivih (Bjekić et al., 2023). Konačno, kada je u pitanju trajanje stimulacije, u literaturi se pronalaze eksperimenti sa veoma kratkim aplikacijama, kao i oni koji stimulaciju aplikuju dvadesetak minuta, pa čak i oni koji to čine 60 minuta. Takođe, zbog malog broja studija nije moguće izvesti zaključke o tome da li je neophodna ponavljana primena stimulacije kako bi se ostvarili efekti ili je dovoljna jednokratna primena stimulacije.

Kognitivne sposobnosti

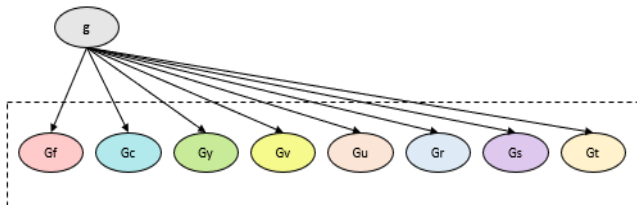
Naučno izučavanje inteligencije u psihologiji počelo je pre više od jednog veka. Prva psihometrijska taksonomija intelektualnih sposobnosti vezuje se za faktorsko-analitičke studije Čarlsa Spirmana (Spearman, 1904, 1927), nakon čega su usledile brojne druge. Tek u poslednjim decenijama postignut je konsenzus u pogledu broja faktora kognitivnih sposobnosti i strukture intelekta u celini. Tako, danas *Kattel-Horn-Kerolov model* ljudskog intelekta (engl. *Cattell-Horn-Carroll, CHC model*) predstavlja teorijski okvir za većinu savremenih testova sposobnosti (McGrew, 2009). CHC model predstavlja ekstenziju i nadogradnju istaknutih teorija kognitivnih sposobnosti, kakve su Spirmanova (Spearman, 1904, 1927, 1946), Terstonova (Thurstone, 1938), Vernonova (Vernon, 1971), Gustafsonova (Gustafsson, 1984), a pre svega *Kattel-Hornova Gf-Gc* (Cattell, 1987; Horn & Blankson, 2005; Horn & Cattell, 1966) i Kerolova *trostratumska teorija inteligencije* (Carroll, 1993, 2005), sa kojima i deli najveći broj predloženih faktora sposobnosti (McGrew, 2009). Preciznije, CHC model predstavlja direktnu ekstenziju Kerolovog trostratumskog modela intelekta (Carroll, 1993, 2005), a koji predstavlja prvu empirijski zasnovanu taksonomiju intelektualnih sposobnosti koja sistematski integriše višedecenijske nalaze o strukturi i funkciji intelektualnih sposobnosti u jedan ujedinjujući model (McGrew, 2009).

Psihometrijski model kognitivnih sposobnosti

Prema CHC modelu faktori intelektualnih sposobnosti organizovani su na 3 hijerarhijska nivoa (Slika 40), odnosno stratuma (Carroll, 1993, 2005; McGrew, 2009). Na prvom, najnižem nivou hijerarhije - stratumu I, nalaze se brojni uski faktori, odnosno specifične kognitivne sposobnosti. Na stratumu II pretpostavljeno je više od 10 širokih sposobnosti, odnosno grupnih faktora kognitivnih sposobnosti, a pre svih fluidna i kristalizovana inteligencija.

Fluidna inteligencija ili *fluidno rezonovanje* (engl. *Fluid intelligence, Fluid reasoning, Gf*) predstavlja kapacitet za apstraktno rezonovanje, rešavanje novih, kompleksnih problema, služeći se induktivnim i deduktivnim rezonovanjem. Ova sposobnost obuhvata kompleksne mentalne operacije poput uviđanja relacija, formiranja koncepata, rešavanja problema, ekstrapolacije, razumevanja implikacija, generisanja i testiranja hipoteza. Ovi procesi na snazi su kad god je prisutna percepcija kompleksnih relacija (Cattell, 1987), a zaključivanje iz nepotpunih informacija predstavlja centralnu komponentu ove sposobnosti (Carroll, 1993, 2005). *Kristalizovana inteligencija* (engl. *Crystallized intelligence, Gc*) odslikava individualne razlike u poznavanju i dubini znanja jezika, informacija i koncepata kulture, kao i individualne razlike u uspešnosti njihove primene. Gc se stiče kroz obrazovanje i iskustvo, te predstavlja skladište deklarativnog, kao i proceduralnog znanja.

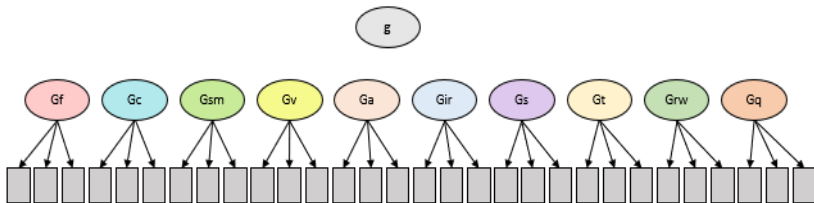
A Kerolov trostraturnski model



B Katel-Hornov prošireni Gf-Gc model



C Katel-Horn-Kerolov model



Slika 40. Modeli kognitivnih sposobnosti [adaptirano iz (McGrew, 2009)]. (A) Kerolov trostraturnski model sa G kao generalnim faktorom kognitivnih sposobnosti na III stratumu i širokim faktorima sposobnosti na II stratumu (veličina korelacija svakog od grupnih faktora sa G je na slici mapirana njihovom prostornom blizinom); (B) Katel-Hornov prošireni model koji pretpostavlja postojanje samo grupnih faktora; (C) Integrativni CHC model kognitivnih sposobnosti. G - opšta intelektualna sposobnost, Gf - fluidna inteligencija, Gc - kristalizovana inteligencija, Gsm - kratkoročna memorija, Gv - vizuelno procesiranje, Ga - auditivno procesiranje, Girm - skladištenje i izvlačenje sadržaja iz dugoročne memorije, Gs - brzina procesiranja, Gt - donošenje odluka/vreme reakcija, Grw - sposobnost čitanja i pisanja, Gq - kvantitativno znanje

Vizuelno procesiranje (engl. *Visual processing*, Gv) odslikava sposobnosti generisanja, skladištenja, izvlačenja i transformisanja vizuelnih sadržaja, odnosno manipulacije kompleksnim vizuelnim sadržajima. *Kratkoročna memorija* (engl. *Short-term memory*, Gsm) predstavlja sistem

ograničenog kapaciteta koji stoji u osnovi sposobnosti privremenog zadržavanja informacija u memoriji. *Skladištenje i izvlačenje sadržaja iz dugoročne memorije* (engl. *Long-term storage and retrieval, Glr*) sumira sposobnosti skladištenja i konsolidovanja novih informacija u dugoročnoj memoriji, kao i lakoću pristupa uskladištenim informacijama. *Faktor brzine procesiranja* (engl. *Processing speed, Gs*) odslikava sposobnosti fluentnog izvođenja mentalno angažujućih, ali relativno jednostavnih ili preučenih kognitivnih zadataka, pre svega onih koji zahtevaju fokusiranu pažnju. *Brzina donošenja jednostavnih odluka i brzina reakcija* (engl. *Reaction and decision speed, Gt*) odslikava sposobnost brzog donošenja elementarnih odluka i reagovanja na jednostavne stimulse (npr. selektivno reagovanje na prisustvo određenog stimulusa)³⁷.

Neki od preostalih, nešto ređe izučavanih grupnih faktora kognitivnih sposobnosti su: *auditivno procesiranje* (engl. *Auditory processing, Ga*), koje stoji u osnovi percepcije, poimanja, diskriminacije i manipulacije, te analize i sinteze auditivnih i muzičkih informacija; *kvantitativno znanje* (engl. *Quantitative knowledge, Gq*), koje sumira širinu i dubinu proceduralnih i deklarativnih numeričkih i kvantitativnih znanja; *sposobnosti čitanja i pisanja* (*Grw*), koje odslikavaju širinu i dubinu stečenog deklarativnog i proceduralnog znanja u pogledu veština čitanja i pisanja (McGrew, 2009).

Konačno, na III stratumu CHC modela nalazi se generalni faktor inteligencije (*G*), odnosno opšta intelektualna sposobnost. *G* faktor je u najsnažnijoj vezi sa zadacima kompleksnog rezonovanja, te uključuje sve kompleksne kognitivne procese višeg reda (Carroll, 1993). Uprkos tome što je po CHC modelu kognitivnih sposobnosti *Gf* lociran na središnjem nivou hijerarhijske strukture intelekta, te predstavlja jedan od grupnih faktora podređenih *G* faktoru, neki autori (Gustafsson, 1984)

³⁷ Primitimo da neki od širokih faktora drugog reda obuhvataju koncepte o kojima je već bilo reči u prethodnim poglavljima.

smatraju da *Gf*, kako ga opisuju Katel i Horn (Horn & Cattell, 1966), zapravo predstavlja *G* faktor o kom govori Spirman (Spearman, 1904, 1927, 1946). Stoga neki autori stavljaju znak jednakosti između *G* faktora i *Gf* (Gustafsson, 1984, 1988), i *Gf* smatraju fundamentalnijim od ostalih faktora inteligencije, te najslbličnijem Spirmanovom *G* (Jensen, 1998).

Obrazac pozitivnih korelacija između različitih testova kognitivnih sposobnosti (engl. *positive manifold*), a koji je prvi uočio Spirman (Spearman, 1904) ukazuje na činjenicu da ukoliko pojedinac ima natprosečno postignuće na jednoj vrsti testova sposobnosti (npr. testovima rečnika), imaće tendenciju da postigne iznadprosečno postignuće i na drugim vrstama testova (npr. testovi matrica), i obrnuto. U skladu sa tim, empirijski podaci pokazuju da je oko 40-50% varijanse u testovima inteligencije domen-generalno, što upravo omogućava izdvajanje generalnog faktora. Ipak, činjenica da određeni testovi kognitivnih sposobnosti (npr. test rečnika, test opšte informisanosti, testovi sinonima) koreliraju snažnije među sobom nego sa drugim testovima sposobnosti (npr. testovima mentalne rotacije) dovodi do toga da se pored faktora opšte sposobnosti izdvajaju i grupni faktori sposobnosti.

Kako se, međutim, objašnjavaju ovi obrasci pozitivnih korelacija koji stoje u osnovi kako opšte sposobnosti, tako i grupnih faktora? Trenutno postoje dva dominantna istraživačka okvira unutar psihologije individualnih razlika, usmerena na razumevanje kognitivnih procesa koji leže u osnovi individualnih razlika u kognitivnim sposobnostima - *teorija preklapajućih procesa* (engl. *Process Overlap Theory, POT*) (Kovacs & Conway, 2016) i *teorija kontrole pažnje* (engl. *attention controll*) (Burgoyne et al., 2022; Burgoyne & Engle, 2020; Engle, 2002). Oba teorijska okvira su saglasna da različiti kognitivni zadaci angažuju preklapajuće domen-generalne egzekutivne procese koji nisu ograničeni na specifični sadržaj ili kognitivnu sposobnost. Veruje se da ovi procesi imaju centralnu ulogu u kognitivnom funkcionisanju i da predstavljaju „usko grlo“ u sistemu obrade informacija (Burgoyne et al.,

2022; Kovacs & Conway, 2016). Dodatno, obe teorije postuliraju da, pored domen-generalnih, različiti testovi kognitivnih sposobnosti, u zavisnosti od svog sadržaja (npr. verbalni naspram spacijalnih testova), angažuju i domen-specifične egzekutivne procese (Kovacs & Conway, 2019). Međutim, „udeo“ angažovanja domen-generalnih nasuprot domen-specifičnim procesima različit je kod različitih testova kognitivnih sposobnosti. Tako se neki testovi (npr. testovi fluidnih sposobnosti) u većoj meri oslanjaju na domen-generalne nego na domen-specifične procese, dok je kod drugih testova verovatnoća angažovanja domen-generalnih nasuprot domen-specifičnim procesima obrnuta (npr. testovi verbalnih sposobnosti, testovi spacijalnih sposobnosti). U skladu sa tim, opšti obrazac pozitivnih korelacija između testova sposobnosti objašnjava se time da gotovo svi testovi kognitivnih sposobnosti u izvesnoj meri angažuju preklapajuće domen-generalne egzekutivne procese (Burgoyne et al., 2022; Kovacs & Conway, 2016), dok su domen-specifični procesi angažovani u zavisnosti od sadržaja određenih testova. Upravo na ovaj način se objašnjava postojanje generalnog faktora inteligencije, sa jedne, i grupnih faktora inteligencije, sa druge strane, te hijerarhijska struktura kognitivnih sposobnosti, kao i diferencijalne korelacije koje grupni faktori ostvaruju sa G faktorom, a čija je magnituda u funkciji njihovog oslanjanja na preklapajuće domen-generalne procese (Slika 40)³⁸.

³⁸ Na ovom mestu je važno napomenuti da teorija preklapajućih procesa ima drugačije viđenje G faktora u odnosu na klasično psihometrijsko stanovište, CHC model inteligencije, kao i teoriju kontrole pažnje. Naime, za razliku od ustaljene ideje o G faktoru kao kauzalnom konstrukt koji *prouzrokuje* kovarijacije između različitih kognitivnih sposobnosti, odnosno predstavlja refleksiju unitarne opšte kognitivne sposobnosti, po teoriji preklapajućih procesa, G predstavlja *posledicu* distinktnih ali povezanih kognitivnih sposobnosti, te se označava kao formativni konstrukt. Sa druge strane, po ovoj teoriji, grupni faktori imaju status reflektivnih, odnosno kauzalnih konstrukata koji *prouzrokuju* korelacije između specifičnih testova sposobnosti (Kovacs & Conway, 2016, 2019).

Ipak, pošto egzekutivne funkcije nisu unitarni konstrukt, između pomenuta dva teorijska okvira trenutno ne postoji konsenzus u pogledu toga koje egzekutivne funkcije leže u osnovi više kognicije. Svakako neki od kognitivnih konstrukata kandidata su egzekutivne funkcije definisane u okviru modela Mijakija i Fridmanove, poput ažuriranja, inhibicije i premeštanja (Miyake et al., 2000; Miyake & Friedman, 2012), o kojima je već bilo reči, ali i njima srodnim domen-generalnim procesima koji stoje u osnovi kontrole pažnje - aktivnom održavanju relevantnih informacija u svesti (engl. *maintenance of goal-relevant information*) i oslobađanju od irelevantnih informacija (engl. *disengagement from no-longer-relevant information*), a koji su konceptualizovani od strane Engla i saradnika (Burgoyne & Engle, 2020; Engle, 2002; Shipstead et al., 2016).

Mere inteligencije, a posebno mere fluidnog rezonovanja, na latentnom nivou, po pravilu ostvaruju veoma visoke korelacije sa kapacitetom radne memorije (Kane et al., 2005; Oberauer et al., 2005). Razlozi za tako visoke korelacije između radne memorije i fluidnih sposobnosti upravo se pripisuju tome što se oba konstrukta u velikoj meri oslanjaju na gorenavedene domen-generalne procese, tj. egzekutivne funkcije (Burgoyne et al., 2022; Kane et al., 2001). Sa druge strane, neki psihometrijski nalazi sugerišu da ne igraju sve egzekutivne funkcije podjednaku ulogu u kognitivnim sposobnostima. Tako se pokazuje da se fluidna i kristalizovana inteligencija ekskluzivno oslanjaju na egzekutivnu funkciju ažuriranja, dok to nije nužno slučaj sa inhibicijom i premeštanjem (Friedman et al., 2006). Ipak, druge studije pokazuju da se različiti faktori kognitivnih sposobnosti u različitoj meri oslanjaju na egzekutivne funkcije, a u zavisnosti od kompleksnosti kognitivnih procesa koji stoje u osnovi datih sposobnosti (Živanović, 2019). Tako se pokazuje da Gs, koja sumira elementarne kognitivne procese kognitivne brzine, ostvaruje najviše relacije sa sve tri egzekutivne funkcije. Kako broj i kompleksnost procesa uključenih u datu kognitivnu sposobnost raste, te pored brzine procesiranja obuhvata i obradu složenih vizuelnih obrazaca (Gv) ili rezonovanje koje

obuhvata znatno veći broj procesa visoke kompleksnosti (*Gf*), broj i magnituda njihovih relacija sa egzekutivnim funkcijama opada (Živanović, 2019). Zanimljivo je da se *Gc* u najmanjoj meri oslanja na egzekutivne funkcije od svih ispitivanih faktora sposobnosti (Živanović, 2019), što se može smatrati očekivanim, imajući u vidu da širina i dubina znanja akumuliranih u deklarativnoj memoriji u najmanjoj meri zavise od efikasnosti kognitivne kontrole, te efikasnosti upravljanja kognitivnim resursima u cilju rešavanja konkretnog problema.

Procena kognitivnih sposobnosti

Procena fluidnih sposobnosti (*Gf*)

Prema CHC modelu uže sposobnosti (engl. *narrow abilities*) koje stoje u osnovi *Gf* (Carroll, 1993, 2005; McGrew, 1997, 2009) jesu:

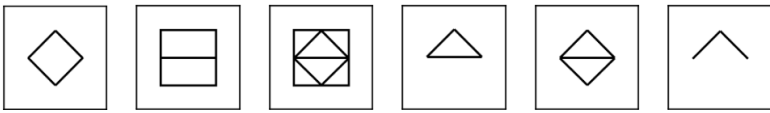
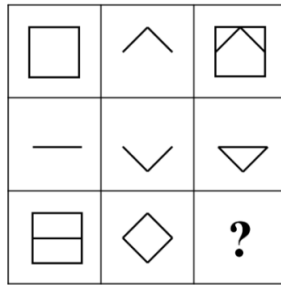
- *Opšte sekvencijalno rezonovanje* (engl. *General Sequential Reasoning, RG*) - deduktivno rezonovanje ili sposobnost praćenja određenih pravila, premisa ili uslova, te sposobnost izvođenja rešenja novog problema u jednom ili više koraka;
- *Indukcija* (engl. *Induction, I*) - sposobnost uviđanja karakteristika (npr. pravila, koncepata, procesa, trendova, članstva u klasi) koje stoje u osnovi problemskog zadatka;
- *Kvantitativno rezonovanje* (engl. *Quantitative Reasoning, RQ*) - sposobnost induktivnog i deduktivnog rezonovanja nad konceptima koji uključuju matematičke odnose i svojstva;
- *Pijaževsko rezonovanje* (engl. *Piagetian Reasoning, RP*) - serijacija, konzervacija, klasifikacija i druge kognitivne sposobnosti definisane u Pijaževskoj teoriji;
- *Brzina rezonovanja* (engl. *Speed of Reasoning, RE*) - brzina i fluentnost izvođenja zadataka rezonovanja (npr.

brzina generisanja mogućih pravila, rešenja) u ograničenom vremenu.

Kako *Gf* po definiciji odslikava sposobnost rešavanja novih problema, u proceni ovih sposobnosti po pravilu se koriste sadržaji koji su u načelu ili podjednako nepoznati svima ili u podjednakoj meri svima poznati. Zadaci fluidnih sposobnosti veoma variraju u sadržaju. Ipak, ove sposobnosti najčešće procenjuju figuralnim stimulusima, ali mogu ekskluzivno sadržati i verbalne, kao i numeričke stimulse (Wilhelm, 2005).

Testovi matrica bez ikakve sumnje predstavljaju najkorišćeniju testovnu formu za procenu fluidne inteligencije. Svakako najpoznatija verzija testa matrica jesu Ravenove progresivne matrice (Raven, 2000). Ravenove progresivne matrice (RPM) predstavljaju jednu od prvih i najuspešnijih operacionalizacija „edukcije relacija i korelata“ (Spearman, 1904, 1927). Usled visokog nivoa kompleksnosti i apstrakcije (Carpenter et al., 1990) mnogi autori ovaj test smatraju jednim od najboljih neverbalnih testova fluidnih sposobnosti, a neki ga smatraju i čistom merom opštih kognitivnih sposobnosti, odnosno *G* faktora (Carroll, 1993; Jensen, 1998; Spearman, 1946).

RPM se sastoje od serije figuralnih zadataka u kojima se ispitanicima prikazuju matrice sa nedostajućim elementom u donjem desnom uglu, a zadatak ispitanika je da uvide pravilo smene elemenata u matrici i među ponuđenim odgovorima odaberu onaj koji na adekvatan način kompletira matricu. Pored RPM, testovi matrica se nalaze i u većem broju baterija za procenu intelektualnih sposobnosti poput Vekslerove baterije testova za procenu inteligencije (Wechsler, 2008). Iako se formati matrica razlikuju od testa do testa, te mogu uključivati matrice većih (3x3) ili manjih dimenzija (npr. 2x2), nizove figura, variranje pozicije traženog rešenja u matrici i sl. (Živanović, 2019), u svim verzijama testa matrica zadatak ispitanika je da uvidi logičko pravilo po kom se figure smenjuju, te odabere odgovor koji najbolje upotpunjuje matricu (Slika 41).



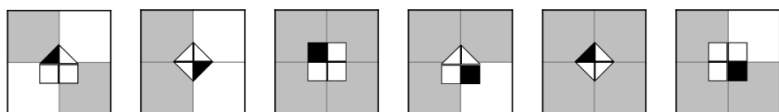
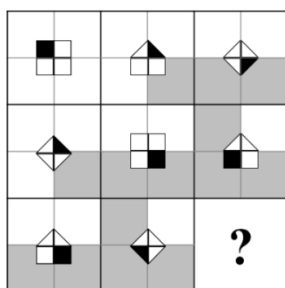
Slika 41. Primer zadatka fluidnih sposobnosti (*Gf*) iz testa Matrice (Živanović, 2019). U ovom testu ispitanik u svakom zadatku treba da uvidi pravilo smene figura u matrici i među ponuđenim opcijama odabere onu koja na adekvatan način kompletira datu matricu. U prikazanom primeru figura pod rednim brojem 3 predstavlja tačan odgovor budući da jedino ona zadovoljava pravila smene elemenata u matrici po redovima i kolonama.

Zadaci u testovima matrica su po pravilu poredani po težini, tako da pravila po kojima se figuralni elementi smenjuju po redovima i kolonama matrice postaju sve složeniji, a broj pravila koja je potrebno uvideti kako bi se došlo da tačnog rešenja progresivno raste. Uprkos drugačijim formatima zadataka u različitim testovima matrica, u svima se po pravilu traži samo jedan odgovor, i to onaj koji na najbolji način upotpunjuje datu matricu.

Ipak, postoje i testovi matrica u kojima se pred ispitanike postavlja veći broj zahteva, te se u okviru svakog zadatka traži veći broj odgovora. Tako se u Testu višestrukih rešenja (engl. *Multiple solutions test*) (Živanović et al., 2018a, 2018b) ispitanicima prikazuju matrice ili nizovi figura, a njihov zadatak je da uvide pravila smene figuralnih elemenata u matrici, te da sledeći logička pravila koja važe u matrici među ponuđenim opcijama pronađu: 1) figuru koja upotpunjuje matricu/niz na

najbolji način (engl. *the best/ideal solution*) - ovaj zahtev identičan je onom u standardnim testovima matrica 2) figuru koja predstavlja drugu najbolju opciju (engl. *second best solution*) - rešenje koje bi bilo najtačnije kada među ponuđenim opcijama ne bi bilo „idealnog“ rešenja, odnosno ispitanici treba da pronađu onu opciju koja odstupa od pravila u manjoj meri nego sve druge ponuđene opcije; 3) najlošiju, tj. najnetačniju opciju (engl. *the least accurate solution*) - opciju koja je najudaljenija od tačnog rešenja, odnosno „idealne“ opcije (Živanović et al., 2018a). U okviru svakog zadatka u testu „tačnost“ tri vrste rešenja je *a priori* kvantitativno operacionalizovana kroz broj odstupanja od pravila svakog ponuđenog odgovora, odnosno broj devijacija od „idealnog“, tj. tačnog rešenja (Slika 42).

Na ovaj način, osoba se ne suočava sa logičkim problemima za koje postoji samo jedno rešenje, već ima priliku da izrazi svoj kapacitet na širi i fleksibilniji način, te da pristupi problemu iz različitih perspektiva i da kontrastira potencijalna rešenja i bira između opcija različitog stepena tačnosti (Živanović et al., 2018b). Korišćenje standardno dobrog markera fluidnih sposobnosti uz postavljanje dodatnih zahteva potencijalno uspeva u većoj meri nego standardni testovi ove vrste da obuhvati fleksibilnost rezonovanja, te u većoj meri angažuje egzekutivne procese koji stoje u osnovi efikasnog procesiranja informacija (Živanović et al., 2018b).



Slika 42. Primer zadatka fluidnih sposobnosti (*Gf*) iz Testa višestrukih rešenja (Živanović et al., 2018b, 2018a). U svakom zadatku ovog testa ispitanici se suočavaju sa tri zahteva: 1) da među ponuđenim odgovorima odaberu najtačnije, tj. idealno rešenje, 2) da odaberu rešenje koje bi bilo tačno kada među ponuđenim opcijama ne bi postojalo tačno rešenje; 3) da odaberu najnetačnije rešenje. U navedenom primeru najtačnije, tj. idealno rešenje je opcija pod rednim brojem 3 budući da ova figura kompletira matricu na najadekvatniji način, zadovoljavajući sva pravila koja u njoj važe. Drugo najbolje rešenje je opcija pod rednim brojem 5 budući da, u poređenju sa preostalim ponuđenim opcijama, najmanje odstupa od pravila koja važe u matrici. Najlošija opcija je figura pod rednim brojem 2 budući da ona upotpunjuje matricu na najmanje adekvatan način, imajući u vidu broj odstupanja od pravila, kao i stepen tačnosti preostalih ponuđenih opcija.

Analogije, slično kao i matrice, počivaju na induktivnom rezonovanju i predstavljaju testovnu formu koja se često koristi u proceni fluidnih sposobnosti kada je fokus na verbalnom modalitetu (Wilhelm, 2005). Ipak, kako bi analogije merile fluidne, ali ne i kristalizovane sposobnosti, reči koje se koriste u analogijama bi trebalo da budu veoma jednostavne (npr. korišćenje visoko frekventnih, široko poznatih reči) kako uspeh na testu ne bi zavisio od znanja ili obrazovanja ispitanika, već isključivo odslikavao sposobnost rezonovanja.

Zadaci analogija mogu imati veći broj formi, tako da ispitanici mogu između većeg broja ponuđenih opcija birati pojedinačni pojam (npr. analogija u opštoj formi $A : B = C : ?$, gde ispitanik među ponuđenim odgovorima treba da pronađe četvrti pojam koji na odgovarajući način upotpunjuje analogiju) ili veći broj pojmova koji upotpunjuju analogiju (npr. $? : B = C : ?$), ili pak mogu među odgovorima ponuđenim u formi relacija između pojmova birati onu najsličniju relaciji između dva zadata pojma (npr. $A : B = ?$) (Živanović, 2019).

Iako relacije između pojmova mogu počivati na velikom broju principa, većina analogija bazirana je na tri generalna principa: semantičkom (npr. odnosi sinonimije, antonimije, intenziteta), klasifikacionom (npr. podređena/nadređena kategorija, deo/celina) i asocijativnom (npr. različita svojstva objekata, odnosi sekvencijalnosti između pojmova, agent-objekat relacije, kauzalne relacije). Tako, na primer, u testu Fluidne analogije (engl. *Fluid analogies*, FAL) (Živanović, 2019) ispitanicima se sukcesivno izlažu analogije u formi $A : B = ?$, a njihov zadatak je da za ograničeno vreme među parovima ponuđenih pojmova označe onaj koji sadrži istu relaciju kao i zadati par, na primer:

izvor : reka = ?

- a. temelj : kuća
- b. talas : kopno
- c. brod : krstarenje
- d. početak : kraj
- e. lopata : zemlja

Kategorički silogizmi predstavljaju drugu najpoznatiju verbalnu formu testa logičkog rezonovanja. Ovi silogizmi dati su kroz tri logička stava - dve premise, od kojih se prva naziva velikom premisom, a druga malom premisom, i zaključaka. Na primer, silogizam može glasiti: (P1) *Svi sisari hodaju*; (P2) *Kitovi su sisari*; (Z) *Kitovi hodaju*. Velika premisa opisuje odnos između velikog termina, tj. predikata silogizma (*hodaju*) i tzv. srednjeg termina

(*sisari*), dok mala premisa opisuje odnos između tzv. malog termina, tj. subjekta silogizma (*kit*) i srednjeg termina (*sisari*). Svaki od ovih termina se u silogizmu javlja po dva puta, pri čemu se srednji termin javlja samo u premisama. Na osnovu veza koje veliki i mali termin ostvaruju sa srednjim terminom može se izvesti zaključak o validnosti odnosa između malog i velikog termina datog u zaključku. Za specifikovanje relacija između termina koriste se četiri stavski kvantifikatora - *svi*, *neki*, *nijedan* i *neki nisu*. U testu silogističkog rezonovanja ispitanici mogu biti upitani da produkuju validan zaključak koji se odnosi na subjekat silogizma ili da među više ponuđenih opcija odaberu validan zaključak, ili pak da evaluiraju validnost prikazanog zaključka. Silogizmi mogu imati formu apstraktnih ili konkretnih silogizama, koji dalje mogu biti u skladu ili u suprotnosti sa prethodnim znanjem (Wilhelm, 2005).

Numerički testovi rezonovanja, za razliku od prethodnih tipova zadataka fluidnih sposobnosti, ekskluzivno koriste brojeve. Na primer, ajtemi ovog tipa testa mogu imati formu niza brojeva (engl. *number sequences*) koji se smenjuju u skladu sa određenim pravilom, a zadatak ispitanika je da dato logičko pravilo uvidi i među ponuđenim opcijama odabere broj koji na adekvatan način upotpunjuje dati niz. Na primer:

19 - 18 - 16 - 13 - 9 - ?

- a. 2
- b. 3
- c. 4
- d. 5
- e. 6

Svakako najpoznatija numerička sekvenca predstavlja Fibonačijev niz (npr. 1 - 1 - 2 - 3 - 5 - ?; ponuđene opcije: a. 6, b. 7, c. 8, d. 9, e. 10), u kojoj se svaki naredni broj u sekvenci dobija kao zbir prethodna dva broja. Kako bi testovi ovog tipa merili *Gf*, a ne druge grupne faktore sposobnosti, neophodno je da pravila smene brojeva budu bazirana na relativno

jednostavnim matematičkim operacijama, te da akcenat bude na sposobnosti uviđanja relacija, a ne na specifičnim matematičkim sposobnostima.

Procena kristalizovanih sposobnosti (Gc)

Uže sposobnosti koje stoje u osnovi Gc (McGrew, 1997, 2009) jesu:

- *Razvoj jezika* (engl. *Language Development, LD*) - opšti razvoj i razumevanje reči, rečenica i pasusa govornog maternjeg jezika (ne zahtevajući čitanje);
- *Leksičko znanje* (engl. *Lexical Knowledge, VL*) - opseg reči koje se mogu razumeti u smislu njihovog tačnog značenja, odnosno obim rečnika;
- *Sposobnost slušanja* (engl. *Listening Ability, LS*) - sposobnost slušanja i razumevanja usmene komunikacije;
- *Opšte (verbalne) informacije* (engl. *General Verbal Information, KO*) - opseg opšteg znanja;
- *Opšte informacije iz domena nauke* (engl. *General Science Information, K1*) - opseg znanja iz prirodnih nauka (npr. biologija, fizika, elektronika, mehanika);
- *Informacije o kulturi* (engl. *Information About Culture, K2*) - opseg znanja o kulturi (npr. umetnost, muzika);
- *Komunikacione sposobnosti* (engl. *Communication Ability, CM*) - sposobnost komunikacije u različitim životnim situacijama (npr. predavanja, učešće u grupi);
- *Usmena produkcija i fluentnost* (engl. *Oral Production and Fluency, OP*) - specifičnije ili uže veštine usmene komunikacije nego u Komunikacionim sposobnostima (CM);
- *Gramatička senzitivnost* (engl. *Grammatical Sensitivity, MY*) - znanje ili svest o gramatičkim svojstvima maternjeg jezika;
- *Poznavanje stranog jezika* (*Foreign Language Proficiency, KL*) - slično Razvoju jezika (LD), ali za strani jezik;

- *Kapacitet za strani jezik (Foreign Language Aptitude, LA)* - brzina i lakoća usvajanja novog jezika.

Testovi rečnika procenjuju leksičko znanje i dubinu poznavanja jezika i sastoje se od serije verbalnih pitanja u kojima se ispitanicima prikazuje reč ili pojam, a njihov zadatak je da definišu ili objasne značenje te reči (npr. Šta znači *prizeman?*). Jedan od najkorišćenijih testova ove vrste jeste subskala Rečnik (engl. *Vocabulary*) iz Vekslerove baterije za procenu intelektualnih sposobnosti WAIS-IV (Wechsler, 2008). U ovom testu ispitanicima sa čitaju reči, a od njih se traži da te reči definišu, pri čemu se tačnost i dubina poznavanja reči ocenjuje u skladu sa unapred definisanim kriterijumima, odnosno uz pomoć ključa za ocenjivanje. Pored formata pitanja sa otvorenim odgovorima, postoje i testovi rečnika u formi odgovora sa višestrukim izborom poput Mil Hil testa rečnika (engl. *Mill Hill Vocabulary Scale*).

U svrhu procene kristalizovanih sposobnosti koriste se i različite forme *testova sinonima*. Ovi testovi veoma su srodni testovima rečnika, budući da se ispitanicima prikazuju pojedinačne reči, a njihov zadatak je da među ponuđenim opcijama izaberu reč koja ima isto ili najbližije značenje kao i zadata reč. Tako na primer, u testovima ovog tipa, zadaci mogu imati sledeću formu:

vatra

- zgarište
- plamen
- varnica
- vrućina
- požar

Sličnu formu imaju i *testovi antonima*, u kojima se ispitanicima prikazuju pojedinačne reči, a njihov zadatak je da među ponuđenim opcijama izaberu reč koja ima suprotno značenje od zadate reči.

Testovi opšte informisanosti (engl. *General knowledge tests, General information tests*) procenjuju širinu i dubinu opšteg znanja iz različitih oblasti uskladištenog u semantičkoj memoriji poput znanja iz istorije, geografije, književnosti, prirodnih nauka, sporta, umetnosti itd. Ovi testovi uobičajeno imaju formu verbalnih testova sa otvorenim pitanjima poput testa Informacije (engl. *Information*) iz WAIS-IV baterije (Wechsler, 2008) ili, na primer, u Testu opšteg znanja Irvinga i saradnika (Irwing et al., 2001) (npr. *Koja je najduža reka u Aziji?*). Takođe, testovi ovog tipa neretko se sreću i u formi testa sa ponuđenim odgovorima kakvi se obično konstruišu za potrebe prijemnog ispita na Filozofskom fakultetu Univerziteta u Beogradu - na primer:

Ko je Marija Sklodovska?

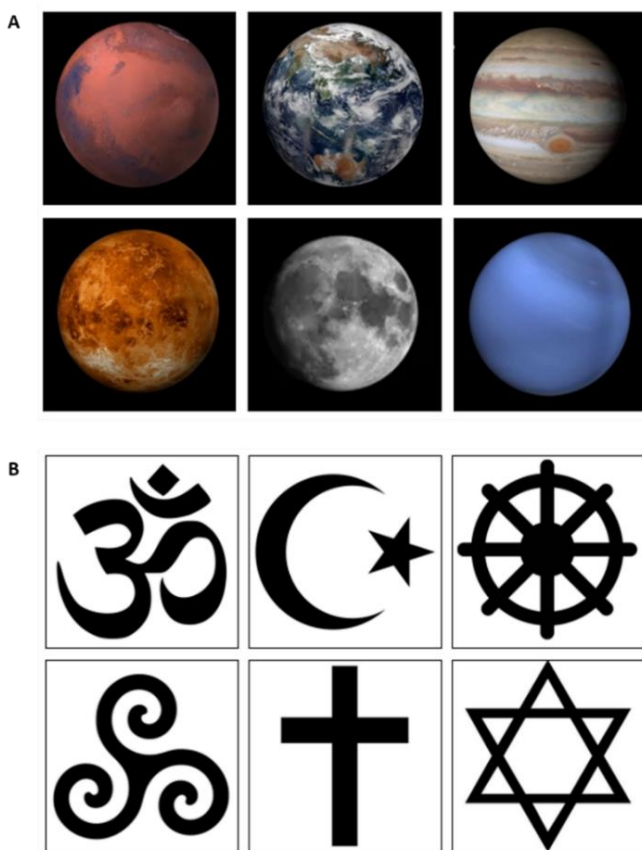
- a. Marija Terezija
- b. Marija Magdalena
- c. Marija Mediči
- d. Marija Kalas
- e. Marija Kiri

Postavka zadatka u testovima opšte informisanosti može imati i formu „izbaci uljeza“ (engl. *odd-one-out*). Tako, na primer, u testu Kristalizovane asocijacije (engl. *Crystallized associations*) (Živanović, 2019), koji pokriva preko deset širokih oblasti znanja, ispitanicima se u svakom zadatku prikazuje po pet pojmova, a njihov zadatak je da označe onaj koji ne pripada datom skupu, tj. da izbace uljeza, pri čemu se asocijacije između pojmova zasnivaju na kristalizovanim znanjima. Tako, na primer, jedan od zadataka u ovom testu glasi:

- a. Otelo
- b. Antigona
- c. Kralj Lir
- d. Magbet
- e. Hamlet

Kod testova ovog tipa važno je da pravila koja stoje u osnovi povezanosti elemenata u svakom zadatku budu relativno prominentna i jednostavna za nekog ko raspolaže dovoljnom količinom potrebnih informacija i poseduje dovoljan stepen dubine poznavanja date teme. U suprotnom, kada bi pravilo koje povezuje pojmove bilo previše apstraktno, ovi zadaci bi pored neophodnog kristalizovanog znanja težili da mere fluidne sposobnosti neophodne za uviđanje apstraktnih pravila. Ovaj format zadataka, takođe, otvara mogućnost procene poznavanja opštih informacija u neverbalnom modalitetu. Naime, kako svaki zadatak u testu ima isti zahtev („izbaci uljeza“), u testu se kao stimulusi, umesto reči, mogu ekskluzivno koristiti slike. Sa tom idejom je konstruisan Slikovni test opšte informisanosti (engl. *Pictorial general knowledge test*) (Živanović, u pripremi), koji korišćenjem isključivo neverbalnih, odnosno slikovnih stimulusa procenjuje opšte znanje iz preko deset različitih domena. U ovom testu zadatak ispitanika je da od šest ponuđenih slika odabere onu koja ne pripada skupu, pri čemu, kao i u prethodnom testu, asocijacije između opcija počivaju na kristalizovanim znanjima (Slika 43).

Tipična mera kristalizovane inteligencije jeste i test Shvatanje (engl. *Comprehension*), koji predstavlja jedan od subtestova Indeksa verbalnog razumevanja (engl. *Verbal comprehension index, VCI*) iz WAIS-IV skale za procenu inteligencije (Wechsler, 2008). U ovom testu ispitanicima se postavlja niz pitanja koja se odnose na različite aspekte svakodnevnog života, a mere znanje i razumevanje različitih socijalnih i praktičnih konteksta, poznavanje konvencionalnih standarda ponašanja, kao i opštih principa. Tako, na primer, u nekim ajtemima ovog testa, ispitanici su upitani da objasne značenje nekih poslovice. Odgovori na pitanja se ocenjuju spram kvaliteta i dubine razumevanja datih koncepata, te se boduju u skladu sa unapred definisanim ključem za ocenjivanje.



Slika 43. Primer zadatka kristalizovanih sposobnosti (Gc) iz Slikovnog testa opšte informisanosti (Živanović, u pripremi). (A) Primer zadatka koji procenjuje opšte znanje iz prirodnih nauka; (B) Primer zadatka koji procenjuje opšte znanje iz društvenih nauka. U svakom zadatku ispitanici imaju instrukciju da među ponuđenim opcijama odaberu onu koja ne pripada datom skupu.

Procena vizuelnih sposobnosti (Gv)

Uže sposobnosti koje stoje u osnovi Gv (Carroll, 1993, 2005; McGrew, 1997, 2009) jesu:

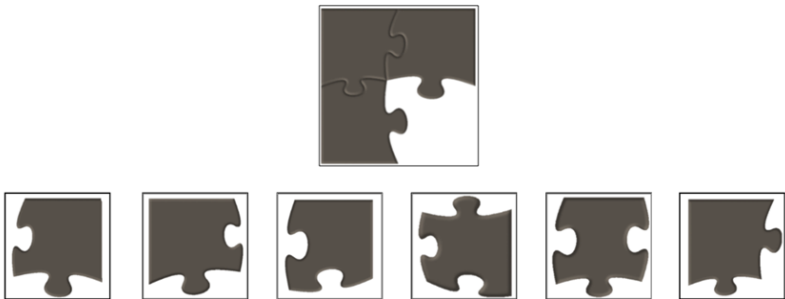
- *Spacijalne relacije* (engl. *Spatial Relations, SR*) - sposobnost brze manipulacije relativno jednostavnim vizuelnim složajevima ili održavanja orijentacije u odnosu na objekte u prostoru;
- *Vizuelno pamćenje* (engl. *Visual Memory, MV*) - sposobnost formiranja i održavanje mentalne reprezentacije vizuelnog stimulusa, uz njegovo kasnije prisećanje ili prepoznavanje;
- *Brzina vizuelnog zatvaranja* (engl. *Closure Speed, CS*) - sposobnost brzog kombinovanja nepovezanih, nejasnih ili delimično prikriivenih vizuelnih stimulusa ili obrazaca u smislenu celinu, bez poznavanja konačnog obrasca;
- *Fleksibilnost vizuelnog zatvaranja* (engl. *Closure Flexibility, CF*) - sposobnost pronalaženja i identifikacije vizuelnih figura ili složajeva ugrađenih u složen vizuelni obrazac, uz poznavanje konačnog obrasca;
- *Spacijalno skeniranje* (engl. *Spatial Scanning, SS*) - sposobnost preciznog i brzog skeniranja prostornog polja ili složaja i identifikovanje putanje kroz vizuelno polje ili obrazac;
- *Serijalna perceptualna integracija* (engl. *Serial Perceptual Integration, PI*) - sposobnost opažanja i identifikacije slikovnih ili vizuelnih složajeva kada se delovi datog složaja brzo prezentuju u serijskom ili sukcesivnom redosledu;
- *Procena dužine* (engl. *Length Estimation, LE*) - sposobnost precizne procene ili poređenja vizuelnih dužina i distanci bez upotrebe mernih instrumenata;
- *Perceptualne iluzije* (engl. *Perceptual Illusions, IL*) - sposobnost opiranja uticaju perceptivnih iluzija koje uključuju geometrijske oblike;
- *Perceptualne alternacije* (engl. *Perceptual Alternations, PN*) - doslednost u brzini smenjivanja različitih vizuelnih percepcija;
- *Vizuelizacija* (engl. *Visualization, Vz*) - sposobnost mentalne manipulacije objektima ili vizuelnim

složajevima i sposobnost da se „vidi“ kako bi izgledali u izmenjenim uslovima;

- *Vizuelna imaginacija* (engl. *Imagery, IM*) – sposobnost vividne mentalne manipulacije apstraktnim spacijalnim formama.

U svrhu procene faktora vizuelne percepcije često se koriste različite forme *testova vizuelnih slagalica*. Tako se u istoimenom subtestu iz WAIS-IV baterije (engl. *Visual puzzles*) ispitanicima prezentuju nizovi kompletiranih slagalica, a njihov zadatak je da za svaku slagalicu u ograničenom vremenu između šest ponuđenih delova slagalice izaberu tri koja kada se spoje daju prikazanu slagalicu (Wechsler, 2008).

Slično tome, u testu Slagalica (engl. *Puzzles*) (Živanović, 2019) ispitanicima se prikazuju nedovršene slagalice, međutim, njihov zadatak je da među šest ponuđenih elemenata odaberu onaj koji može da kompletira datu slagalicu (Slika 44), pri čemu u svakom zadatku postoji samo jedan element koji, kada se rotira u odgovarajuću poziciju, može upotpuniti slagalicu na adekvatan način.

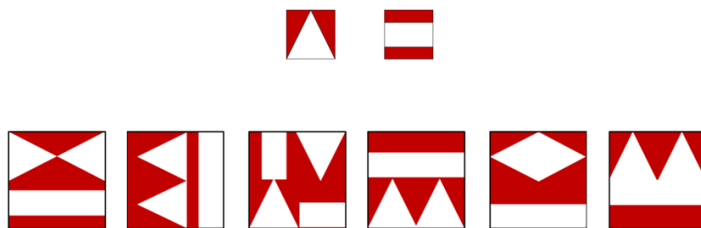


Slika 44. Primer zadatka vizuelnog procesiranja (*Gv*) iz testa Slagalica (Živanović, 2019). U ovom testu zadatak ispitanika je da među ponuđenim elementima odabere onaj koji na adekvatan način upotpunjuje zadatu slagalicu.

Pored testova slagalica, za procenu *Gv* često se koriste i testovi sa nešto manjim naglaskom na sposobnostima percepcije

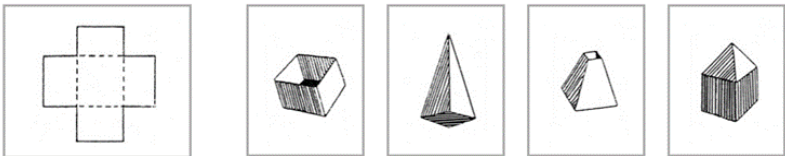
spacijalnih relacija i mentalnoj rotaciji, a koji veći akcentat stavljaju na perceptualnu i vizuospacijalnu organizaciju, te efikasno prepoznavanje vizuelnih složajeva i izdvajanje figure od pozadine u vizuelnim stimulusima. Tako se, na primer, u testu Kocka-mozaik (engl. *Block design*) iz WAIS-IV baterije (Wechsler, 2008) ispitanicima prikazuju serije slika sa šarama različitih konfiguracija. Ispitanicima sa daje određen broj kocki čije su stranice ocrtane različitim šarama i koji se mogu kombinovati na različite načine kako bi se formirali dati obrasci ili oblici. Njihov zadatak je da, gledajući zadati model, za ograničeno vreme i koristeći raspoložive kocke, rekonstruišu zadatu sliku.

Test Mozaik (engl. *Mosaic*) (Živanović, 2019) sličan je prethodno opisanom testu, sa tom razlikom da ne zahteva manuelnu manipulaciju elementima i ne procenjuje vizuomotornu koordinaciju, te je stoga pogodan za grupno zadavanje. Naime, u ovom testu ispitanicima se na ekranu prikazuje određeni broj elemenata različitih šara (od jednog do tri elementa), a njihov zadatak je da za ograničeno vreme među šest ponuđenih mozaika identičnih dimenzija, ali različitih konfiguracija šara, odaberu onaj koji može biti sastavljen korišćenjem zadatih elemenata. Dakle, zadatak ispitanika jeste da izabere onaj mozaik koji, bez ostatka, sadrži sve zadate elemente (Slika 45).



Slika 45. Primer zadatka vizuelnog procesiranja (Gv) iz testa Mozaik (Živanović, 2019). Ispitanik ima instrukciju da od ponuđenih šest mozaika odabere onaj koji se može dobiti kombinovanjem zadatih elemenata bez ostatka, tj. njihovim ređanjem jednih pored drugih, pri čemu se svaki od zadatih elemenata može pojaviti u mozaiku više puta.

Jedna od čestih formi testova spacijalne vizuelizacije su testovi u kojima se ispitanicima prikazuju razvijeni nacrti geometrijskih figura, a njihov zadatak je da zamisle koje bi geometrijsko telo dobili kada bi se zadati nacrt presavio na naznačenim mestima i shodno tome među ponuđenim geometrijskim figurama odaberu odgovarajuću opciju (Slika 46). Jedan od takvih testova može se pronaći u testu IT2 (engl. *Three-dimensional space*), koji potiče iz General Aptitude Test Battery (GATB) (Lazarevic & Knezevic, 2008), a nalazi se i u okviru baterije za procenu kognitivnih sposobnosti KOG9 (Wolf et al., 1992).



Slika 46. Primer zadatka vizuelnog procesiranja (Gv) iz testa IT2 (Wolf et al., 1992). U ovom testu zadatak ispitanika je da među ponuđenim geometrijskim figurama odabere onu koja bi se dobila kada bi se nacrt sa leve strane presavio na naznačenim mestima.

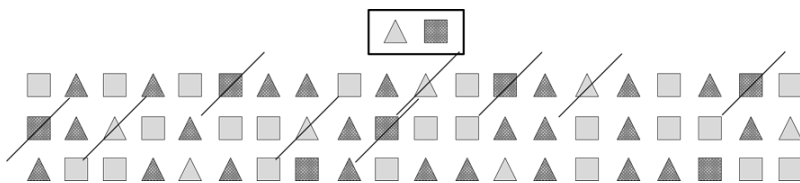
Procena brzine procesiranja (Gs)

Uže sposobnosti u okviru Gs (Carroll, 1993, 2005; McGrew, 1997, 2009) jesu:

- *Perceptualna brzina* (engl. *Perceptual Speed, P*) - sposobnost brze pretrage i komparacije poznatih vizuelnih simbola ili vizuelnih složajeva koji su prezentovani jedni pored drugih ili su razdvojeni u vizuelnom polju;
- *Brzina rada na testu* (engl. *Rate-of-Test-Taking, R9*) - sposobnost brzog izvođenja relativno jednostavnih testova koji zahtevaju veoma jednostavne odluke;
- *Sposobnost operisanja brojevima* (engl. *Number Facility, N*) - sposobnost brze i precizne manipulacije brojevima, od elementarnih veština brojanja i

prepoznavanja brojeva do naprednijih veština sabiranja, oduzimanja, množenja i deljenja.

Jedna od često korišćenih testovnih formi koji mere kognitivnu brzinu procesiranja su različiti testovi vizuelne pretrage, poput testova Precrtavanje (engl. *Cancelation*) i Traženje simbola (engl. *Symbol search*) iz WAIS-IV baterije za procenu inteligencije (Wechsler, 2008). U testu Vizuelna pretraga (engl. *Visual search*), koji predstavlja adaptaciju gorepomenutog testa Precrtavanja (Živanović, 2019), ispitanici imaju zadatak da na dugačkoj listi figura u okviru koje se smenjuju sivi i crni trouglovi i kvadrati, idući sleva nadesno, za ograničeno vreme što tačnije i brže uporedo linijski pretražuju i precrtavaju dve zadate figure - sivi trougao i crni kvadrat (Slika 47).



Slika 47. Primer sekvence stimulusa iz testa brzine procesiranja (Gs) Vizuelna pretraga (Živanović, 2019). Zadatak ispitanika je da što brže i tačnije sleva nadesno linijski pretražuje i precrtava dve zadate figure mete - sivi trougao i crni kvadrat.

Slično tome, u testu Traženje simbola (Wechsler, 2008) ispitanici imaju zadatak da za kratko vreme koje im je na raspolaganju pretražuju nizove simbola i za svaki od nizova označe da li se u njemu nalazi neki od zadatih simbola za pretragu.

Srodan pomenutim testovima je i Test identičnih figura (IT1), koji se nalazi u okviru baterije testova KOG9 (Wolf et al., 1992), a koji je preuzet iz Multifaktorske baterije testova (engl. *General Aptitude Test Battery - GATB*) (Lazarevic & Knezevic, 2008). U ovom testu ispitanicima se izlažu slike različitih predmeta, a njihov zadatak je da među ponuđenim opcijama pronađu onu

koja je u pogledu svih vizuelnih karakteristika identična zadatoj slici (Slika 48).



Slika 48. Primer Testa brzine procesiranja (Gs) - IT1 (Wolf et al., 1992). U ovom testu zadatak ispitanika je da za ograničeno vreme među ponuđenim slikama alata označi onu koja je identična zadatoj slici koja se nalazi prva u nizu.

U testu Šifra (engl. *Coding*) ispitaniku se prikazuje „šifrnarik“, koji sadrži jednocifrene brojeve asocirane sa određenim simbolima (Wechsler, 2008). Zadatak ispitanika je da na dugačkoj listi brojeva, koristeći „šifrnarik“, idući redom pored svakog broja prepíše simbol koji je uparen sa njim. Slično tome, u testu Simbol (Živanović, 2019) ispitanicima se prezentuje niz od deset nepoznatih simbola ispod kojih je prikazano deset slova latiničnog alfabeta gde je svaki od simbola arbitrarno asociran sa po jednim slovom (Slika 49). Zadatak ispitanika je da na dugačkoj listi, koristeći prvi red, odnosno „legendu“, za veoma kratko vreme (npr. 60 sekundi), idući redom sleva nadesno, bez preskakanja polja, što brže i tačnije ispod svakog simbola upíše njemu odgovarajuće slovo.

᠙	᠊	᠒	᠋	᠌	᠍	᠎	᠏	᠐	᠑
S	P	N	R	T	M	C	Z	L	B

᠋	᠒	᠌	᠎	᠏	᠋	᠍	᠊	᠙	᠑
...

Slika 49. Primer sekvence stimulusa iz testa brzine procesiranja (Gs) Simbol (Živanović, 2019). U ovom testu zadatak ispitanika je da što brže i tačnije idući sleva nadesno ispod svakog simbola upíše odgovarajuće slovo, a u skladu sa priloženim „šifrnarikom“.

Procena sposobnosti kratkoročnog pamćenja (Gsm)

Uže sposobnosti Gsm faktora (McGrew, 2009) jesu:

- *Raspon memorije* (engl. *Memory Span, MS*) - sposobnost praćenja i trenutnog prizivanja temporalno uređenih elemenata u tačnom redosledu nakon jedne prezentacije;
- *Radna memorija* (engl. *Working Memory, MV*) - sposobnost privremenog skladištenja i izvođenja kognitivnih operacija nad informacijama koje zahtevaju podeljenu pažnju i upravljanje ograničenim kapacitetom kratkoročne memorije.³⁹

U tipičnom zadatku *raspona kratkoročne memorije* ispitanicima se (auditivno ili vizuelno) izlažu sekvence jednocifrenih brojeva (npr. 5 - 7 - 2 - 3 - 9 - 4 - 8) ili slova, počevši od veoma kratkih (npr. dva broja), pa sve do veoma dugih sekvenci (npr. 10 i više brojeva), a njihov zadatak je da ih ponove istim redosledom kojim su im bili prezentovani (npr. 5 - 7 - 2 - 3 - 9 - 4 - 8). U testovima ovog tipa, umesto brojeva mogu se koristiti slova ili reči. Kao što je ranije napomenuto ovi zadaci mere primarne memorijske procese privremenog skladištenja informacija i ne zahtevaju manipulaciju nad upamćenim sadržajima, niti deljenje pažnje i simultano procesiranje informacija, te efikasno upravljanje limitiranim kognitivnim resursima.

Za razliku od toga, ponavljanja istog niza prezentovanih brojeva unazad (npr. 8 - 4 - 9 - 3 - 2 - 7 - 5) predstavlja tipičan zadatak *radne memorije* budući da je za uspešno izvođenje ovog zadatka potrebno ne samo pasivno skladištenje informacija već i njihovo simultano procesiranje, odnosno manipulacija nad njihovim redosledom. Slično tome, ponavljanje brojeva po rastućem nizu predstavlja često korišćenu jednostavnu formu zadatka radne memorije (npr. 2 - 3 - 4 - 5 - 7 - 8 - 9). Dodatno,

³⁹ O drugim operacionalizacijama radne memorije, odnosno ažuriranja već je bilo reči u poglavlju o egzekutivnim funkcijama.

u jednostavnim zadacima radne memorije ponekad se slova i brojevi kombinuju (npr. U - 6 - P - 9 - B - 1 - L - 2), tako da je zadatak ispitanika da najpre ponovi brojeve rastućim redosledom, a zatim slova po azbučnom ili abecedom redu (npr. 1 - 2 - 6 - 9 - B - L - P - U) (Wechsler, 2008).

U proceni radne memorije često se koriste tzv. dualni zadaci (engl. *dual task*), odnosno zadaci kompleksnog raspona (engl. *complex span*), koji za razliku od zadataka jednostavnog raspona (engl. *simple span*), pored memorisanja zahtevaju i simultano procesiranje informacija. Jedan od često korišćenih zadataka ovog tipa je zadatak operacionalnog raspona (engl. *operation span*, *OSPAN*), u kom ispitanici pokušavaju da zapamte sekvencijalno prikazane reči u tačnom redosledu izlaganja, dok istovremeno rešavaju relativno jednostavne matematičke jednačine (Turner & Engle, 1989). Tako se ispitanicima sukcesivno prezentuju parovi matematičkih jednačina (npr. $10 - 3 \times 2 = ?$) i reči (npr. SUNCE), a njihov zadatak je da što brže i tačnije pročitaju jednačinu naglas i daju odgovor (ili validiraju već prikazan odgovor), a zatim pročitaju reč koja je prikazana uz datu jednačinu. Na kraju sekvence ispitanici treba da ponove svaku od prethodno prikazanih reči po tačnom redosledu izlaganja.

Slično tome, u zadatku raspona čitanja (engl. *reading span*, *RSPAN*) ispitanicima se sukcesivno prikazuju nepovezane rečenice, a njihov zadatak je da evaluiraju njihovu smislenost, istovremeno pokušavajući da upamte slovo koje je prikazano uz svaku rečenicu (Kane et al., 2004). Nakon evaluacije poslednje rečenice u sekvenci, ispitanici treba da se prisete svakog od prethodno prezentovanih slova po tačnom redosledu izlaganja [za pregled zadataka raspona radne memorije vidi (Conway et al., 2005)].

Procena brzine reakcije i donošenja jednostavnih odluka (Gt)

Gt, odnosno brzina donošenja elementarnih odluka, procenjuje se hronometrijskim metodama (npr. vreme reakcije) u okviru

tzv. elementarnih kognitivnih zadataka (engl. *elementary cognitive tasks, ECT*). Ipak, eksperimentalne paradigme namenjene proceni *Gt* uglavnom nisu inkorporirane u konvencionalne i široko korišćene baterije testova za procenu kognitivnih sposobnosti.⁴⁰ Uže sposobnosti koje stoje u osnovi *Gt* (Carroll, 1993; McGrew, 1997, 2009), a koje ujedno predstavljaju i najčešće korišćene eksperimentalne paradigme za procenu *Gt* jesu:

- *Jednostavno vreme reakcije* (engl. *Simple Reaction Time, R1*) - vreme reakcije na prezentaciju jednog vizuelnog ili slušnog stimulusa;
- *Izborna vremena reakcije* (*Choice Reaction Time, R2*) - vreme reakcije na jedan od dva ili više stimulusa, u zavisnosti od toga koja je opcija signalizirana;
- *Brzina mentalne komparacije* (engl. *Mental Comparison Speed, R7*) - vreme reakcije u zadatku poređenja stimulusa spram specifičnih atributa;
- *Vreme inspekcije* (engl. *Inspection Time, IT*) - trajanje izlaganja potrebno da se pouzdano identifikuje jednostavan stimulus (npr. dve paralelne linije koje se razlikuju po dužini i koje su na vrhu spojene poprečnom linijom).

Neuralne osnove kognitivnih sposobnosti

Kao i u slučaju egzekutivnih funkcija, kognitivne sposobnosti se tradicionalno atribuiraju prefrontalnim oblastima mozga. Ipak, empirijski nalazi ukazuju da iako nesumnjivo važne, prefrontalne regije svakako nisu jedine oblasti neokorteksa koje učestvuju u višoj kogniciji. Trenutno najbolji odgovor na pitanje o biološkim osnovama inteligencije pruža tzv. *parijeto-*

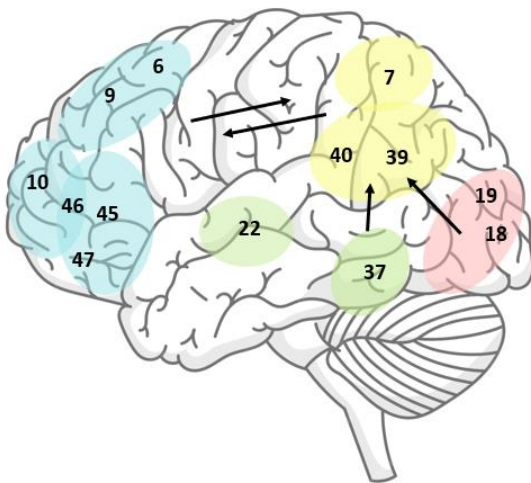
⁴⁰ Jedan od glavnih razloga za to je što hronometrijske metode zahtevaju specifičnu opremu za precizno merenje vremena reakcije ispitanika, odnosno preciznu manipulaciju vremenom izlaganja stimulusa, te je računarsko administriranje ovih testova korišćenjem nekih od specijalizovanih softvera neizostavno.

frontalna teorija integracije (engl. *Parieto-Frontal Integration Theory, P-FIT*). Na osnovu pregleda neuroimidžing studija, kao i studija pacijenata sa lezijama mozga, autori P-FIT (Jung & Haier, 2007) izveštavaju o iznenađujućoj korespondenciji nalaza o neuralnim korelatima učinka u zadacima koji anagažuju intelektualne sposobnosti, te izdvajaju diskretne regione mozga koji verovatno stoje u osnovi individualnih razlika u inteligenciji (Slika 50).

Prema P-FIT kao regioni od ključnog značaja za kognitivne sposobnosti izdvajaju se regije prefrontalnog korteksa (BA 6, BA 9, BA 10, BA 45, BA 46, BA 47), inferiorni (BA 39, BA 40) i superiorni parijetalni režanj (BA 7), anteriorni cingulatni korteks (BA 32) i regioni mozga unutar temporalnog (BA 21, BA 37) i okcipitalnog režnja (BA 18, BA 19). Jung i Haier izveštavaju o konvergirajućim i visoko replikabilnim nalazima o značaju pomenutih regija za kognitivne sposobnosti kroz veći broj studija i kroz različite metode istraživanja (Jung & Haier, 2007).

U okviru P-FIT postulirani su nivoi obrade informacija unutar parijeto-frontalne funkcionalne mreže. Naime, prva faza obrade informacija odvija se u zonama mozga koje primaju senzorne inpute, specifično okcipitalnom i temporalnom režnju. Tako su ekstrastrijatne oblasti (BA 18, BA 19) i fuziformni girus (BA 37) uključeni u prepoznavanje, imaginaciju i elaboraciju vizuelnih inputa, dok se u Vernikeovoj zoni (BA 22) odvija analiza auditivnog inputa. U drugoj fazi obrade vrši se integracija senzornih informacija u inferiornim i superiornim parijetalnim oblastima, odnosno angularnom girusu (BA 39), supramarginalnom girusu (BA 40), kao i superiornom parijetalnom režnju (BA 7). Treća faza obrade informacija odvija se u interakciji parijetalnih i frontalnih oblasti. Upravo ova faza obrade stoji u osnovi psiholoških procesa rešavanja problema, evaluacije i testiranja hipoteza i u nju su uključene oblasti prefrontalnog korteksa (BA 6, BA 9, BA 10, BA 45, BA 46, BA 47). Dodatno, u ovoj fazi obrade informacija značajnu ulogu u selekciji i inhibiciji konkurentnih odgovora ima anteriorni cingulatni korteks (BA 32). Ipak, kao regije od presudnog

značaja za kognitivne sposobnosti autori ističu diskretne regije dorzolateralnog i ventrolateralnog prefrontalnog korteksa (BA 9, BA 46, BA 45, BA 47) i inferiornog i superiornog parijetalnog korteksa (BA 7, BA 40) (Jung & Haier, 2007). Pored ovih zona, P-FIT ističe značaj aksonskih snopova koji povezuju parijetalni i frontalni režanj, pre svih arcuate fasciculus, na taj način postulirajući da funkcionalnu kortikalnu osnovu kognitivnih sposobnosti ne čine samo aktivnosti unutar diskretnih regiona frontalnog, odnosno parijetalnog režnja, već i interakcija unutar celokupne fronto-parijetalne mreže.



Slika 50. Neuralne osnove kognitivnih sposobnosti postulirane u okviru P-FIT

Neuroimidžing studije i studije lezija koje su usledile nakon formulisanja parijeto-frontalne teorije integracije pružile su potvrdu značaja postuliranih čvorišta neuralne mreže i integriteta njihovih neuralnih veza u kognitivnim sposobnostima (Barbey, Colom, et al., 2013; Barbey et al., 2012; Colom et al., 2009, 2010; Deary et al., 2010; Gläscher et al., 2009, 2010; Song et al., 2008). Ipak, neki nalazi su pokazali

da korespondencija relacija neuralnih lokusa postuliranih u okviru P-FIT nije apsolutna, te se neretko dobijaju nalazi koji ukazuju na povezanost dodatnih regija mozga sa kognitivnim učinkom u testovima sposobnosti.

Formulacija P-FIT motivisala je ekspanziju istraživanja o neuralnim osnovama kognitivnih sposobnosti, koja u obzir uzimaju sve moždane regione (engl. *whole-brain approach*) ili ispituju regione od interesa (engl. *region of interest, ROI*) izvan prefrontalnog korteksa. Na osnovu tih analiza čini se izvesnim da regije unutar prefrontalnih oblasti, pre svega dorzolateralnog i ventrolateralnog prefrontalnog korteksa, iako nesumnjivo važne, ne predstavljaju jedine neuralne supstrate kognitivnih sposobnosti. Drugim rečima, dosadašnja empirijska evidencija ne ide u prilog tezi o visoko lokalizovanom neuralnom G faktoru unutar prefrontalnih oblasti korteksa (Duncan et al., 2000), već pre nekoj vrsti široko distribuirane neuralne mreže, za koju važi da aktivnost kako unutar regiona tako i funkcionalna povezanost i komunikacija među regionima determinišu efikasnost i uspešnost u obavljanju kompleksnih kognitivnih zadataka.

Neuromodulacija kognitivnih sposobnosti

Empirijska evidencija o efektima tDCS na više kognitivne sposobnosti je veoma ograničena. Najverovatniji razlog za to je što su, sa jedne strane, više kognitivne sposobnosti, tj. ono što nazivamo inteligencijom, visoko stabilne i u velikoj meri zavisne od genetskih činilaca, a sa druge strane, to što širok spektar patoloških stanja pokazuje smanjene kognitivne kapacitete, ali oni retko predstavljaju primarni deficit za koji se traži alternativni tretman. Pored toga, ideja da se na bilo koji način, makar i privremeno, utiče na kognitivne sposobnosti koje bismo mogli nazvati inteligencijom, otvara dodatna etička pitanja koja se tiču motivacije istraživača za ispitivanje augmentativnih potencijala tehnika neinvazivne neuromodulacije. Na ovom mestu važno je naglasiti da je

primena transkranijalne električne stimulacije u kontekstu viših kognitivnih sposobnosti, tj. inteligencije usmerena na ostvarivanje kratkotrajnih neuromodulatornih efekata sa ciljem boljeg razumevanja neuralnih osnova ovih sposobnosti. Tako, na primer, istraživači mogu biti zainteresovani za diferencijalne efekte stimulacije iznad različitih čvorišta fronto-parijetalne mreže na zadatke koji mere različite domene sposobnosti pretpostavljene CHC modelom, ili ispitivanje efekata oscilatornih protokola različitih frekvencija na izvedbu kompleksnih kognitivnih zadataka kako bi se odgovorilo na pitanja o kauzalnoj ulozi različitih neuralnih ritmova u višoj kogniciji. Dodatno, imajući u vidu da su tES tehnike, kao što smo već videli, pokazale izvestan potencijal u modulaciji egzekutivnih funkcija - gradivnih blokova više kognicije, na osnovu psihometrijskih relacija između dva seta konstrukata, opravdano je očekivati da se modulatorni efekti zabeleženi na elementarnijim kognitivnim procesima u izvesnoj meri odraze i na, sa njima povezane, više kognitivne procese. Na taj način, saznanja iz studija neinvazivne neuromodulacije mogu dodatno rasvetliti prirodu i strukturu povezanosti različitih kognitivnih sposobnosti, te doprineti našem razumevanju neuralne arhitekture viših kognitivnih funkcija.

Jedna od prvih studija koje su se bavile ovom problematikom (Sellers et al., 2015) ispitivala je uticaj anodne tDCS iznad levog i desnog dorzolateralnog prefrontalnog korteksa, kao i bilateralne stimulacije ovih regija (2 mA, 20 minuta, povratna elektroda Cz) na četiri indeksa derivirana iz WAIS-IV baterije (Wechsler, 2008) - Indeks perceptualnog rezonovanja (engl. *Perceptual Reasoning Index*), Indeks verbalnog razumevanja (engl. *Verbal Comprehension Index*), Indeks radne memorije (engl. *Working Memory Index*), Indeks brzine procesiranja (engl. *Processing Speed Index*), kao i ukupni IQ (engl. *Full-Scale IQ*). Rezultati studije su pokazali da anodna tDCS, suprotno očekivanjima, ostvaruje negativan efekat, tj. smanjuje ukupan kognitivni performans na bateriji testova, pre svega usled degradacije učinka na indeksu perceptualnog rezonovanja nakon stimulacije desnog prefrontalnog korteksa, dok je sličan

efekat na nivou trenda zabeležen i u slučaju levostrane i bilateralne stimulacije dorzolateralnog prefrontalnog korteksa.

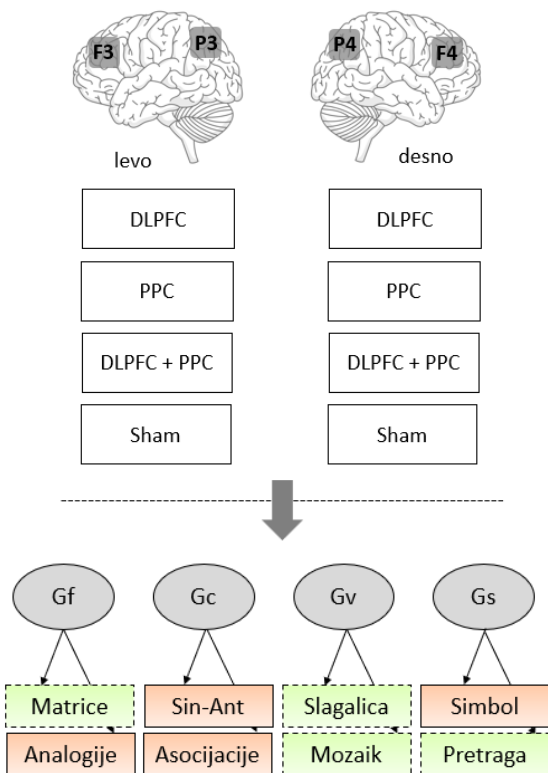
U narednoj studiji u kojoj je korišćena HD-tDCS (Arif et al., 2021) ispitanici su prolazili kroz tri eksperimentalne situacije kontrabalansiranim redosledom (2 mA, 20 minuta) - lažnu stimulaciju, stimulaciju levog i stimulaciju desnog dorzolateralnog prefrontalnog korteksa nakon čega su rešavali adaptiranu verziju Ravenovih matrica. Rezultati su pokazali da aktivna stimulacija ne dovodi do promena u tačnosti na testu figuralnog rezonovanja, pri čemu su u sve tri situacije dobijeni veoma visoki prosečni procenti tačnosti (88.8%-89.7%), koji su potencijalno onemogućili detektovanje efekata. Jedini značajan efekat stimulacije zabeležen je na vreme reakcije, gde se pokazalo da do ubrzanja u vremenu reakcije dolazi nakon stimulacije desnog ali ne i levog dorzolateralnog prefrontalnog korteksa (Arif et al., 2021).

U studiji Brem i saradnika (Brem et al., 2018) proveravano je da li tridesetominutni adaptivni trening egzekutivnih funkcija uparen sa različitim protokolima transkranijalne električne stimulacije dovodi do transfera efekata na fluidne sposobnosti. Studija je dizajnirana kao eksperiment sa pet paralelnih grupa. Dve grupe zdravih dobrovoljaca su u devet eksperimentalnih sesija prolazile kroz gejmifikovane verzije zadataka egzekutivnih funkcija ažuriranja, inhibicije i premeštanja tokom kojih su bili podvrgnuti klasičnoj tDCS (anoda F3, katoda Fp2), klasičnom tRNS protokolu (elektrode iznad F3 i F4). Druge dve grupe ispitanika su uz isti kognitivni trening bile izložene multifokalnim protokolima dizajniranim na algoritmima baziranim na metaanalizi neuroimidžing studija egzekutivnih funkcija, a u cilju maksimizacije efekata stimulacije na egzekutivne funkcije. Tako je treća grupa uz devet tridesetominutnih adaptivnih trening sesija egzekutivnih funkcija prolazila kroz multifokalnu tDCS (pozitivno polarisane elektrode iznad F3, F4, P3 i P4; negativno polarisane elektrode iznad Fz, T7, T8 i Oz), dok je četvrta grupa bila izložena multifokalnoj gama (40 Hz) tACS (elektrode iznad F3, F4, Fz, P3,

P4, PO7 i PO8). Konačno, peta grupa ispitanika služila je kao kontrola budući da nije prolazila ni kroz kognitivni trening niti stimulaciju. Kao krajnja ishodišna mera korišćen je objedinjeni skor na tri testa fluidne inteligencije koje su ispitanici rešavali pre i nakon stimulacije. Rezultati su pokazali da eksperimentalne grupe koje su primile tDCS, multifokalnu tDCS, kao i tRNS postižu veći napredak u testovima fluidnog rezonovanja nego kontrolna grupa. Dodatno, pokazalo se da je promena u postignuću na merama *Gf* u slučaju multifokalne tDCS i tRNS posredovana progresijom u gejmfikovanim zadacima egzekutivnih funkcija, dok je medijatorski efekat slične magnitude zabeležen i u slučaju klasične tDCS, ali međutim, nije dosegao prag statističke značajnosti (Brem et al., 2018). Ipak, kako ova studija nije uključila klasični protokol lažne stimulacije uparen sa kognitivnim treningom, veoma je teško suditi o tome da li se opservirani efekti mogu pripisati kognitivnom treningu, stimulaciji ili njihovoj kombinaciji.

U jednoj našoj studiji o bihevioralnim efektima anodne tDCS (Živanović, 2019; Živanović et al., u pripremi) na kognitivne sposobnosti, ispitivani su efekti tDCS iznad većeg broja lokusa fronto-parijetalne mreže, a bihevioralni efekti mereni su pomoću širokog spektra zadataka kognitivnih sposobnosti, uz istovremeno praćenje efekata stimulacije na zadacima tri egzekutivne funkcije. Naime, u ovom istraživanju dve grupe ispitanika su kontrabalansiranim redosledom prolazile kroz četiri eksperimentalne situacije - stimulaciju dorzolateralnog prefrontalnog korteksa, stimulaciju posteriornog parijetalnog korteksa, bi-lokusnu stimulaciju, tj. stimulaciju oba lokusa, i lažnu stimulaciju, pri čemu je prva grupa bila podvrgnuta stimulaciji lokusa leve, a druga desne hemisfere. Nakon svake sesije (20 minuta, 1.8 mA, povratna elektroda na kontralateralnom obrazu), tj. u oflajn protokolu ispitanici su kontrabalansiranim redosledom rešavali po dva testa svakog od četiri široka faktora sposobnosti - *Gf*, *Gc*, *Gv* i *Gs* (Slika 51), kao i zadatke egzekutivnih funkcija. Ovako koncipiran eksperimentalni dizajn predstavlja do sada najobuhvatniju studiju efekata tDCS na više kognitivne sposobnosti, kako u

pogledu lokusa stimulacije unutar fronto-parijetalne mreže, tako i u pogledu ishodišnih mera, koje se direktno mapiraju unutar psihometrijsko-teorijskog modela kognitivnih sposobnosti.



Slika 51. Shematski prikaz studije o efektima tDCS fronto-parijetalne mreže na više kognitivne funkcije (Živanović, 2019; Živanović et al., u pripremi). Osam eksperimentalnih kondicija spram tipa i lokusa stimulacije (2x4; lateralizacija x lokus/protokol) i 8 ishodišnih mera (2x4; po dva zadatka za svaki od četiri široka faktora). DLPFC - dorzolateralni prefrontalni korteks; PPC - posteriorni parijetalni korteks; Gf - fluidna inteligencija, Gc - kristalizovana inteligencija, Gv - vizuelno procesiranje, Gs - brzina procesiranja. Zadaci u verbalnom modalitetu obeleženi su crvenom bojom, dok su zadaci u neverbalnom modalitetu obeleženi zelenom bojom.

Rezultati su pokazali da, u poređenju sa lažnom, anodna stimulacija desnog dorzolateralnog prefrontalnog korteksa, kao i desnog parijetalnog korteksa, dovode do slabijeg učinka na testu figuralnog rezonovanja (test Matrice), dok su slični rezultati zabeleženi i u pogledu analoškog rezonovanja (test Fluidne analogije). Za razliku od navedenog, nakon stimulacije desnog dorzolateralnog prefrontalnog korteksa, kao i desnog posteriornog parijetalnog korteksa, zabeleženi su facilitatorni efekti na jednom od testova vizuelnog procesiranja (test Slagalica). Takođe, pokazalo se da stimulacija levog dorzolateralnog prefrontalnog korteksa dovodi do poboljšanja učinka u brzini procesiranja u verbalnom modalitetu (test Simbol). Sa druge strane, dobijeno je da stimulacija desnog posteriornog parijetalnog korteksa dovodi do facilitacije brzine procesiranja u neverbalnom modalitetu (test Vizuelna pretraga), pri čemu je sličan trend zabeležen i nakon stimulacije desnog dorzolateralnog prefrontalnog korteksa. Nasuprot tome, pokazalo se da tDCS ne ostvaruje modulatorne efekte na mere kristalizovanih sposobnosti. Konačno, istovremena stimulacija dorzolateralnog i posteriornog parijetalnog korteksa ispostavila se neefikasnom u modulaciji postignuća na svim testovima sposobnosti, najverovatnije usled upola manjeg intenziteta stimulacije po elektrodi u poređenju sa monolokusnim stimulacijama (0.9 mA nasuprot 1.8 mA).

Na osnovu dobijenog sklopa rezultata moguće je izvesti nekoliko zaključaka. Pre svega, kako jasna diferencijacija između anteriornih i posteriornih regija u pogledu efekata stimulacije nije zabeležena, može se zaključiti da neuromodulatorni efekti tDCS nisu ograničeni na prefrontalne regione, što daje dodatnu potporu parijeto-frontalnoj teoriji integracije. Takođe, rezultati pokazuju da tDCS ostvaruje relativno konzistentan obrazac efekata koji je u skladu sa lateralizacijom domena kognitivnih funkcija, i to tako što stimulacija leve hemisfere ekskluzivno modulira postignuće u verbalnim, ali ne i neverbalnim testovima, dok stimulacija lokusa desne hemisfere primarno modulira postignuće u neverbalnim testovima sposobnosti. Drugim rečima, studija je

demonstrirala da se efekti tDCS beleže u zavisnosti od modaliteta samih zadataka, te da mogu biti ostvareni ciljanjem različitih lokusa unutar fronto-parijetalne mreže. Dalje, pokazalo se da tDCS ne ostvaruje efekte na kristalizovane sposobnosti, uprkos tome što su zabeleženi značajni efekti modulacije egzekutivnih funkcija - pre svega ažuriranja informacija u radnoj memoriji. Nalaz da jednokratna primena tDCS nije u stanju da modulira postignuće na testovnim markerima Gc svakako se može smatrati očekivanim, imajući u vidu da je znanje uskladišteno u deklarativnoj memoriji visoko stabilno, te da Gc na psihometrijskom planu pokazuje relativnu nezavisnost od egzekutivnih funkcija koje su stimulacijom uspešno modulirane. Drugim rečima, pokazalo se da tDCS ima veću verovatnoću da facilitira kognitivni učinak u zadacima koji se u većoj meri oslanjaju na egzekutivne funkcije (Živanović, 2019), i to pre svega brzinu procesiranja (Gs), procesiranje kompleksnih vizuelnih sadržaja (Gv), ali i fluidno rezonovanje (Gf). Odsustvo efekata tDCS na Gc uz istovremeno značajnu modulaciju Gf, Gv i Gs, kao i egzekutivne funkcije ažuriranja stimulacijom korespondentnih neuralnih lokusa, ukazuje da se dobijeni efekti bar u određenoj meri mogu atribuirati modulaciji bazičnijih kognitivnih procesa, a pre svega onih u osnovi efikasnog ažuriranja informacija u radnoj memoriji. Ovi rezultati su u velikoj meri u skladu sa psihometrijskim relacijama ažuriranja sa fluidnim rezonovanjem, vizuelnim procesiranjem i brzinom procesiranja (Živanović, 2019). Međutim, rezultati su pokazali da anodna stimulacija može imati i negativan efekat, tj. umanjiti kognitivni učinak na zadacima koji mere fluidne sposobnosti, a istovremeno dovesti do facilitacije procesiranja vizuospacijalnog sadržaja, kao i brzine procesiranja. Ovo ukazuje da, iako ažuriranje korelira pozitivno sa navedenim faktorima kognitivnih sposobnosti, njegova facilitacija ne vodi nužno boljem postignuću na svim testovima sposobnosti. Drugim rečima, čini se da u slučaju Gs, kao i Gv, bolje održavanje ciljnih reprezentacija u svesti može direktno voditi efikasnijem procesiranju. Međutim, za razliku od toga, deluje da je za uspešno rezonovanje neophodan optimalni balans između efikasnog ažuriranja informacija u radnoj memoriji, sa

jedne strane, i fleksibilne promene direkcije u procesu generisanja i validiranja hipoteza, te uspešnog napuštanja pogrešnih hipoteza i informacija koje više nisu relevantne, sa druge strane (Burgoyne et al., 2022). Dobijeni sklop rezultata upravo sugerise da je indukcija facilitacije egzekutivne funkcije ažuriranja potencijalno rezultovala narušavanjem optimalnog balansa između navedenih procesa, koji se čini ključnim za uspešno rezonovanje, ali ne i efikasno procesiranje u drugim domenima sposobnosti.

U celini, ovi nalazi nadograđuju naša saznanja o neuralnim osnovama više kognicije, kao i ona o odnosu egzekutivnih funkcija i kognitivnih sposobnosti, te sugerisu da je odnos između njih složeniji nego što se to često pretpostavlja na osnovu rezultata psihometrijskih studija.

Za razliku od prethodno prikazanih istraživačkih linija koje su usmerene na egzekutivne funkcije i pamćenje, efekti tACS na mere kognitivnih sposobnosti ispitivani su nešto češće nego efekti tDCS. U jednom od prvih istraživanja sa neuromodulacijom moždanih ritmova ispitivani su efekti tACS u teta opsegu, i to u trajanju od 15 minuta, sa individualno prilagođenim intenzitetom stimulacije (medijana intenziteta od 1.75 mA peak-to-peak), sa individualno određenom teta frekvencijom za svakog ispitanika (4–8 Hz), pri čemu je jedna elektroda bila pozicionirana na centar glave (Cz), dok su druge dve bile pozicionirane iznad relevantnih lokusa fronto-parijetalne mreže, tj. iznad levog dorzolateralnog prefrontalnog i levog posteriornog parijetalnog korteksa (Pahor & Jaušovec, 2014). U ovoj studiji efekti su mereni na testovima fluidnog rezonovanja i vizuospcijalnih sposobnosti. Rezultati su pokazali da parijetalna stimulacija dovodi do poboljšanja učinka na oba testa, te da se oni primarno mogu pripisati poboljšanju učinka na teškim zadacima. Za razliku od toga, efekti teta tACS prefrontalnih oblasti pokazali su se ograničenim na lake zadatke fluidnog rezonovanja (Pahor & Jaušovec, 2014).

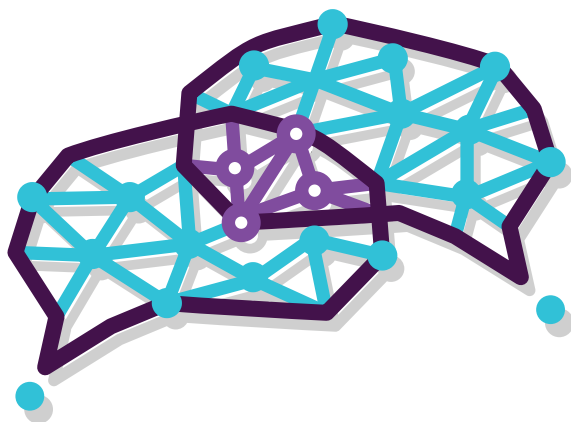
Pozitivni efekti tACS u teta opsegu iznad levog parijetalnog korteksa demonstrirani su i u jednoj kasnijoj studiji (Neubauer et al., 2017), u kojoj se pokazalo da ovaj tip stimulacije (tACS, 15 minuta, 1.5 mA, 5 Hz, pozicije elektroda P3-Cz) pozitivno utiče na učinak u težim ali ne i lakšim zadacima fluidnog rezonovanja. Ipak, u ovoj studiji nisu replikovani nalazi koji se odnose na vizuospacijalne sposobnosti, odnosno pokazano je da tACS ne ostvaruje značajne efekte na učinak u vizuospacijlanom zadatku.

Studije koje su usledile pokazale su da tACS u alfa frekvenciji (10 Hz) iznad Oz značajno modulira postignuće o zadatku vizuelnog procesiranja, konkretno zadatku mentalne rotacije (Kasten & Herrmann, 2017), dok tACS u gama frekvenciji (40 Hz) iznad levog srednjeg girusa ne ostvaruje efekat na tačnost, ali ubrzava vreme reakcije na tačne odgovore u zadacima figuralnog rezonovanja, i to samo u slučaju složenih matrica koje zahtevaju logičke operacije (Santarneccchi et al., 2016).

Ranije pomenuta metaanalitička studija Grovera i saradnika iz 2023. godine predstavlja do sada jedinu sistematizaciju efekata tACS na mere kognitivnih sposobnosti. Naime, ova metaanaliza je pored efekata tACS na radnu memoriju i druge kognitivne i nekognitivne funkcije ispitivala i efekte tACS na mere fluidnih sposobnosti (Grover et al., 2023). Kvantitativnom sintezom obuhvaćeno je sedam publikacija sa ukupno 15 efekata tACS na mere fluidnih sposobnosti. Zabeležen je značajan efekat tACS na ubrzanje u vremenu reakcije, međutim, efekat na tačnost zabeležen je samo na nivou trenda (Grover et al., 2023). Ipak, ove nalaze treba uzeti sa rezervom, imajući u vidu veoma ograničen broj publikovanih studija o efektima tACS na više kognitivne sposobnosti, ali pre svega i kriterijume selekcije istraživanja, budući da neke od kognitivnih mera u ovim studijama ne predstavljaju standardne markere fluidnih već drugih sposobnosti (npr. vizuelnog procesiranja), dok druge ne predstavljaju čak ni mere inteligencije u širem smislu (npr. testovi kreativnog mišljenja).

U celini, dosadašnji nalazi pokazuju da tehnike transkranijalne električne stimulacije imaju izvestan potencijal u modulaciji više kognicije. Međutim, kao i u slučaju drugih kognitivnih funkcija, metodološka heterogenost studija, kako u pogledu parametara stimulacije, tako i u pogledu merenja kognitivnih sposobnosti umnogome otežava sistematizaciju još uvek malobrojnih empirijskih nalaza. Uprkos tome, čini se da rezultati dosadašnjih studija, u skladu sa parijeto-frontalnom teorijom integracije, jasno pokazuju da efekti neuromodulacije više kognicije nisu ograničeni na prefrontalne regije mozga, te da je stimulacijom različitih delova mozga moguće postići uporedive kognitivne efekte. Najverovatniji razlog za to je što su efekti transkranijalne stimulacije na više kognitivne funkcije posredovani modulacijom bazičnih domen-generalnih kognitivnih procesa koji počivaju na istoj široko distribuiranoj neuralnoj mreži, koja pre svega obuhvata prefrontalne i parijetalne, ali i druge regije mozga.

POGLED U BUDUĆNOST



Otvorena pitanja, ograničenja i izazovi

Primena neinvazivne neuromodulacije, posebno tehnika transkranijalne električne stimulacije u kognitivnim neuronaukama, predstavlja intenzivno polje istraživanja koje karakteriše eksponencijalni rast u pogledu broja i tema eksperimentalnih studija. Ono što čini ove tehnike posebno privlačnim jeste mogućnost manipulacije neuralnom aktivnošću, te izvođenje kauzalnih zaključaka o ulozi moždanih struktura i njihove aktivnosti u kognitivnim funkcijama, tačnije njihovim bihevioralnim manifestacijama. Ipak, čini se da prvih desetak godina intenzivnog istraživanja nije dalo mnogo jasnih odgovora, ali je učinilo da se artikulišu glavni izazovi na koje je neophodno odgovoriti kako bi se ostvario pun potencijal primene ovih tehnika u kontekstu izučavanja ljudske kognicije. Tako se kao glavni izazovi izdvajaju:

- Unapređenje, odnosno optimizacija samih tehnika transkranijalne električne stimulacije sa ciljem povećanja preciznosti, specifičnosti i fokalnosti uticaja.
- Unapređenje preciznosti merenja na nivou ishodišnih varijabli iz domena kognitivnog funkcionisanja.
- Razumevanje izvora interindividualne i intraindividualne varijabilnosti u neurofiziološkom, a zatim i bihevioralnom odgovoru na stimulaciju.
- Metodološki rigor, problem nedovoljne snage pojedinačnih eksperimenata i pitanje replikabilnosti nalaza.

Na ovom mestu kratko ćemo se osvrnuti na svaki od ovih izazova i moguće pristupe koji će usmeravati buduća istraživanja u ovoj oblasti.

Optimizacija tehnika transkranijalne električne stimulacije

Transkranijalna stimulacija jednosmernom strujom nema visok nivo spacijalne, a ni temporalne preciznosti, što direktno ograničava njenu primenu u funkcionalnoj disocijaciji specifičnih neuralnih lokusa i njihove kauzalne uloge u sekvencijalnim kognitivnim procesima. Drugim rečima, električno polje koje se pri standardnoj bipolarnoj montaži formira je relativno široko distribuirano, te ne možemo govoriti o fokalnom efektu na određenu moždanu strukturu.

Kako bi se ovaj izazov prevazišao, istraživači se sve više oslanjaju na matematičko modeliranje električnog polja i optimizaciju efekata na nervno tkivo primenom većeg broja malih elektroda, čija pozicija se određuje tako da maksimizuje gustinu električnog polja u strukturi od interesa a minimizuje efekte na druge strukture. Tako, ukoliko nas zanima uloga inferiornog temporalnog korteksa u prepoznavanju lica, pomoću alata za matematičko modelovanje električnog polja videćemo koja konstelacija elektroda (u pogledu broja i pozicija elektroda, kao i intenziteta stimulacije) dovodi do najvećeg intenziteta električnog polja u fuziformnom girusu (engl. *fusiform face area*, *FFA*), uz ostvarivanje minimalnih efekata u drugim zonama temporalnog korteksa, a bez ostvarivanja efekata u okcipitalnom režnju, koji je relevantan za sve perceptivne procese. Iako pristup koji uključuje matematičkim modelovanjem informisanu multifokalnu stimulaciju dovodi do veće spacijalne preciznosti, uspešnost ovog pristupa zavisice umnogome od nalaza studija koje su usmerene na identifikaciju neuralnih osnova kognitivnih funkcija neuroimidžing metodama - pre svega fMRI, koje će istraživači uzimati kao polaznu osnovu u odabiru strukture od

interesa. Za veliki broj kognitivnih funkcija nalazi o njihovim neuralnim osnovama nisu u potpunosti konvergentni, što direktno otežava odabir relevantne strukture za stimulaciju. Dodatno, većina fMRI studija ukazuje na to da se pri kognitivnim zadacima (posebno kompleksnim) angažuje široko rasprostranjena neuralna mreža, koja po pravilu uključuje, kako veći broj kortikalnih, tako i subkortikalne strukture. U svetlu rečenog, važno je imati u vidu da u kontekstu transkranijalne stimulacije nije od interesa pitanje koje su sve zone aktivirane, već koje od tih aktivacija imaju presudnu ulogu, odnosno koje reflektuju sržne procese za kognitivnu funkciju od interesa, kao i koje od njih su dostupne za stimulaciju, imajući u vidu fizička ograničenja samih tehnika.

Jedan od načina da se na adekvatan način pristupi odabiru lokusa stimulacije i potonjem praćenju efekata jeste upravo kombinacija različitih metoda i tehnika. Tako bi, na primer, fMRI bila korišćena da se identifikuju zone aktivacije pri izvedbi konkretnog zadatka, te na osnovu matematičkog modelovanja i određena optimalna konfiguracija elektroda za stimulaciju jedne ili više struktura čija aktivnost je korelisana sa izvedbom istog tog zadatka, a tek onda bi se pristupilo eksperimentalnoj proveru efekata specijalno optimizovane stimulacije. Ovakav pristup imao bi značajno veći potencijal da testira unapred postavljene empirijski zasnovane hipoteze, te bi ovakav dizajn studija omogućio konfirmatorni a ne samo eksploratorni pristup.

Na sličan način tehnike čiji mehanizam delovanja počiva na modulaciji moždanih ritmova (tACS i otDCS) mogu biti informisane prethodnom elektroencefalografijom. Jedan od dobrih primera situacije kada su neurofiziološki nalazi poslužili za generisanje i direktnu proveru hipoteza primenom tehnika neinvazivne neuromodulacije je sparivanje teta-gama aktivnosti (engl. *theta-gamma coupling*) tokom izvedbe zadataka radne memorije. Naime, nalazi o korelisanoj aktivaciji u teta i gama opsegu uticale su na razvoj novih protokola u kojima, umesto oscilacija u jednom od ovih opsega, stimulacija

izgleda tako što su unutar teta ritma ugnježdene brze gama oscilacije manje amplitude. Primena ovakvog protokola motivisana je idejom da će do efikasnije i za funkciju specifičnije modulacije doći ukoliko ritam stimulacije oponaša prirodni neurofiziološki potpis date funkcije.

Konačno, čini se da postoji konsenzus u pogledu toga da je za ostvarivanje punog potencijala tehnika transkranijalne električne stimulacije neophodno optimizovati protokole kombinovanjem sa drugim metodama i tehnikama koje su na raspolaganju u neuronaukama, a sve sa ciljem povećanja fokalnosti i specifičnosti.

Merenje efekata transkranijalne električne stimulacije

Kao što se rad na optimizaciji samih tehnika transkranijalne električne stimulacije pokazao neophodnim, tako su dosadašnja istraživanja ukazala na problem nedovoljne preciznosti merenja efekta. U ovom kontekstu možemo govoriti o dve vrste efekata - onim koje stimulacija ostvaruje na neurofiziološkom i onim koje ostvaruje na bihevioralnom planu, te u tom kontekstu možemo govoriti o neurofiziološkim i bihevioralnim merama efekata.

Kada je neurofiziološko praćenje efekata u pitanju, pre svega govorimo o praćenju promena u aktivaciji određenih zona putem fMRI-a ili neurofiziološkom odgovoru koji se očitava u EEG-u. Ove studije po pravilu imaju pretest-posttest dizajn, te se komparativno prate promene izazvane aktivnim u odnosu na lažni protokol stimulacije. Ovakve studije su posebno važne jer daju odgovore na fundamentalna pitanja o mehanizma akcije različitih tehnika transkranijalne električne stimulacije. Upravo u tome i leži najveći problem studija koje prate efekte na neuralnom planu - kako mehanizmi akcije, a posebno aspekti koji se tiču variranja doze, trajanja, lokusa stimulacije i sl. još uvek nisu u potpunosti poznati, većina ovih studija je pre

eksploratornog nego konfirmatornog karaktera. Dodatno, za razliku od motoričkih sposobnosti koje su visoko lokalizovane i za koje postoji jasno očekivanje u pogledu neurofiziološkog odgovora, kognitivne funkcije (posebno one kompleksne), kao što smo videli, prate aktivacije u široko rasprostranjenim neuralnim mrežama sa daleko difuznijim neurofiziološkim odgovorima. Drugim rečima, odsustvo jasnih hipoteza otežava odabir varijabli koje će se analizirati (a nije moguće meriti i analizirati sve), što za rizik ima nesistematski ili selektivni odabir parametara koji se prate i analiziraju. Sa jedne strane, to omogućava da neki neočekivani efekti budu identifikovani, kao i da dođe do potpuno novih otkrića. Sa druge strane, ovakav pristup čini istraživanja do te mere heterogenim da je gotovo nemoguće napraviti bilo kakvu kvantitativnu ili konceptualnu sintezu literature. Čini se da je jedini put koji vodi supstantivnom napretku onaj koji uključuje sistematsko ispitivanje neurofizioloških efekata kroz seriju eksperimenata u kojoj bi svaki sledeći eksperiment bio informisan prethodnim, a efekti na neuralnom planu praćeni u kombinaciji sa bihejvioralnim učinkom.

Iako se tako nešto ne bi očekivalo, videli smo da se dosadašnja empirijska građa suočava i sa problemom merenja bihejvioralnih efekata. Tako, zadaci koji se koriste i iz njih izvedene ishodišne mere često ne predstavljaju dovoljno pouzdanu i validnu meru, što direktno ograničava mogućnost adekvatnog testiranja hipoteza. Kako bi se ovaj problem prevazišao, neophodno je osloniti se na znanja iz oblasti psihometrije, eksperimentalne psihologije i psihologije individualnih razlika, te se voditi empirijski zasnovanim teorijskim modelima pri odabiru adekvatnih bihejvioralnih ishodišnih mera. Dodatno, kako bi se povećala preciznost merenja, a ujedno i doneli zaključci o specifičnosti efekata, neophodno je u dizajn istraživanja uključiti višestruke mere iste kognitivne funkcije, kao i mere drugih kognitivnih funkcija koje bi bile tretirane kao kontrolne.

Ipak, čini se da ni najbrži i najsigurniji odabirom kognitivnih zadataka ne možemo na obuhvatan način zabeležiti sve relevantne promene i omogućiti adekvatno razumevanje registrovanih efekata. Tako, ukoliko koristimo kognitivne zadatke kao mere ishoda i zabeležimo promenu nakon aktivne u odnosu na lažnu stimulaciju, možemo govoriti o efektima na datu sposobnost, ali ne možemo u potpunosti isključiti mogućnost da je zabeleženi efekt indirektna posledica promene u nekim drugim aspektima funkcionisanja. Na primer, eksperimenti često beleže facilitaciju pamćenja nakon stimulacije, ali retko koja studija pored zadatka u kom se meri broj uspešno zapamćenih stimulusa od ispitanika traži neki vid subjektivne procene učinka. Tek onaj dizajn koji uključuje i subjektivne i objektivne mere može nam pomoći da odgovorimo da li stimulacija utiče samo na datu sposobnost ili je efekat širi, pa pored kognitivnih uključuje i metakognitivne sposobnosti, ili je pak primarni efekat na subjektivnom doživljaju, te povećanom doživljaju uspeha i motivaciji, koji mogu, ali i ne moraju, dalje uticati na uspeh u izvedbi zadataka. Dodatno, proširivanje metodoloških alata u vidu primene alternativnih metoda u evaluaciji efekata tES, a koje se koriste u drugim granama psihologije poput, na primer, ambulatornog procenjivanja [vidi npr. (Lazarević et al., 2020)], mogu biti posebno korisne u sistematskom svakodnevnom praćenju tempa efekata pre svega u pogledu različitih mera samoizveštaja, ali i objektivnih kognitivnih mera.

Razumevanje izvora varijabilnosti i prilagođavanje pristupa

Jedna od gorućih tema u primeni transkranijalne električne stimulacije u kognitivnim neuronaukama, ali i primeni drugih metoda neinvazivne neuromodulacije u svim oblastima, jeste problem varijabilnosti. Naime, kako je u pitanju tehnika koja utiče na bazične fiziološke procese - veoma brzo je primećeno da na isti protokol stimulacije ne reaguju svi ljudi na isti način, kao i da isti čovek može reagovati na različite načine u ponovljenim merenjima. Psiholozima istraživačima ove pojave

nisu neobične, već ih prepoznamo kao interindividualne i intraindividualne razlike, odnosno varijansu u ponašanju koja potiče od razlika između ispitanika i varijansu koja potiče od razlika unutar ispitanika. Ono što beležimo u eksperimentima sa neinvazivnom neuromodulacijom kao *nekonzistentnost* u odgovorima u stvari predstavlja očekivanu varijaciju koja je jednim (manjim) delom posledica greške merenja, a drugim (većim) delom posledica inter i intra individualnih faktora. Na ovaj način posmatrano, svaki skor/rezultat ispitanika mogao bi se razumeti kao kombinacija uticaja stabilnih (engl. *trait-like*) i nestabilnih faktora (engl. *state*), pri čemu je stimulacija (aktivna vs. lažna) samo jedan od nestabilnih faktora.

Kada govorimo o varijabilnosti između ispitanika, kao glavne izvore obično prepoznamo individualne razlike u stabilnim ili relativno stabilnim karakteristikama koje mogu biti fizičke (npr. oblik i veličina glave), morfološko-strukturne (npr. relativna veličina i pozicija određenih moždanih struktura, jačina veza između različitih struktura i sl.), funkcionalne (npr. sinhronizacija moždanih ritmova, zone jače/slabije aktivacije unutar funkcionalnih mreža) i kognitivne/bihejvioralne (npr. različiti nivoi sposobnosti, brzina i stil odgovaranja). Ove karakteristike ispitanika unesu varijabilitet, kako u pogledu same stimulacije (npr. distribucija električnog polja razlikovaće se u zavisnosti od fizičkih i strukturno-morfoloških karakteristika ispitanika), tako i u pogledu ishodišnih mera (npr. ispitanici viših i nižih sposobnosti će imati različite mere brzine reakcije). Takođe, na rezultat u konkretnom merenju mogu uticati i individualne razlike koje ni na koji način nisu blisko povezane ni sa mehanizmima delovanja stimulacije niti sa kognitivnom funkcijom od interesa – takve su sociodemografske i psihološke karakteristike ispitanika (npr. crte ličnosti).

Pored ovih relativno teško promenjivih karakteristika, svaki čovek pokazaće određeni varijabilitet kroz vreme, te će njegov učinak, odnosno mera ishoda (u kontekstu eksperimenta sa transkranijalnom stimulacijom) biti varijabilna u ponovljenim merenjima. Izvori ovog tipa varijabilnosti su faktori koji utiču na

razlike u stanjima, kao što su fiziološke fluktuacije kao posledica gladi/žeđi, ritma spavanja, unosa supstanci (npr. kofein, nikotin) i sl., zatim trenutno fiziko stanje ispitanika (npr. umor, budnost), psihološko stanje (npr. motivisanost). Ovi faktori takođe mogu biti situacionog karaktera - doba dana kada se ispitivanje vrši, razlike u pristupu različitih ispitivača itd.

Ono što je na ovom mestu ključno naglasiti je da svi ovi faktori postoje i predstavljaju izvore varijabiliteta u svakom eksperimentu i kliničkoj studiji, te je od presudnog značaja pravilno identifikovati: (1) one koje smatramo šumom, te čiju varijansu je potrebno minimizovati, idealno u potpunosti isključiti, (2) one koje smatramo šumom, ali ih ne možemo umanjiti, već samo registrovati, te kasnije statistički tretirati kao potencijalne konfundirajuće varijable, (3) one koje nose potencijalno relevantne informacije o neuropsihološkom funkcionisanju, te koje se ne mogu i ne smeju eksperimentalno ili statistički kontrolisati. Nažalost, među istraživačima koji se bave primenom transkranijalne električne stimulacije u kognitivnim neuronaukama ne postoji konsenzus u pogledu toga koji izvor varijabiliteta ćemo tretirati na jedan od ova tri načina. Tako, na primer, neki istraživači daju instrukciju ispitanicima da ne konzumiraju kafu ili bilo koji proizvod s kofeinom 4 sata pre eksperimenta, kako bi isključili interakcijski uticaj na ekscitabilnost mozga (tip 1), dok drugi veruju da to narušava svakodnevno funkcionisanje, te potencijalno uvodi u drugačije fiziološko stanje, pa će oni samo registrovati unos kofeina (tip 2), dok bi se neko mogao zapitati da li je potrebno razvijati različite protokole stimulacije za ispitanike sa različitim tipičnim unosom kofeina (tip 3).

Kako bi se odgovorilo na pitanje varijabiliteta u odgovoru na stimulaciju, dve linije istraživanja su trenutno u najvećem zamahu. Prva, koja fokus stavlja na stabilne faktore individualnih razlika, te pokušava da prilagodi protokole stimulacije tako da oni na neki način budu individualno prilagođeni. Ovaj pristup za cilj ima personalizaciju protokola stimulacije koja bi trebalo da dovede do konzistentnijeg

odgovara na stimulaciju. Na primer, može se vršiti individualno prilagođavanje intenziteta stimulacije spram fizičkih i morfoloških karakteristika ispitanika - u tom slučaju, umesto da svi ispitanici dobiju stimulaciju od 1.5 mA, svaki ispitanik dobiće različiti intenzitet određen tako da gustina električnog polja u kortikalnoj zoni od interesa bude ista za sve ispitanike. Drugim rečima, personalizacija se bazira na identifikaciji relevantnih varijabli individualnih razlika, te unošenju varijabiliteta u sam protokol stimulacije uzimajući u obzir individualne razlike, a sve sa ciljem smanjenja varijabiliteta u odgovoru na stimulaciju.

Druga linija istraživanja fokus stavlja na nestabilne faktore, te pokušava da identifikuje (uglavnom neurofiziološka) stanja koja, statističkim rečnikom, igraju ulogu moderatora između stimulationsog protokola i kognitivnog ishoda. Tako, na primer, istraživači će pratiti neurofiziološko stanje putem EEG, te proveravati da li su efekti stimulacije drugačiji kada je ona primenjena tokom izražene alfa aktivnosti ili kada je ona niska. Slično tome, istraživači koji koriste TMS, proveravaju da li postoje diferencijalni efekti kada je TMS puls primenjen na vrhu ili na dnu oscilacije koju prate. Ova linija istraživanja vođena je idejom da ukoliko efekti stimulacije presudno zavise od stanja mozga u momentu primene stimulacije, biće neophodno da se razviju sistemi sa zatvorenom petljom (engl. *closed loop systems*), koji će vršiti neurofiziološko praćenje i primenjivati stimulaciju na situaciono zavistan način (engl. *state-dependent*), a sve to kako bi se osigurala konzistentnost ishoda i povećala efikasnost.

Koordinisani naponi i velike studije

Kao što smo na prethodnim stranicama mogli da primetimo, literatura u oblasti neuromodulacije kognitivnih funkcija primenom transkranijalne električne stimulacije obiluje divergentnim nalazima. Ovakvo stanje stvari je donekle očekivano, imajući u vidu veliki broj metodoloških parametara koje je moguće varirati, kao i relativno male uzorke na kojima

se zbog svoje zahtevnosti ovi eksperimenti sprovode. Iako možemo razumeti razloge zbog kojih dolazi do disparantnih nalaza, čini se da do stvarnog progressa u oblasti može doći samo ukoliko se makar delimično promeni istraživački pristup, i to u nekoliko pravaca.

Prvi se tiče podizanja metodološkog rigora samih eksperimenata, kao i transparentno prijavljivanje svih relevantnih informacija u naučnim publikacijama. Naime, eksponencijalni rast broja eksperimenata u ovoj oblasti, nažalost, nije nužno praćen pažljivijim odabirom parametara, kao ni sistematičnijim registrovanjem efekata. Tako se u radovima često sreću istraživačke odluke koje se tiču parametara stimulacije (npr. pozicije elektrode, posebno pozicija povratne elektrode u klasičnom tDCS, frekvencije, trajanja stimulacije i sl.) ili odabira ishodišnih mera (npr. specifične funkcije, konkretnih zadataka i iz njih izvedenih mera), koji nisu praćeni obrazloženjem, odnosno razlozima zbog kojih su te odluke donete. Takođe, relativno učestala je pojava da čitaocu ne bude do kraja jasno zbog čega su se istraživači odlučili za neka metodološka rešenja, kao i da u radovima nedostaju informacije koje bi bile neophodne onome ko bi eksperiment želeo da ponovi u sopstvenoj laboratoriji ili koje bi bile relevantne za razumevanje samih rezultata. Tako, često izostaje informacija o tačnom toku eksperimenta (npr. da li je proteklo neko vreme između kraja stimulacije i početka izvedbe kognitivnih zadataka), aktivnosti ispitanika tokom stimulacije u eksperimentima sa oflajn protokolom, psihofizičkom stanju ispitanika neposredno pre, tokom i nakon eksperimenta, uspešnosti maskiranja lažnog protokola itd.

Kao rezultat navedenog, pokušaji da se dosadašnja empirijska građa sistematizuje i izvrši sinteza nalaza, bilo kvantitativnim metodama (kroz metaanalitičke studije) bilo na konceptualnom nivou (sistematskim ili kritičkim pregledima literature), često su rezultovali ili suprotstavljanim zaključcima - kao što smo to imali priliku da vidimo u poglavlju o radnoj memoriji - ili konstatacijom da zbog heterogenosti metodoloških pristupa

nije do kraja jasno koji su to faktori što presudno utiču na kognitivne ishode u studijama sa transkranijalnom električnom stimulacijom, te da je za pouzdanu procenu efektivnosti neophodno sprovesti dalja istraživanja.

Kako bi se metodološki problemi prevazišli, a posebno oni koji se tiču načina prijavljivanja dizajna i rezultata studija, u oblasti neinvazivne neuromodulacije postoje kolektivni naponi da se identifikuju oni metodološki aspekti o kojima je neophodno voditi računa i o kojima se mora izvestiti pri prijavljivanju rezultata. Ovakve smernice (engl. *guidelines*) po pravilu su rezultat konsenzusa vodećih istraživača u oblasti, a poslednji među njima objavljen je 2017. godine⁴¹ (Antal et al., 2017). Svi ovi naponi imaju za cilj da povećaju transparentnost i replikabilnost nalaza, te da omoguće sistematizaciju znanja sa ciljem pouzdanije procene uticaja svih varijabli koje smatramo potencijalnim izvorima varijabiliteta.

Upravo na ovaj izazov odgovara drugi pravac razvoja u oblasti, a to je sprovođenje velikih kolaborativnih studija i agregacija podataka iz već postojećih eksperimenata. Naime, čak i da svaki eksperiment ima dovoljnu snagu da detektuje glavni efekat (a ni to najčešće nije slučaj), gotovo nijedna studija nema dovoljno veliki uzorak, pa ni dovoljnu statističku snagu da proverava efekte dodatnih varijabli ili potencijalnih moderatora. Ovaj problem naročito postaje izražen kada su u pitanju eksperimenti koji koriste kombinaciju bihevioralnih i neurofizioloških ishodišnih mera, gde je neophodno analizirati ne samo efekte na svaku od njih već i njihovu interakciju.

Jedan od mogućih pristupa je pokušaj agregacije podataka različitih eksperimenata, sa ciljem sekundarne analize varijabli koje su bile registrovane, ali zbog nedovoljne snage ne i analizirane. Primer takve studije već je bio prikazan u ovoj knjizi, a tiče se potencijalnog moderatorskog efekta svesti ispitanika o primenjenom tipu stimulacije (tačnije, uspešnosti pogađanja

⁴¹ Nove ažurirane smernice koje se tiču transkranijalne električne stimulacije očekuju se 2024–2025. godine.

situacije lažnog protokola) na efekte tDCS u kontekstu radne i asocijativne memorije (Stanković et al., 2022). Kako ovaj pristup ne bi bio izolovan, javljaju se pokušaji za uspostavljanjem platformi za unos i agregaciju podataka različitih eksperimenata, koji bi onda mogli biti predmet sekundarne analize. Ipak, ovi napori do sada su bili ograničeni već pomenutom metodološkom heterogenošću i nepotpunim prijavljivanjem informacija u publikacijama. Otud, deluje da je za ovaj pristup, pored podizanja i održavanja informatičke infrastrukture, neophodno uspostavljanje i pridržavanje smernica.

Kako bi se prevazišao problem metodološke heterogenosti sa kojom se suočavaju sekundarne analize agregiranih podataka, kao i problem nedovoljne snage pojedinačnih eksperimenata, javljaju se napori za paralelno sprovođenje istog eksperimenta u većem broj laboratorija. Ovaj pristup podrazumeva okupljanje velikog broja istraživača koji pre sprovođenja studije postižu konsenzus oko svih aspekata dizajna, metodologije i pristupa obradi podataka. Na taj način, svaki istraživač će u sopstvenoj laboratoriji sprovesti eksperiment, koristeći standardne forme testova, upitnika, uputstava, te imati potpuno ekvivalentnu metodologiju kao i ostali istraživači. Ovakav pristup nije nov i pokazao se korisnim u različitim oblastima psihologije – posebno socijalnoj psihologiji [vidi ManyLabs project (Klein et al., 2014)]. Ipak, u kognitivnim neuronaukama ovaj pristup još uvek nije uzeo maha – tako je kolaborativni pristup replikaciji najuticajnijeg nalaza o vezi kognitivnih fenomena i neurofizioloških dogovora u EEG-u, počeo 2021. godine (Pavlov et al., 2021) i još uvek je u toku, međutim, ovakva inicijativa još uvek ne postoji u oblasti neinvazivne neuromodulacije. Na ovom mestu, važno je napomenuti da se ovakvi kolaborativni napori mogu, spram motivacije istraživača, podeliti na one koji za cilj imaju proveru replikabilnosti (često najuticajnijih) nalaza i one koji za cilj imaju dolazak do novih ali robusnih nalaza. U oblasti neinvazivne neuromodulacije, a posebno primeni transkranijalne električne stimulacije u kognitivnim neuronaukama, čini se da će veći

uticaj imati kolaborativni napori usmereni na identifikaciju robusnih efekata, pre nego na replikaciju nalaza.

PRILOG



Prilog

Brodmanova polja

P	BA 1/2/3	Postcentralni girus – primarni somatosenzorni korteks (area postcentralis intermedia/caudalis/oralis)
F	BA 4	Precentralni girus – primarni motorni korteks (area gigantopyramidalis)
P	BA 5	Superiorni parijetalni lobulus – somatosenzorni asocijativni korteks (area praeparietalis)
F	BA 6	Premotorni i suplementarni motorni korteks (area frontalis agranularis)
P	BA 7	Superiorni parijetalni lobulus i prekuneus (area parietalis superior)
F	BA 8	Superiorni frontalni girus – frontalno očno polje (area frontalis intermedia)
F	BA 9	Superiorni/srednji frontalni girus – dorzolateralni prefrontalni korteks (area frontalis granularis)
F	BA 10	Najrostralniji deo superiornog/srednjeg frontalnog girusa – anteriorni prefrontalni korteks / frontopolarni korteks (area frontopolaris)
F	BA 11/12	Orbitofrontalni korteks (area orbitofrontalis)
F	BA 13/16	Insularni korteks
O	BA 17	Primarni vizuelni korteks (area striata)
O	BA 18	Asocijativni vizuelni korteks (area parastriata)
O	BA 19	Asocijativni vizuelni korteks (area peristriata)
T	BA 20	Inferiorni temporalni girus (area temporalis inferior)
T	BA 21	Srednji temporalni girus (area temporalis media)
T	BA 22	Superiorni temporalni girus – uključuje Vernikeovu zonu (area temporalis superior)

Brodmanova polja (nastavak)

L	BA 23	Ventralni posteriorni cingulatni korteks (area cingularis posterior ventralis)
L	BA 24	Ventralni anteriorni cingulatni korteks (area cingularis anterior ventralis)
L	BA 25	Subgenualna area (area subgenualis)
L	BA 26	Ektosplenijalni korteks (area ectosplenialis)
L	BA 27	Presubiculum (area praesubicularis)
L	BA 28	Ventralni entorinalni korteks (area entorhinalis ventralis)
L	BA 29	Retrosplenijalni cingulatni korteks (area retrosplenialis granularis)
L	BA 30	Deo cingulatnog korteksa (area retrolimbica agranularis)
L	BA 31	Posteriorni dorzalni cingulatni korteks (area cingularis posterior dorsalis)
L	BA 32	Anteriorni dorzalni cingulatni korteks (area cingularis anterior dorsalis)
L	BA 33	Deo anteriornog cingulatnog korteksa (area praegenualis)
L	BA 34	Dorzalni entorinalni korteks (area entorhinalis dorsalis)
L	BA 35	Peririnalni korteks (area perirhinalis)
L	BA 36	Ektorinalni korteks (area ectorhinalis)
T	BA 37	Fuziformni girus (area occipitotemporalis)
T	BA 38	Srednji temporalni girus – temporopolarna area (area temporopolaris)
P	BA 39	Angularni girus (gyrus angularis)
P	BA 40	Inferiorni parijetalni korteks – supramarginalni girus (gyrus supramarginalis)
T	BA 41	Superiorni temporalni girus – primarni auditivni korteks (area temporalis transversa anterior)
T	BA 42	Superiorni temporalni girus – sekundarni auditivni korteks (area temporalis transversa posterior)
F	BA 43	Subcentralna area (area subcentralis)
F	BA 44	Inferiorni frontalni girus – uključuje Brokinu zonu (pars opercularis)
F	BA 45	Inferiorni frontalni girus – uključuje Brokinu zonu (pars triangularis)

Brodmanova polja (nastavak)

F	BA 46	Srednji frontalni girus – dorzolateralni prefrontalni korteks (area frontalis media)
F	BA 47	Orbitalni deo inferiornog frontalnog girusa (pars orbitalis)
T	BA 48	Retrosubikularna area (area retrosubicularis) – mali deo srednje temporalne kore
T	BA 52	Parainsularna area (area parainsularis) – na spoju temporalnog režnja i insule

Napomena. F - frontalne oblasti, P - parijetalne oblasti, T - temporalne oblasti, O - okcipitalne oblasti, L - limbičke oblasti

LITERATURA



Literatura

- Abellaneda-Pérez, K., Vaqué-Alcázar, L., Perellón-Alfonso, R., Bargalló, N., Kuo, M.-F., Pascual-Leone, A., Nitsche, M. A., & Bartrés-Faz, D. (2020). Differential tDCS and tACS Effects on Working Memory-Related Neural Activity and Resting-State Connectivity. *Frontiers in Neuroscience*, 13, 1440. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01440>
- Alekseichuk, I., Turi, Z., Amador de Lara, G., Antal, A., & Paulus, W. (2016). Spatial Working Memory in Humans Depends on Theta and High Gamma Synchronization in the Prefrontal Cortex. *Current Biology*, 26(12), 1513-1521. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.04.035>
- Alvarez, J. A., & Emory, E. (2006). Executive Function and the Frontal Lobes: A Meta-Analytic Review. *Neuropsychology Review*, 16(1), 17-42. <https://doi.org/10.1007/s11065-006-9002-x>
- Andrews, S. C., Hoy, K. E., Enticott, P. G., Daskalakis, Z. J., & Fitzgerald, P. B. (2011). Improving working memory: The effect of combining cognitive activity and anodal transcranial direct current stimulation to the left dorsolateral prefrontal cortex. *Brain Stimulation*, 4(2), 84-89. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2010.06.004>
- Antal, A., Alekseichuk, I., Bikson, M., Brockmöller, J., Brunoni, A. R., Chen, R., Cohen, L. G., Dowthwaite, G., Ellrich, J., Flöel, A., Fregni, F., George, M. S., Hamilton, R., Haueisen, J., Herrmann, C. S., Hummel, F. C., Lefaucheur, J. P., Liebetanz, D., Loo, C. K., ... Paulus, W. (2017). Low intensity transcranial electric stimulation: Safety, ethical, legal regulatory and application guidelines. *Clinical Neurophysiology*, 128(9), 1774-1809. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.06.001>
- Antal, A., & Paulus, W. (2013). Transcranial alternating current stimulation (tACS). *Frontiers in Human Neuroscience*, 7. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00317>

- Antonenko, D., Külzow, N., Sousa, A., Prehn, K., Grittner, U., & Flöel, A. (2018). Neuronal and behavioral effects of multi-day brain stimulation and memory training. *Neurobiology of Aging*, *61*, 245-254. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.09.017>
- Arif, Y., Spooner, R. K., Heinrichs-Graham, E., & Wilson, T. W. (2021). High-definition transcranial direct current stimulation modulates performance and alpha/beta parieto-frontal connectivity serving fluid intelligence. *The Journal of Physiology*, *599*(24), 5451-5463. <https://doi.org/10.1113/JP282387>
- Aron, A. R., Robbins, T. W., & Poldrack, R. A. (2004). Inhibition and the right inferior frontal cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, *8*(4), 170-177. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2004.02.010>
- Aron, A. R., Robbins, T. W., & Poldrack, R. A. (2014). Inhibition and the right inferior frontal cortex: One decade on. *Trends in Cognitive Sciences*, *18*(4), 177-185. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2013.12.003>
- Atkinson, R. C., & Shiffrin, R. M. (1968). Human Memory: A Proposed System and its Control Processes. In *Psychology of Learning and Motivation* (Vol. 2, pp. 89-195). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0079-7421\(08\)60422-3](https://doi.org/10.1016/S0079-7421(08)60422-3)
- Baddeley, A. (1992). Working Memory. *Science*, *255*(5044), 556-559. <https://doi.org/10.1126/science.1736359>
- Baddeley, A. (1996). Exploring the Central Executive. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology Section A*, *49*(1), 5-28. <https://doi.org/10.1080/713755608>
- Baddeley, A. (2003). Working memory: Looking back and looking forward. *Nature Reviews Neuroscience*, *4*(10), 829-839. <https://doi.org/10.1038/nrn1201>
- Baddeley, A. (2010). Working memory. *Current Biology*, *20*(4), R136-R140. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2009.12.014>
- Baddeley, A., & Hitch, G. (1974). Working Memory. In *Psychology of Learning and Motivation* (Vol. 8, pp. 47-89). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0079-7421\(08\)60452-1](https://doi.org/10.1016/S0079-7421(08)60452-1)
- Barbey, A. K., Colom, R., & Grafman, J. (2013). Dorsolateral prefrontal contributions to human intelligence. *Neuropsychologia*, *51*(7), 1361-1369. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2012.05.017>
- Barbey, A. K., Colom, R., Solomon, J., Krueger, F., Forbes, C., & Grafman, J. (2012). An integrative architecture for general intelligence and executive function revealed by lesion mapping. *Brain*, *135*(4), 1154-1164. <https://doi.org/10.1093/brain/aws021>
- Barbey, A. K., Koenigs, M., & Grafman, J. (2013). Dorsolateral prefrontal contributions to human working memory. *Cortex*, *49*(5), 1195-1205. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2012.05.022>

- Bastin, C., & Van Der Linden, M. (2005). The Effects of Aging on the Recognition of Different Types of Associations. *Experimental Aging Research*, 32(1), 61-77. <https://doi.org/10.1080/03610730500326291>
- Batsikadze, G., Moliadze, V., Paulus, W., Kuo, M.-F., & Nitsche, M. A. (2013). Partially non-linear stimulation intensity-dependent effects of direct current stimulation on motor cortex excitability in humans: Effect of tDCS on cortical excitability. *The Journal of Physiology*, 591(7), 1987-2000. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.249730>
- Baumert, A., Buchholz, N., Zinkernagel, A., Clarke, P., MacLeod, C., Osinsky, R., & Schmitt, M. (2020). Causal underpinnings of working memory and Stroop interference control: Testing the effects of anodal and cathodal tDCS over the left DLPFC. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 20(1), 34-48. <https://doi.org/10.3758/s13415-019-00726-y>
- Bellander, M., Eschen, A., Lövdén, M., Martin, M., Bäckman, L., & Brehmer, Y. (2017). No Evidence for Improved Associative Memory Performance Following Process-Based Associative Memory Training in Older Adults. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 8. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00326>
- Bender, A. R., Naveh-Benjamin, M., Amann, K., & Raz, N. (2017). The role of stimulus complexity and salience in memory for face-name associations in healthy adults: Friend or foe? *Psychology and Aging*, 32(5), 489-505. <https://doi.org/10.1037/pag0000185>
- Ben-Zvi Feldman, S., Soroker, N., & Levy, D. A. (2023). Lesion-behavior mapping indicates a strategic role for parietal substrates of associative memory. *Cortex*, S001094522300179X. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2023.06.016>
- Bergmann, T. O., Karabanov, A., Hartwigsen, G., Thielscher, A., & Siebner, H. R. (2016). Combining non-invasive transcranial brain stimulation with neuroimaging and electrophysiology: Current approaches and future perspectives. *NeuroImage*, 140, 4-19. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.02.012>
- Berryhill, M. E. (2012). Insights from neuropsychology: Pinpointing the role of the posterior parietal cortex in episodic and working memory. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 6. <https://doi.org/10.3389/fnint.2012.00031>
- Berryhill, M. E., Wencil, E. B., Branch Coslett, H., & Olson, I. R. (2010). A selective working memory impairment after transcranial direct current stimulation to the right parietal lobe. *Neuroscience Letters*, 479(3), 312-316. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2010.05.087>

- Bikson, M., Grossman, P., Thomas, C., Zannou, A. L., Jiang, J., Adnan, T., Mourdoukoutas, A. P., Kronberg, G., Truong, D., Boggio, P., Brunoni, A. R., Charvet, L., Fregni, F., Fritsch, B., Gillick, B., Hamilton, R. H., Hampstead, B. M., Jankord, R., Kirton, A., ... Woods, A. J. (2016). Safety of Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence Based Update 2016. *Brain Stimulation*, 9(5), 641-661. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.06.004>
- Bikson, M., Paulus, W., Esmaeilpour, Z., Kronberg, G., & Nitsche, M. A. (2019). Mechanisms of Acute and After Effects of Transcranial Direct Current Stimulation. In H. Knotkova, M. A. Nitsche, M. Bikson, & A. J. Woods (Eds.), *Practical Guide to Transcranial Direct Current Stimulation* (pp. 81-113). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-95948-1_3
- Bindman, L. J., Lippold, O. C. J., & Redfearn, J. W. T. (1964). The action of brief polarizing currents on the cerebral cortex of the rat (1) during current flow and (2) in the production of long-lasting after-effects. *The Journal of Physiology*, 172(3), 369-382. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1964.sp007425>
- Bird, C. M., & Burgess, N. (2008). The hippocampus and memory: Insights from spatial processing. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(3), 182-194. <https://doi.org/10.1038/nrn2335>
- Biss, R. K., Rowe, G., Weeks, J. C., Hasher, L., & Murphy, K. J. (2018). Leveraging older adults' susceptibility to distraction to improve memory for face-name associations. *Psychology and Aging*, 33(1), 158-164. <https://doi.org/10.1037/pag0000192>
- Bjekić, J., Čolić, M. V., Živanović, M., Milanović, S. D., & Filipović, S. R. (2019). Transcranial direct current stimulation (tDCS) over parietal cortex improves associative memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, 157, 114-120. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2018.12.007>
- Bjekić, J., Manojlović, M., & Filipović, S. R. (2023). Transcranial Electrical Stimulation for Associative Memory Enhancement: State-of-the-Art from Basic to Clinical Research. *Life*, 13(5), 1125. <https://doi.org/10.3390/life13051125>
- Bjekić, J., Paunovic, D., Živanović, M., Stanković, M., Griskova-Bulanova, I., & Filipović, S. R. (2022). Determining the Individual Theta Frequency for Associative Memory Targeted Personalized Transcranial Brain Stimulation. *Journal of Personalized Medicine*, 12(9), 1367. <https://doi.org/10.3390/jpm12091367>
- Bjekić, J., Vulić, K., Živanović, M., Vujičić, J., Ljubisavljević, M., & Filipović, S. R. (2019). The immediate and delayed effects of single tDCS session over posterior parietal cortex on face-word associative memory. *Behavioural Brain Research*, 366, 88-95. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.03.023>

- Bjekić, J., Živanović, M., & Filipović, S. R. (2021). Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) for Memory Enhancement. *Journal of Visualized Experiments*, 175, 62681. <https://doi.org/10.3791/62681>
- Bjekić, J., Živanović, M., Paunović, D., Vulić, K., Konstantinović, U., & Filipović, S. R. (2022). Personalized Frequency Modulated Transcranial Electrical Stimulation for Associative Memory Enhancement. *Brain Sciences*, 12(4), 472. <https://doi.org/10.3390/brainsci12040472>
- Boes, A. D., Kelly, M. S., Trapp, N. T., Stern, A. P., Press, D. Z., & Pascual-Leone, A. (2018). Noninvasive Brain Stimulation: Challenges and Opportunities for a New Clinical Specialty. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 30(3), 173-179. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.17110262>
- Boggio, P. S., Fregni, F., Valasek, C., Ellwood, S., Chi, R., Gallate, J., Pascual-Leone, A., & Snyder, A. (2009). Temporal Lobe Cortical Electrical Stimulation during the Encoding and Retrieval Phase Reduces False Memories. *PLoS ONE*, 4(3), e4959. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004959>
- Booth, S. J., Taylor, J. R., Brown, L. J. E., & Pobric, G. (2022). The effects of transcranial alternating current stimulation on memory performance in healthy adults: A systematic review. *Cortex*, 147, 112-139. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2021.12.001>
- Botvinick, M. M., Braver, T. S., Barch, D. M., Carter, C. S., & Cohen, J. D. (2001). Conflict monitoring and cognitive control. *Psychological Review*, 108(3), 624-652. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.108.3.624>
- Botvinick, M. M., Cohen, J. D., & Carter, C. S. (2004). Conflict monitoring and anterior cingulate cortex: An update. *Trends in Cognitive Sciences*, 8(12), 539-546. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2004.10.003>
- Bouton, M. E. (1993). Context, time, and memory retrieval in the interference paradigms of Pavlovian learning. *Psychological Bulletin*, 114(1), 80-99. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.114.1.80>
- Braga, M., Barbiani, D., Emadi Andani, M., Villa-Sánchez, B., Tinazzi, M., & Fiorio, M. (2021). The Role of Expectation and Beliefs on the Effects of Non-Invasive Brain Stimulation. *Brain Sciences*, 11(11), 1526. <https://doi.org/10.3390/brainsci11111526>
- Brem, A.-K., Almquist, J. N.-F., Mansfield, K., Plessow, F., Sella, F., Santarnecchi, E., Orhan, U., McKanna, J., Pavel, M., Mathan, S., Yeung, N., Pascual-Leone, A., Kadosh, R. C., Brem, A.-K., Kadosh, R. C., Mansfield, K., Yeung, N., Plessow, F., Santarnecchi, E., ... Myers, E. (2018). Modulating fluid intelligence performance

- through combined cognitive training and brain stimulation. *Neuropsychologia*, 118, 107-114. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2018.04.008>
- Brunoni, A. R., Amadera, J., Berbel, B., Volz, M. S., Rizzerio, B. G., & Fregni, F. (2011). A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 14(8), 1133-1145. <https://doi.org/10.1017/S1461145710001690>
- Brunoni, A. R., Nitsche, M. A., Bolognini, N., Bikson, M., Wagner, T., Merabet, L., Edwards, D. J., Valero-Cabre, A., Rotenberg, A., Pascual-Leone, A., Ferrucci, R., Priori, A., Boggio, P. S., & Fregni, F. (2012). Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): Challenges and future directions. *Brain Stimulation*, 5(3), 175-195. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2011.03.002>
- Brunoni, A. R., Schestatsky, P., Lotufo, P. A., Benseñor, I. M., & Fregni, F. (2014). Comparison of blinding effectiveness between sham tDCS and placebo sertraline in a 6-week major depression randomized clinical trial. *Clinical Neurophysiology*, 125(2), 298-305. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.07.020>
- Brunoni, A. R., & Vanderhasselt, M.-A. (2014). Working memory improvement with non-invasive brain stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex: A systematic review and meta-analysis. *Brain and Cognition*, 86, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2014.01.008>
- Burgoyne, A. P., & Engle, R. W. (2020). Attention Control: A Cornerstone of Higher-Order Cognition. *Current Directions in Psychological Science*, 29(6), 624-630. <https://doi.org/10.1177/0963721420969371>
- Burgoyne, A. P., Mashburn, C. A., Tsukahara, J. S., & Engle, R. W. (2022). Attention control and process overlap theory: Searching for cognitive processes underpinning the positive manifold. *Intelligence*, 91, 101629. <https://doi.org/10.1016/j.intell.2022.101629>
- Buzsáki, G. (2005). Theta rhythm of navigation: Link between path integration and landmark navigation, episodic and semantic memory. *Hippocampus*, 15(7), 827-840. <https://doi.org/10.1002/hipo.20113>
- Buzsáki, G., & Moser, E. I. (2013). Memory, navigation and theta rhythm in the hippocampal-entorhinal system. *Nature Neuroscience*, 16(2), 130-138. <https://doi.org/10.1038/nn.3304>
- Cabeza, R., Ciaramelli, E., Olson, I. R., & Moscovitch, M. (2008). The parietal cortex and episodic memory: An attentional account.

- Nature Reviews Neuroscience*, 9(8), 613-625.
<https://doi.org/10.1038/nrn2459>
- Cabeza, R., & Moscovitch, M. (2013). Memory Systems, Processing Modes, and Components: Functional Neuroimaging Evidence. *Perspectives on Psychological Science*, 8(1), 49-55.
<https://doi.org/10.1177/1745691612469033>
- Cai, Y., Li, S., Liu, J., Li, D., Feng, Z., Wang, Q., Chen, C., & Xue, G. (2016). The Role of the Frontal and Parietal Cortex in Proactive and Reactive Inhibitory Control: A Transcranial Direct Current Stimulation Study. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 28(1), 177-186. https://doi.org/10.1162/jocn_a_00888
- Camara, E. (2008). Functional connectivity of reward processing in the brain. *Frontiers in Human Neuroscience*, 2.
<https://doi.org/10.3389/neuro.09.019.2008>
- Campanella, S., Schroder, E., Vanderhasselt, M.-A., Baeken, C., Kornreich, C., Verbanck, P., & Burle, B. (2018). Short-Term Impact of tDCS Over the Right Inferior Frontal Cortex on Impulsive Responses in a Go/No-go Task. *Clinical EEG and Neuroscience*, 49(6), 398-406. <https://doi.org/10.1177/1550059418777404>
- Carpenter, P. A., Just, M. A., & Shell, P. (1990). What one intelligence test measures: A theoretical account of the processing in the Raven Progressive Matrices Test. *Psychological Review*, 97(3), 404-431.
- Carroll, J. B. (1993). *Human Cognitive Abilities: A Survey of Factor-Analytic Studies* (1st ed.). Cambridge University Press.
<https://doi.org/10.1017/CBO9780511571312>
- Carroll, J. B. (2005). The Three-Stratum Theory of Cognitive Abilities. In D. P. Flanagan & P. L. Harrison (Eds.), *Contemporary Intellectual Assessment: Theories, Tests, and Issues (2nd edition)* (pp. 69-76). The Guilford Press.
- Cattell, R. B. (1987). *Intelligence: Its Structure, Growth and Action: Its Structure, Growth and Action*. Elsevier Science Publishers.
- Chambers, C. D., Garavan, H., & Bellgrove, M. A. (2009). Insights into the neural basis of response inhibition from cognitive and clinical neuroscience. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 33(5), 631-646. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.08.016>
- Champod, A. S., & Petrides, M. (2007). Dissociable roles of the posterior parietal and the prefrontal cortex in manipulation and monitoring processes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(37), 14837-14842.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0607101104>
- Chen, P.-C., & Chang, Y.-L. (2016). Associative memory and underlying brain correlates in older adults with mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*, 85, 216-225.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2016.03.032>

- Čolić, V. M., Konstantinović, U., Bjekić, J., & Filipović, R. S. (2019). *Preliminary findings of single session of noninvasive brain stimulation over parietal lobe and performance on spatial memory task* [Preprint]. Neuroscience. <https://doi.org/10.1101/736892>
- Collette, F., Hogge, M., Salmon, E., & Van Der Linden, M. (2006). Exploration of the neural substrates of executive functioning by functional neuroimaging. *Neuroscience*, *139*(1), 209-221. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.05.035>
- Colom, R., Haier, R. J., Head, K., Álvarez-Linera, J., Quiroga, M. Á., Shih, P. C., & Jung, R. E. (2009). Gray matter correlates of fluid, crystallized, and spatial intelligence: Testing the P-FIT model. *Intelligence*, *37*(2), 124-135. <https://doi.org/10.1016/j.intell.2008.07.007>
- Colom, R., Karama, S., Jung, R. E., & Haier, R. J. (2010). Human intelligence and brain networks. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *12*(4), 489-501. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2010.12.4/rcolom>
- Conway, A. R. A., Kane, M. J., Bunting, M. F., Hambrick, D. Z., Wilhelm, O., & Engle, R. W. (2005). Working memory span tasks: A methodological review and user's guide. *Psychonomic Bulletin & Review*, *12*(5), 769-786. <https://doi.org/10.3758/BF03196772>
- Cortese, M. J., Khanna, M. M., & Hacker, S. (2010). Recognition memory for 2,578 monosyllabic words. *Memory*, *18*(6), 595-609. <https://doi.org/10.1080/09658211.2010.493892>
- Cortese, M. J., McCarty, D. P., & Schock, J. (2015). A mega recognition memory study of 2897 disyllabic words. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, *68*(8), 1489-1501. <https://doi.org/10.1080/17470218.2014.945096>
- Cortese, M. J., & Schock, J. (2013). Imageability and age of acquisition effects in disyllabic word recognition. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, *66*(5), 946-972. <https://doi.org/10.1080/17470218.2012.722660>
- Cowell, R. A., Barense, M. D., & Sadil, P. S. (2019). A Roadmap for Understanding Memory: Decomposing Cognitive Processes into Operations and Representations. *ENEURO*, *6*(4), ENEURO.0122-19.2019. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0122-19.2019>
- Cunillera, T., Fuentemilla, L., Brignani, D., Cucurell, D., & Miniussi, C. (2014). A Simultaneous Modulation of Reactive and Proactive Inhibition Processes by Anodal tDCS on the Right Inferior Frontal Cortex. *PLoS ONE*, *9*(11), e113537. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113537>
- Dambacher, F., Schuhmann, T., Lobbestael, J., Arntz, A., Brugman, S., & Sack, A. T. (2015). No Effects of Bilateral tDCS over Inferior Frontal Gyrus on Response Inhibition and Aggression. *PLOS*

- ONE, 10(7), e0132170.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132170>
- Daneman, M., & Carpenter, P. A. (1980). Individual differences in working memory and reading. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 19(4), 450-466. [https://doi.org/10.1016/S0022-5371\(80\)90312-6](https://doi.org/10.1016/S0022-5371(80)90312-6)
- Daneman, M., & Merikle, P. M. (1996). Working memory and language comprehension: A meta-analysis. *Psychonomic Bulletin & Review*, 3(4), 422-433. <https://doi.org/10.3758/BF03214546>
- Datta, A., Elwassif, M., Battaglia, F., & Bikson, M. (2008). Transcranial current stimulation focality using disc and ring electrode configurations: FEM analysis. *Journal of Neural Engineering*, 5(2), 163-174. <https://doi.org/10.1088/1741-2560/5/2/007>
- D'Ausilio, A., Pulvermüller, F., Salmas, P., Bufalari, I., Begliomini, C., & Fadiga, L. (2009). The Motor Somatotopy of Speech Perception. *Current Biology*, 19(5), 381-385. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2009.01.017>
- Davachi, L. (2006). Item, context and relational episodic encoding in humans. *Current Opinion in Neurobiology*, 16(6), 693-700. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2006.10.012>
- Davachi, L., Mitchell, J. P., & Wagner, A. D. (2003). Multiple routes to memory: Distinct medial temporal lobe processes build item and source memories. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(4), 2157-2162. <https://doi.org/10.1073/pnas.0337195100>
- Davachi, L., & Wagner, A. D. (2002). Hippocampal Contributions to Episodic Encoding: Insights From Relational and Item-Based Learning. *Journal of Neurophysiology*, 88(2), 982-990. <https://doi.org/10.1152/jn.2002.88.2.982>
- De Boer, N. S., Schluter, R. S., Daams, J. G., Van Der Werf, Y. D., Goudriaan, A. E., & Van Holst, R. J. (2021). The effect of non-invasive brain stimulation on executive functioning in healthy controls: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 125, 122-147. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.01.013>
- De Smet, S., Nikolin, S., Moffa, A., Suen, P., Vanderhasselt, M.-A., Brunoni, A. R., & Razza, L. B. (2021). Determinants of sham response in tDCS depression trials: A systematic review and meta-analysis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 109, 110261. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2021.110261>
- Deary, I. J., Penke, L., & Johnson, W. (2010). The neuroscience of human intelligence differences. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(3), 201-211. <https://doi.org/10.1038/nrn2793>

- Diamond, A. (2013). Executive Functions. *Annual Review of Psychology*, 64(1), 135-168. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750>
- Donaldson, D. I., & Rugg, M. D. (1998). Recognition memory for new associations: Electrophysiological evidence for the role of recollection. *Neuropsychologia*, 36(5), 377-395. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(97\)00143-7](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(97)00143-7)
- Donders, F. C. (1969). On the speed of mental processes. *Acta Psychologica*, 30, 412-431. [https://doi.org/10.1016/0001-6918\(69\)90065-1](https://doi.org/10.1016/0001-6918(69)90065-1)
- Dumont, L., El Mouderrib, S., & Théoret, H. (2018). Randomized, crossover, sham-controlled, double-blind study of transcranial direct current stimulation of left DLPFC on executive functions. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 36(6), 755-766. <https://doi.org/10.3233/RNN-180872>
- Duncan, J., Seitz, R. J., Kolodny, J., Bor, D., Herzog, H., Ahmed, A., Newell, F. N., & Emslie, H. (2000). A Neural Basis for General Intelligence. *Science*, 289(5478), 457-460. <https://doi.org/10.1126/science.289.5478.457>
- Eichenbaum, H. (2017). Prefrontal-hippocampal interactions in episodic memory. *Nature Reviews Neuroscience*, 18(9), 547-558. <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.74>
- Eichenbaum, H., & Cohen, N. J. (2004). *From Conditioning to Conscious Recollection*. Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780195178043.001.0001>
- Elmer, S., Burkard, M., Renz, B., Meyer, M., & Jancke, L. (2009). Direct current induced short-term modulation of the left dorsolateral prefrontal cortex while learning auditory presented nouns. *Behavioral and Brain Functions*, 5(1), 29. <https://doi.org/10.1186/1744-9081-5-29>
- England, H. B., Fyock, C., Meredith Gillis, M., & Hampstead, B. M. (2015). Transcranial direct current stimulation modulates spatial memory in cognitively intact adults. *Behavioural Brain Research*, 283, 191-195. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.01.044>
- Engle, R. W. (2002). Working Memory Capacity as Executive Attention. *Current Directions in Psychological Science*, 11(1), 19-23. <https://doi.org/10.1111/1467-8721.00160>
- Eriksen, B. A., & Eriksen, C. W. (1974). Effects of noise letters upon the identification of a target letter in a nonsearch task. *Perception & Psychophysics*, 16(1), 143-149. <https://doi.org/10.3758/BF03203267>
- Fassi, L., Hochman, S., Daskalakis, Z. J., Blumberger, D. M., & Kadosh, R. C. (2020). *The Importance of Individual Beliefs in Assessing Treatment Efficacy: Insights from Neurostimulation Studies*

[Preprint].

Neuroscience.

<https://doi.org/10.1101/2020.12.06.411850>

- Ferbinteanu, J. (2019). Memory systems 2018 - Towards a new paradigm. *Neurobiology of Learning and Memory*, 157, 61-78. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2018.11.005>
- Ferrucci, R., Ruggiero, F., Mameli, F., Bocci, T., & Priori, A. (2023). Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS). In M. Grimaldi, E. Brattico, & Y. Shtyrov (Eds.), *Language Electrified* (Vol. 202, pp. 339-365). Springer US. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-3263-5_11
- Fertonani, A., Ferrari, C., & Miniussi, C. (2015). What do you feel if I apply transcranial electric stimulation? Safety, sensations and secondary induced effects. *Clinical Neurophysiology*, 126(11), 2181-2188. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.03.015>
- Fertonani, A., & Miniussi, C. (2017). Transcranial Electrical Stimulation: What We Know and Do Not Know About Mechanisms. *The Neuroscientist*, 23(2), 109-123. <https://doi.org/10.1177/1073858416631966>
- Feurra, M., Galli, G., Pavone, E. F., Rossi, A., & Rossi, S. (2016). Frequency-specific insight into short-term memory capacity. *Journal of Neurophysiology*, 116(1), 153-158. <https://doi.org/10.1152/jn.01080.2015>
- Filmer, H. L., Dux, P. E., & Mattingley, J. B. (2014). Applications of transcranial direct current stimulation for understanding brain function. *Trends in Neurosciences*, 37(12), 742-753. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2014.08.003>
- Fletcher, P. (1998). The functional roles of prefrontal cortex in episodic memory. I. Encoding. *Brain*, 121(7), 1239-1248. <https://doi.org/10.1093/brain/121.7.1239>
- Flöel, A., Suttrop, W., Kohl, O., Kürten, J., Lohmann, H., Breitenstein, C., & Knecht, S. (2012). Non-invasive brain stimulation improves object-location learning in the elderly. *Neurobiology of Aging*, 33(8), 1682-1689. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.05.007>
- Fonteneau, C., Mondino, M., Arns, M., Baeken, C., Bikson, M., Brunoni, A. R., Burke, M. J., Neuvonen, T., Padberg, F., Pascual-Leone, A., Poulet, E., Ruffini, G., Santarnecchi, E., Sauvaget, A., Schellhorn, K., Szaud-Chagny, M.-F., Palm, U., & Brunelin, J. (2019). Sham tDCS: A hidden source of variability? Reflections for further blinded, controlled trials. *Brain Stimulation*, 12(3), 668-673. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.12.977>
- Fregni, F., Boggio, P. S., Nitsche, M., Bermanpohl, F., Antal, A., Feredoes, E., Marcolin, M. A., Rigonatti, S. P., Silva, M. T. A., Paulus, W., & Pascual-Leone, A. (2005). Anodal transcranial direct current

- stimulation of prefrontal cortex enhances working memory. *Experimental Brain Research*, 166(1), 23-30. <https://doi.org/10.1007/s00221-005-2334-6>
- Friedman, N. P., & Miyake, A. (2017). Unity and diversity of executive functions: Individual differences as a window on cognitive structure. *Cortex*, 86, 186-204. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2016.04.023>
- Friedman, N. P., Miyake, A., Corley, R. P., Young, S. E., DeFries, J. C., & Hewitt, J. K. (2006). Not All Executive Functions Are Related to Intelligence. *Psychological Science*, 17(2), 172-179. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9280.2006.01681.x>
- Friedman, N. P., Miyake, A., Young, S. E., DeFries, J. C., Corley, R. P., & Hewitt, J. K. (2008). Individual differences in executive functions are almost entirely genetic in origin. *Journal of Experimental Psychology: General*, 137(2), 201-225. <https://doi.org/10.1037/0096-3445.137.2.201>
- Friedman, N. P., & Robbins, T. W. (2022). The role of prefrontal cortex in cognitive control and executive function. *Neuropsychopharmacology*, 47(1), 72-89. <https://doi.org/10.1038/s41386-021-01132-0>
- Friebs, M. A., & Frings, C. (2019). Offline beats online: Transcranial direct current stimulation timing influences on working memory. *NeuroReport*, 30(12), 795-799. <https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000001272>
- Furstenberg, C. T., Sebrechts, M. M., & Seamon, J. G. (1987). Accessing Associative Strength in Cued Recall and Pair Recognition. *The American Journal of Psychology*, 100(2), 239. <https://doi.org/10.2307/1422406>
- Fusco, G., Scandola, M., Feurra, M., Pavone, E. F., Rossi, S., & Aglioti, S. M. (2018). Midfrontal theta transcranial alternating current stimulation modulates behavioural adjustment after error execution. *European Journal of Neuroscience*, 48(10), 3159-3170. <https://doi.org/10.1111/ejn.14174>
- Galli, G., Vadillo, M. A., Sirota, M., Feurra, M., & Medvedeva, A. (2019). A systematic review and meta-analysis of the effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on episodic memory. *Brain Stimulation*, 12(2), 231-241. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.11.008>
- Gandiga, P. C., Hummel, F. C., & Cohen, L. G. (2006). Transcranial DC stimulation (tDCS): A tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clinical Neurophysiology*, 117(4), 845-850. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2005.12.003>
- Gbadeyan, O., McMahon, K., Steinhäuser, M., & Meinzer, M. (2016). Stimulation of Dorsolateral Prefrontal Cortex Enhances Adaptive

- Cognitive Control: A High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation Study. *The Journal of Neuroscience*, 36(50), 12530-12536. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2450-16.2016>
- Giglia, G., Brighina, F., Rizzo, S., Puma, A., Indovino, S., Maccora, S., Baschi, R., Cosentino, G., & Fierro, B. (2014). Anodal transcranial direct current stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex enhances memory-guided responses in a visuospatial working memory task. *Functional Neurology*, 29(3), 189-193.
- Gläscher, J., Rudrauf, D., Colom, R., Paul, L. K., Tranel, D., Damasio, H., & Adolphs, R. (2010). Distributed neural system for general intelligence revealed by lesion mapping. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(10), 4705-4709. <https://doi.org/10.1073/pnas.0910397107>
- Gläscher, J., Tranel, D., Paul, L. K., Rudrauf, D., Rorden, C., Hornaday, A., Grabowski, T., Damasio, H., & Adolphs, R. (2009). Lesion Mapping of Cognitive Abilities Linked to Intelligence. *Neuron*, 61(5), 681-691. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.01.026>
- Gold, J. J., Hopkins, R. O., & Squire, L. R. (2006). Single-item memory, associative memory, and the human hippocampus. *Learning & Memory*, 13(5), 644-649. <https://doi.org/10.1101/lm.258406>
- Gray, S. J., Brookshire, G., Casasanto, D., & Gallo, D. A. (2015). Electrically stimulating prefrontal cortex at retrieval improves recollection accuracy. *Cortex*, 73, 188-194. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2015.09.003>
- Griškova-Bulanova, I., Živanović, M., Voicikas, A., Pipinis, E., Jurkuvėnas, V., & Bjekić, J. (2023). Responses at Individual Gamma Frequencies Are Related to the Processing Speed but Not the Inhibitory Control. *Journal of Personalized Medicine*, 13(1), 26. <https://doi.org/10.3390/jpm13010026>
- Grover, S., Fayzullina, R., Bullard, B. M., Levina, V., & Reinhart, R. M. G. (2023). A meta-analysis suggests that tACS improves cognition in healthy, aging, and psychiatric populations. *Science Translational Medicine*, 15(697), eabo2044. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abo2044>
- Gustafsson, J.-E. (1984). A unifying model for the structure of intellectual abilities. *Intelligence*, 8(3), 179-203. [https://doi.org/10.1016/0160-2896\(84\)90008-4](https://doi.org/10.1016/0160-2896(84)90008-4)
- Gustafsson, J.-E. (1988). Hierarchical models of individual differences in cognitive abilities. In R. J. Sternberg (Ed.), *Advances in the psychology of human intelligence* (pp. 35-71). Lawrence Erlbaum Associates, Inc.
- Habich, A., Klöppel, S., Abdulkadir, A., Scheller, E., Nissen, C., & Peter, J. (2017). Anodal tDCS Enhances Verbal Episodic Memory in

- Initially Low Performers. *Frontiers in Human Neuroscience*, 11, 542. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00542>
- Hallett, M. (2000). Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature*, 406(6792), 147-150. <https://doi.org/10.1038/35018000>
- Hallett, M. (2007). Transcranial Magnetic Stimulation: A Primer. *Neuron*, 55(2), 187-199. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.06.026>
- Hampshire, A., Chamberlain, S. R., Monti, M. M., Duncan, J., & Owen, A. M. (2010). The role of the right inferior frontal gyrus: Inhibition and attentional control. *NeuroImage*, 50(3), 1313-1319. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.12.109>
- Hannula, D. E., & Ranganath, C. (2009). The Eyes Have It: Hippocampal Activity Predicts Expression of Memory in Eye Movements. *Neuron*, 63(5), 592-599. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.08.025>
- Hari, R., & Puce, A. (2017). Brain Rhythms. In R. Hari & A. Puce (Eds.), *MEG-EEG Primer* (pp. 165-188). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/med/9780190497774.003.0010>
- Hassanzahraee, M., Nitsche, M. A., Zoghi, M., & Jaberzadeh, S. (2020). Determination of anodal tDCS duration threshold for reversal of corticospinal excitability: An investigation for induction of counter-regulatory mechanisms. *Brain Stimulation*, 13(3), 832-839. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2020.02.027>
- Henke, K., Mondadori, C. R. A., Treyer, V., Nitsch, R. M., Buck, A., & Hock, C. (2003). Nonconscious formation and reactivation of semantic associations by way of the medial temporal lobe. *Neuropsychologia*, 41(8), 863-876. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(03\)00035-6](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(03)00035-6)
- Hermiller, M. S., VanHaerents, S., Rajj, T., & Voss, J. L. (2018). Frequency-specific noninvasive modulation of memory retrieval and its relationship with hippocampal network connectivity. *Hippocampus*, hipo.23054. <https://doi.org/10.1002/hipo.23054>
- Herrmann, C. S., Rach, S., Neuling, T., & Strüber, D. (2013). Transcranial alternating current stimulation: A review of the underlying mechanisms and modulation of cognitive processes. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00279>
- Herweg, N. A., Solomon, E. A., & Kahana, M. J. (2020). Theta Oscillations in Human Memory. *Trends in Cognitive Sciences*, 24(3), 208-227. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2019.12.006>
- Hill, A. T., Fitzgerald, P. B., & Hoy, K. E. (2016). Effects of Anodal Transcranial Direct Current Stimulation on Working Memory: A Systematic Review and Meta-Analysis of Findings From Healthy and Neuropsychiatric Populations. *Brain Stimulation*, 9(2), 197-208. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2015.10.006>

- Hill, A. T., Rogasch, N. C., Fitzgerald, P. B., & Hoy, K. E. (2017). Effects of prefrontal bipolar and high-definition transcranial direct current stimulation on cortical reactivity and working memory in healthy adults. *NeuroImage*, 152, 142-157. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.03.001>
- Hill, A. T., Rogasch, N. C., Fitzgerald, P. B., & Hoy, K. E. (2018). Effects of single versus dual-site High-Definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS) on cortical reactivity and working memory performance in healthy subjects. *Brain Stimulation*, 11(5), 1033-1043. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.06.005>
- Horn, J. L., & Blankson, N. (2005). Foundations for better understanding of cognitive abilities. In D. P. Flanagan & P. L. Harrison (Eds.), *Contemporary intellectual assessment: Theories, tests, and issues (2nd edition)* (pp. 41-68). Guilford.
- Horn, J. L., & Cattell, R. B. (1966). Refinement and test of the theory of fluid and crystallized general intelligences. *Journal of Educational Psychology*, 57(5), 253-270. <https://doi.org/10.1037/h0023816>
- Horvath, J. C., Forte, J. D., & Carter, O. (2015). Quantitative Review Finds No Evidence of Cognitive Effects in Healthy Populations From Single-session Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS). *Brain Stimulation*, 8(3), 535-550. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2015.01.400>
- Hoy, K. E., Emonson, M. R. L., Arnold, S. L., Thomson, R. H., Daskalakis, Z. J., & Fitzgerald, P. B. (2013). Testing the limits: Investigating the effect of tDCS dose on working memory enhancement in healthy controls. *Neuropsychologia*, 51(9), 1777-1784. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2013.05.018>
- Hsu, T.-Y., Tseng, L.-Y., Yu, J.-X., Kuo, W.-J., Hung, D. L., Tzeng, O. J. L., Walsh, V., Muggleton, N. G., & Juan, C.-H. (2011). Modulating inhibitory control with direct current stimulation of the superior medial frontal cortex. *NeuroImage*, 56(4), 2249-2257. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.03.059>
- Huang, Y., Liu, A. A., Lafon, B., Friedman, D., Dayan, M., Wang, X., Bikson, M., Doyle, W. K., Devinsky, O., & Parra, L. C. (2017). Measurements and models of electric fields in the in vivo human brain during transcranial electric stimulation. *eLife*, 6, e18834. <https://doi.org/10.7554/eLife.18834>
- Hyde, J., Carr, H., Kelley, N., Seneviratne, R., Reed, C., Parlatini, V., Garner, M., Solmi, M., Rosson, S., Cortese, S., & Brandt, V. (2022). Efficacy of neurostimulation across mental disorders: Systematic review and meta-analysis of 208 randomized controlled trials. *Molecular Psychiatry*, 27(6), 2709-2719. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01524-8>

- Imburgio, M. J., & Orr, J. M. (2018). Effects of prefrontal tDCS on executive function: Methodological considerations revealed by meta-analysis. *Neuropsychologia*, 117, 156-166. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2018.04.022>
- Irwing, P., Cammock, T., & Lynn, R. (2001). Some evidence for the existence of a general factor of semantic memory and its components. *Personality and Individual Differences*, 30(5), 857-871. [https://doi.org/10.1016/S0191-8869\(00\)00078-7](https://doi.org/10.1016/S0191-8869(00)00078-7)
- Iyer, M. B., Mattu, U., Grafman, J., Lomarev, M., Sato, S., & Wassermann, E. M. (2005). Safety and cognitive effect of frontal DC brain polarization in healthy individuals. *Neurology*, 64(5), 872-875. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000152986.07469.E9>
- Jackson, M. P., Rahman, A., Lafon, B., Kronberg, G., Ling, D., Parra, L. C., & Bikson, M. (2016). Animal models of transcranial direct current stimulation: Methods and mechanisms. *Clinical Neurophysiology*, 127(11), 3425-3454. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.08.016>
- Jacobson, L., Javitt, D. C., & Lavidor, M. (2011). Activation of Inhibition: Diminishing Impulsive Behavior by Direct Current Stimulation over the Inferior Frontal Gyrus. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 23(11), 3380-3387. https://doi.org/10.1162/jocn_a_00020
- Jamil, A., Batsikadze, G., Kuo, H.-I., Labruna, L., Hasan, A., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2017). Systematic evaluation of the impact of stimulation intensity on neuroplastic after-effects induced by transcranial direct current stimulation: Effects of DC intensity on cortical excitability. *The Journal of Physiology*, 595(4), 1273-1288. <https://doi.org/10.1113/JP272738>
- Javadi, A. H., & Cheng, P. (2013). Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Enhances Reconsolidation of Long-Term Memory. *Brain Stimulation*, 6(4), 668-674. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2012.10.007>
- Jelić, M. B., Stevanović, V. B., Milanović, S. D., Ljubisavljević, M. R., & Filipović, S. R. (2013). Transcranial magnetic stimulation has no placebo effect on motor learning. *Clinical Neurophysiology*, 124(8), 1646-1651. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.02.024>
- Jensen, A. R. (1998). *The g factor: The science of mental ability*. Praeger Publishers.
- Jones, K. T., Gözenman, F., & Berryhill, M. E. (2014). Enhanced long-term memory encoding after parietal neurostimulation. *Experimental Brain Research*, 232(12), 4043-4054. <https://doi.org/10.1007/s00221-014-4090-y>

- Jung, R. E., & Haier, R. J. (2007). The Parieto-Frontal Integration Theory (P-FIT) of intelligence: Converging neuroimaging evidence. *Behavioral and Brain Sciences*, *30*(2), 135-154. <https://doi.org/10.1017/S0140525X07001185>
- Kane, M. J., Bleckley, M. K., Conway, A. R. A., & Engle, R. W. (2001). A controlled-attention view of working-memory capacity. *Journal of Experimental Psychology: General*, *130*(2), 169-183. <https://doi.org/10.1037/0096-3445.130.2.169>
- Kane, M. J., Hambrick, D. Z., & Conway, A. R. A. (2005). Working Memory Capacity and Fluid Intelligence Are Strongly Related Constructs: Comment on Ackerman, Beier, and Boyle (2005). *Psychological Bulletin*, *131*(1), 66-71. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.131.1.66>
- Kane, M. J., Hambrick, D. Z., Tuholski, S. W., Wilhelm, O., Payne, T. W., & Engle, R. W. (2004). The Generality of Working Memory Capacity: A Latent-Variable Approach to Verbal and Visuospatial Memory Span and Reasoning. *Journal of Experimental Psychology: General*, *133*(2), 189-217. <https://doi.org/10.1037/0096-3445.133.2.189>
- Karuza, E. A., Balewski, Z. Z., Hamilton, R. H., Medaglia, J. D., Tardiff, N., & Thompson-Schill, S. L. (2016). Mapping the Parameter Space of tDCS and Cognitive Control via Manipulation of Current Polarity and Intensity. *Frontiers in Human Neuroscience*, *10*. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00665>
- Kasten, F. H., & Herrmann, C. S. (2017). Transcranial Alternating Current Stimulation (tACS) Enhances Mental Rotation Performance during and after Stimulation. *Frontiers in Human Neuroscience*, *11*. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00002>
- Keeser, D., Padberg, F., Reisinger, E., Pogarell, O., Kirsch, V., Palm, U., Karch, S., Möller, H.-J., Nitsche, M. A., & Mulert, C. (2011). Prefrontal direct current stimulation modulates resting EEG and event-related potentials in healthy subjects: A standardized low resolution tomography (sLORETA) study. *NeuroImage*, *55*(2), 644-657. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.12.004>
- Keshvari, F., Pouretamad, H.-R., & Ekhtiari, H. (2013). The polarity-dependent effects of the bilateral brain stimulation on working memory. *Basic and Clinical Neuroscience*, *4*(3), 224-231.
- Kessler, S. K., Turkeltaub, P. E., Benson, J. G., & Hamilton, R. H. (2012). Differences in the experience of active and sham transcranial direct current stimulation. *Brain Stimulation*, *5*(2), 155-162. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2011.02.007>
- Kim, C., Johnson, N. F., Cilles, S. E., & Gold, B. T. (2011). Common and Distinct Mechanisms of Cognitive Flexibility in Prefrontal Cortex.

- The Journal of Neuroscience*, 31(13), 4771-4779.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5923-10.2011>
- Klein, R. A., Ratliff, K. A., Vianello, M., Adams, R. B., Bahník, Š., Bernstein, M. J., Bocian, K., Brandt, M. J., Brooks, B., Brumbaugh, C. C., Cemalcilar, Z., Chandler, J., Cheong, W., Davis, W. E., Devos, T., Eisner, M., Frankowska, N., Furrow, D., Galliani, E. M., ... Nosek, B. A. (2014). Investigating Variation in Replicability: A "Many Labs" Replication Project. *Social Psychology*, 45(3), 142-152.
<https://doi.org/10.1027/1864-9335/a000178>
- Klink, K., Paßmann, S., Kasten, F. H., & Peter, J. (2020). The Modulation of Cognitive Performance with Transcranial Alternating Current Stimulation: A Systematic Review of Frequency-Specific Effects. *Brain Sciences*, 10(12), 932.
<https://doi.org/10.3390/brainsci10120932>
- Klířová, M., Voráčková, V., Horáček, J., Mohr, P., Jonáš, J., Dudysová, D. U., Kostýlková, L., Fayette, D., Krejčová, L., Baumann, S., Laskov, O., & Novák, T. (2021). Modulating Inhibitory Control Processes Using Individualized High Definition Theta Transcranial Alternating Current Stimulation (HD θ -tACS) of the Anterior Cingulate and Medial Prefrontal Cortex. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 15, 611507.
<https://doi.org/10.3389/fnsys.2021.611507>
- Koenigs, M., Barbey, A. K., Postle, B. R., & Grafman, J. (2009). Superior Parietal Cortex Is Critical for the Manipulation of Information in Working Memory. *The Journal of Neuroscience*, 29(47), 14980-14986. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3706-09.2009>
- Koessler, L., Maillard, L., Benhadid, A., Vignal, J. P., Felblinger, J., Vespignani, H., & Braun, M. (2009). Automated cortical projection of EEG sensors: Anatomical correlation via the international 10-10 system. *NeuroImage*, 46(1), 64-72.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.02.006>
- Konkel, A., & Cohen, N. J. (2009). Relational memory and the hippocampus: Representations and methods. *Frontiers in Neuroscience*, 3(2), 166-174.
<https://doi.org/10.3389/neuro.01.023.2009>
- Kormas, C., Zalonis, I., Evdokimidis, I., Kapaki, E., & Potagas, C. (2020). Face-Name Associative Memory Performance Among Cognitively Healthy Individuals, Individuals With Subjective Memory Complaints, and Patients With a Diagnosis of aMCI. *Frontiers in Psychology*, 11, 2173.
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.02173>
- Kovacs, K., & Conway, A. R. A. (2016). Process Overlap Theory: A Unified Account of the General Factor of Intelligence. *Psychological*

- Inquiry*, 27(3), 151-177.
<https://doi.org/10.1080/1047840X.2016.1153946>
- Kovacs, K., & Conway, A. R. A. (2019). A unified cognitive/differential approach to human intelligence: Implications for IQ Testing. *Journal of Applied Research in Memory and Cognition*, 8(3), 255-272. <https://doi.org/10.1016/j.jarmac.2019.05.003>
- Krumm, S., Kivisaari, S. L., Monsch, A. U., Reinhardt, J., Ulmer, S., Stippich, C., Kressig, R. W., & Taylor, K. I. (2017). Parietal lobe critically supports successful paired immediate and single-item delayed memory for targets. *Neurobiology of Learning and Memory*, 141, 53-59. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2017.03.016>
- Külzow, N., Cavalcanti De Sousa, A. V., Cesarz, M., Hanke, J.-M., Günsberg, A., Harder, S., Koblitz, S., Grittner, U., & Flöel, A. (2018). No Effects of Non-invasive Brain Stimulation on Multiple Sessions of Object-Location-Memory Training in Healthy Older Adults. *Frontiers in Neuroscience*, 11, 746. <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00746>
- Kyllonen, P. C., & Christal, R. E. (1990). Reasoning ability is (little more than) working-memory capacity?! *Intelligence*, 14(4), 389-433. [https://doi.org/10.1016/S0160-2896\(05\)80012-1](https://doi.org/10.1016/S0160-2896(05)80012-1)
- Lally, N., Nord, C. L., Walsh, V., & Roiser, J. P. (2013). Does excitatory fronto-extracerebral tDCS lead to improved working memory performance? *F1000Research*, 2, 219. <https://doi.org/10.12688/f1000research.2-219.v1>
- Lang, N., Siebner, H. R., Ward, N. S., Lee, L., Nitsche, M. A., Paulus, W., Rothwell, J. C., Lemon, R. N., & Frackowiak, R. S. (2005). How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in the human brain?: tDCS-induced changes of rCBF. *European Journal of Neuroscience*, 22(2), 495-504. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.04233.x>
- Lang, S., Gan, L. S., Alrazi, T., & Monchi, O. (2019). Theta band high definition transcranial alternating current stimulation, but not transcranial direct current stimulation, improves associative memory performance. *Scientific Reports*, 9(1), 8562. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-44680-8>
- Lavezzi, G. D., Sanz Galan, S., Andersen, H., Tomer, D., & Cacciamani, L. (2022). The effects of tDCS on object perception: A systematic review and meta-analysis. *Behavioural Brain Research*, 430, 113927. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2022.113927>
- Lazarević, L. B., Bjekić, J., Živanović, M., & Knežević, G. (2020). Ambulatory assessment of language use: Evidence on the temporal stability of Electronically Activated Recorder and stream of consciousness

- data. *Behavior Research Methods*, 52(5), 1817-1835.
<https://doi.org/10.3758/s13428-020-01361-z>
- Lazarevic, L., & Knezevic, G. (2008). Factor structure of intelligence test battery KOG9. *Psihologija*, 41(4), 489-505.
<https://doi.org/10.2298/PSI0804489L>
- Lee, T. L., Lee, H., & Kang, N. (2023). A meta-analysis showing improved cognitive performance in healthy young adults with transcranial alternating current stimulation. *Npj Science of Learning*, 8(1), 1.
<https://doi.org/10.1038/s41539-022-00152-9>
- Lefaucheur, J.-P., Antal, A., Ayache, S. S., Benninger, D. H., Brunelin, J., Cogiamanian, F., Cotelli, M., De Ridder, D., Ferrucci, R., Langguth, B., Marangolo, P., Mylius, V., Nitsche, M. A., Padberg, F., Palm, U., Poulet, E., Priori, A., Rossi, S., Sackellmann, M., ... Paulus, W. (2017). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clinical Neurophysiology*, 128(1), 56-92.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.10.087>
- Lehr, A., Henneberg, N., Nigam, T., Paulus, W., & Antal, A. (2019). Modulation of Conflict Processing by Theta-Range tACS over the Dorsolateral Prefrontal Cortex. *Neural Plasticity*, 2019, 1-13.
<https://doi.org/10.1155/2019/6747049>
- Leite, J., Carvalho, S., Fregni, F., Boggio, P. S., & Gonçalves, Ó. F. (2013). The Effects of Cross-Hemispheric Dorsolateral Prefrontal Cortex Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) on Task Switching. *Brain Stimulation*, 6(4), 660-667.
<https://doi.org/10.1016/j.brs.2012.10.006>
- Leite, J., Carvalho, S., Fregni, F., & Gonçalves, Ó. F. (2011). Task-Specific Effects of tDCS-Induced Cortical Excitability Changes on Cognitive and Motor Sequence Set Shifting Performance. *PLoS ONE*, 6(9), e24140.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024140>
- Lepage, M., Habib, R., Cormier, H., Houle, S., & McIntosh, A. R. (2000). Neural correlates of semantic associative encoding in episodic memory. *Cognitive Brain Research*, 9(3), 271-280.
[https://doi.org/10.1016/S0926-6410\(00\)00005-7](https://doi.org/10.1016/S0926-6410(00)00005-7)
- Leshikar, E. D., Leach, R. C., McCurdy, M. P., Trumbo, M. C., Sklenar, A. M., Frankenstein, A. N., & Matzen, L. E. (2017). Transcranial direct current stimulation of dorsolateral prefrontal cortex during encoding improves recall but not recognition memory. *Neuropsychologia*, 106, 390-397.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2017.10.022>
- Levy, B. J., & Wagner, A. D. (2011). Cognitive control and right ventrolateral prefrontal cortex: Reflexive reorienting, motor inhibition, and action updating: Cognitive control and right

- ventrolateral PFC. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1224(1), 40-62. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.05958.x>
- Lisman, J. E. (2001). Three Ca²⁺ levels affect plasticity differently: The LTP zone, the LTD zone and no man's land. *The Journal of Physiology*, 532(2), 285-285. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2001.0285f.x>
- Lisman, J. E., & Idiart, M. A. P. (1995). Storage of 7 ± 2 Short-Term Memories in Oscillatory Subcycles. *Science*, 267(5203), 1512-1515. <https://doi.org/10.1126/science.7878473>
- Lisman, J. E., & Jensen, O. (2013). The Theta-Gamma Neural Code. *Neuron*, 77(6), 1002-1016. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.03.007>
- Logan, G. D., Cowan, W. B., & Davis, K. A. (1984). On the ability to inhibit simple and choice reaction time responses: A model and a method. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 10(2), 276-291. <https://doi.org/10.1037/0096-1523.10.2.276>
- Louviot, S., Tyaert, L., Maillard, L. G., Colnat-Coulbois, S., Dmochowski, J., & Koessler, L. (2022). Transcranial Electrical Stimulation generates electric fields in deep human brain structures. *Brain Stimulation*, 15(1), 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2021.11.001>
- Lucena, M. F. G., Teixeira, P. E. P., Bonin Pinto, C., & Fregni, F. (2019). Top 100 cited noninvasive neuromodulation clinical trials. *Expert Review of Medical Devices*, 16(6), 451-466. <https://doi.org/10.1080/17434440.2019.1615440>
- Lukasik, K. M., Lehtonen, M., Salmi, J., Meinzer, M., Joutsa, J., & Laine, M. (2018). No Effects of Stimulating the Left Ventrolateral Prefrontal Cortex with tDCS on Verbal Working Memory Updating. *Frontiers in Neuroscience*, 11, 738. <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00738>
- Mancuso, L. E., Ilieva, I. P., Hamilton, R. H., & Farah, M. J. (2016). Does Transcranial Direct Current Stimulation Improve Healthy Working Memory?: A Meta-analytic Review. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 28(8), 1063-1089. https://doi.org/10.1162/jocn_a_00956
- Manenti, R., Cotelli, M., Robertson, I. H., & Miniussi, C. (2012). Transcranial brain stimulation studies of episodic memory in young adults, elderly adults and individuals with memory dysfunction: A review. *Brain Stimulation*, 5(2), 103-109. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2012.03.004>
- Manuel, A. L., Murray, N. W. G., & Pigué, O. (2019). Transcranial direct current stimulation (tDCS) over vmPFC modulates interactions

- between reward and emotion in delay discounting. *Scientific Reports*, 9(1), 18735. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-55157-z>
- Mashal, N., & Metzuyananim-Gorelick, S. (2019). New information on the effects of transcranial direct current stimulation on n-back task performance. *Experimental Brain Research*, 237(5), 1315-1324. <https://doi.org/10.1007/s00221-019-05500-7>
- Mattavelli, G., Lo Presti, S., Tornaghi, D., & Canessa, N. (2022). High-definition transcranial direct current stimulation of the dorsal anterior cingulate cortex modulates decision-making and executive control. *Brain Structure and Function*, 227(5), 1565-1576. <https://doi.org/10.1007/s00429-022-02456-3>
- McGrew, K. S. (1997). Analysis of the major intelligence batteries according to a proposed comprehensive Gf-Gc framework. In D. P. Flanagan, J. L. Genshaft, & P. L. Harrison (Eds.), *Contemporary intellectual assessment: Theories, tests, and issues* (pp. 151-179). Guilford.
- McGrew, K. S. (2009). CHC theory and the human cognitive abilities project: Standing on the shoulders of the giants of psychometric intelligence research. *Intelligence*, 37(1), 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.intell.2008.08.004>
- Miyake, A., & Friedman, N. P. (2012). The Nature and Organization of Individual Differences in Executive Functions: Four General Conclusions. *Current Directions in Psychological Science*, 21(1), 8-14. <https://doi.org/10.1177/0963721411429458>
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The Unity and Diversity of Executive Functions and Their Contributions to Complex "Frontal Lobe" Tasks: A Latent Variable Analysis. *Cognitive Psychology*, 41(1), 49-100. <https://doi.org/10.1006/cogp.1999.0734>
- Monsell, S. (2003). Task switching. *Trends in Cognitive Sciences*, 7(3), 134-140. [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(03\)00028-7](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(03)00028-7)
- Monte-Silva, K., Kuo, M.-F., Hessesenthaler, S., Fresnoza, S., Liebetanz, D., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2013). Induction of Late LTP-Like Plasticity in the Human Motor Cortex by Repeated Non-Invasive Brain Stimulation. *Brain Stimulation*, 6(3), 424-432. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2012.04.011>
- Morris, N., & Jones, D. M. (1990). Memory updating in working memory: The role of the central executive. *British Journal of Psychology*, 81(2), 111-121. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8295.1990.tb02349.x>
- Müller, D., Habel, U., Brodtkin, E. S., & Weidler, C. (2022). High-definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS) for the enhancement of working memory - A systematic review and

- meta-analysis of healthy adults. *Brain Stimulation*, 15(6), 1475-1485. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2022.11.001>
- Munakata, Y., Herd, S. A., Chatham, C. H., Depue, B. E., Banich, M. T., & O'Reilly, R. C. (2011). A unified framework for inhibitory control. *Trends in Cognitive Sciences*, 15(10), 453-459. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.07.011>
- Murdock, B. B. (1962). The serial position effect of free recall. *Journal of Experimental Psychology*, 64(5), 482-488. <https://doi.org/10.1037/h0045106>
- Mylius, V., Jung, M., Menzler, K., Haag, A., Khader, P. H., Oertel, W. H., Rosenow, F., & Lefaucheur, J.-P. (2012). Effects of transcranial direct current stimulation on pain perception and working memory: Effects of tDCS on pain perception and working memory. *European Journal of Pain*, 16(7), 974-982. <https://doi.org/10.1002/j.1532-2149.2011.00105.x>
- Nadel, L., & Hardt, O. (2011). Update on Memory Systems and Processes. *Neuropsychopharmacology*, 36(1), 251-273. <https://doi.org/10.1038/npp.2010.169>
- Naka, M., Matsuzawa, D., Ishii, D., Hamada, H., Uchida, T., Sugita, K., Sutoh, C., & Shimizu, E. (2018). Differential effects of high-definition transcranial direct current stimulation on verbal working memory performance according to sensory modality. *Neuroscience Letters*, 687, 131-136. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.09.047>
- Naveh-Benjamin, M., Guez, J., Kilb, A., & Reedy, S. (2004). The Associative Memory Deficit of Older Adults: Further Support Using Face-Name Associations. *Psychology and Aging*, 19(3), 541-546. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.19.3.541>
- Naveh-Benjamin, M., Guez, J., & Marom, M. (2003). The effects of divided attention at encoding on item and associative memory. *Memory & Cognition*, 31(7), 1021-1035. <https://doi.org/10.3758/BF03196123>
- Navon, D. (1977). Forest before trees: The precedence of global features in visual perception. *Cognitive Psychology*, 9(3), 353-383. [https://doi.org/10.1016/0010-0285\(77\)90012-3](https://doi.org/10.1016/0010-0285(77)90012-3)
- Nee, D. E., Wager, T. D., & Jonides, J. (2007). Interference resolution: Insights from a meta-analysis of neuroimaging tasks. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 7(1), 1-17. <https://doi.org/10.3758/CABN.7.1.1>
- Nejati, V., Heyrani, R., & Nitsche, M. (2022). Attention bias modification through transcranial direct current stimulation (tDCS): A review. *Neurophysiologie Clinique*, 52(5), 341-353. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2022.09.002>

- Neubauer, A. C., Wammerl, M., Benedek, M., Jauk, E., & Jaušovec, N. (2017). The influence of transcranial alternating current stimulation (tACS) on fluid intelligence: An fMRI study. *Personality and Individual Differences, 118*, 50-55. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2017.04.016>
- Niendam, T. A., Laird, A. R., Ray, K. L., Dean, Y. M., Glahn, D. C., & Carter, C. S. (2012). Meta-analytic evidence for a superordinate cognitive control network subserving diverse executive functions. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience, 12*(2), 241-268. <https://doi.org/10.3758/s13415-011-0083-5>
- Nigg, J. T. (2000). On inhibition/disinhibition in developmental psychopathology: Views from cognitive and personality psychology and a working inhibition taxonomy. *Psychological Bulletin, 126*(2), 220-246. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.126.2.220>
- Nilakantan, A. S., Bridge, D. J., Gagnon, E. P., VanHaerents, S. A., & Voss, J. L. (2017). Stimulation of the Posterior Cortical-Hippocampal Network Enhances Precision of Memory Recollection. *Current Biology, 27*(3), 465-470. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.12.042>
- Nissim, N. R., McAfee, D. C., Edwards, S., Prato, A., Lin, J. X., Lu, Z., Coslett, H. B., & Hamilton, R. H. (2023). Efficacy of Transcranial Alternating Current Stimulation in the Enhancement of Working Memory Performance in Healthy Adults: A Systematic Meta-Analysis. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface, 26*(4), 728-737. <https://doi.org/10.1016/j.neurom.2022.12.014>
- Nitsche, M. A., Bikson, M., & Bestmann, S. (2015). On the Use of Meta-analysis in Neuromodulatory Non-invasive Brain Stimulation. *Brain Stimulation, 8*(3), 666-667. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2015.03.008>
- Nitsche, M. A., Cohen, L. G., Wassermann, E. M., Priori, A., Lang, N., Antal, A., Paulus, W., Hummel, F., Boggio, P. S., Fregni, F., & Pascual-Leone, A. (2008). Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimulation, 1*(3), 206-223. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2008.06.004>
- Nitsche, M. A., Liebetanz, D., Lang, N., Antal, A., Tergau, F., & Paulus, W. (2003). Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans. *Clinical Neurophysiology, 114*(11), 2220-2222. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(03\)00235-9](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(03)00235-9)
- Nitsche, M. A., Liebetanz, D., Tergau, F., & Paulus, W. (2002). Modulation kortikaler Erregbarkeit beim Menschen durch transkranielle Gleichstromstimulation. *Der Nervenarzt, 73*(4), 332-335. <https://doi.org/10.1007/s00115-002-1272-9>

- Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of Physiology*, 527(3), 633-639. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00633.x>
- Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2001). Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*, 57(10), 1899-1901. <https://doi.org/10.1212/WNL.57.10.1899>
- Oberauer, K., Schulze, R., Wilhelm, O., & Süß, H.-M. (2005). Working Memory and Intelligence--Their Correlation and Their Relation: Comment on Ackerman, Beier, and Boyle (2005). *Psychological Bulletin*, 131(1), 61-65. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.131.1.61>
- Ohn, S. H., Park, C.-I., Yoo, W.-K., Ko, M.-H., Choi, K. P., Kim, G.-M., Lee, Y. T., & Kim, Y.-H. (2008). Time-dependent effect of transcranial direct current stimulation on the enhancement of working memory. *NeuroReport*, 19(1), 43-47. <https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e3282f2adfd>
- Okamoto, M., Dan, H., Sakamoto, K., Takeo, K., Shimizu, K., Kohno, S., Oda, I., Isobe, S., Suzuki, T., Kohyama, K., & Dan, I. (2004). Three-dimensional probabilistic anatomical cranio-cerebral correlation via the international 10-20 system oriented for transcranial functional brain mapping. *NeuroImage*, 21(1), 99-111. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.08.026>
- Old, S. R., & Naveh-Benjamin, M. (2008). Differential effects of age on item and associative measures of memory: A meta-analysis. *Psychology and Aging*, 23(1), 104-118. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.23.1.104>
- Olsen, R. K., Moses, S. N., Riggs, L., & Ryan, J. D. (2012). The hippocampus supports multiple cognitive processes through relational binding and comparison. *Frontiers in Human Neuroscience*, 6. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2012.00146>
- Opitz, A., Falchier, A., Yan, C.-G., Yeagle, E. M., Linn, G. S., Megevand, P., Thielscher, A., Deborah A., R., Milham, M. P., Mehta, A. D., & Schroeder, C. E. (2016). Spatiotemporal structure of intracranial electric fields induced by transcranial electric stimulation in humans and nonhuman primates. *Scientific Reports*, 6(1), 31236. <https://doi.org/10.1038/srep31236>
- Ouellet, J., McGirr, A., Van Den Eynde, F., Jollant, F., Lepage, M., & Berlim, M. T. (2015). Enhancing decision-making and cognitive impulse control with transcranial direct current stimulation (tDCS) applied over the orbitofrontal cortex (OFC): A randomized and sham-controlled exploratory study. *Journal of Psychiatric Research*, 69, 27-34. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.07.018>

- Owen, A. M., McMillan, K. M., Laird, A. R., & Bullmore, E. (2005). N-back working memory paradigm: A meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Human Brain Mapping, 25*(1), 46-59. <https://doi.org/10.1002/hbm.20131>
- Pahor, A., & Jaušovec, N. (2014). The effects of theta transcranial alternating current stimulation (tACS) on fluid intelligence. *International Journal of Psychophysiology, 93*(3), 322-331. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2014.06.015>
- Parent, A. (2004). Giovanni Aldini: From Animal Electricity to Human Brain Stimulation. *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien Des Sciences Neurologiques, 31*(4), 576-584. <https://doi.org/10.1017/S0317167100003851>
- Pascual-Leone, A., Walsh, V., & Rothwell, J. (2000). Transcranial magnetic stimulation in cognitive neuroscience - virtual lesion, chronometry, and functional connectivity. *Current Opinion in Neurobiology, 10*(2), 232-237. [https://doi.org/10.1016/S0959-4388\(00\)00081-7](https://doi.org/10.1016/S0959-4388(00)00081-7)
- Paulus, W., & Rothwell, J. C. (2016). Membrane resistance and shunting inhibition: Where biophysics meets state-dependent human neurophysiology. *The Journal of Physiology, 594*(10), 2719-2728. <https://doi.org/10.1113/JP271452>
- Pavlov, Y. G., Adamian, N., Appelhoff, S., Arvaneh, M., Benwell, C. S. Y., Beste, C., Bland, A. R., Bradford, D. E., Bublitzky, F., Busch, N. A., Clayson, P. E., Cruse, D., Czeszumski, A., Dreber, A., Dumas, G., Ehinger, B., Ganis, G., He, X., Hinojosa, J. A., ... Mushtaq, F. (2021). #EEGManyLabs: Investigating the replicability of influential EEG experiments. *Cortex, 144*, 213-229. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2021.03.013>
- Pergolizzi, D., & Chua, E. F. (2016). Transcranial direct current stimulation over the parietal cortex alters bias in item and source memory tasks. *Brain and Cognition, 108*, 56-65. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2016.06.009>
- Peterson, D. J., Schmidt, N. E., & Naveh-Benjamin, M. (2017). The role of schematic support in age-related associative deficits in short-term and long-term memory. *Journal of Memory and Language, 92*, 79-97. <https://doi.org/10.1016/j.jml.2016.05.007>
- Pisoni, A., Turi, Z., Raithel, A., Ambrus, G. G., Alekseichuk, I., Schacht, A., Paulus, W., & Antal, A. (2015). Separating Recognition Processes of Declarative Memory via Anodal tDCS: Boosting Old Item Recognition by Temporal and New Item Detection by Parietal Stimulation. *PLOS ONE, 10*(3), e0123085. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123085>
- Pope, P. A., Brenton, J. W., & Miall, R. C. (2015). Task-Specific Facilitation of Cognition by Anodal Transcranial Direct Current Stimulation

- of the Prefrontal Cortex. *Cerebral Cortex*, 25(11), 4551–4558.
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhv094>
- Poreisz, C., Boros, K., Antal, A., & Paulus, W. (2007). Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Research Bulletin*, 72(4–6), 208–214.
<https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2007.01.004>
- Prehn, K., Skoglund, A., & Strobach, T. (2021). Enhancement of task-switching performance with transcranial direct current stimulation over the right lateral prefrontal cortex. *Experimental Brain Research*, 239(12), 3447–3456.
<https://doi.org/10.1007/s00221-021-06212-7>
- Prehn, K., Stengl, H., Grittner, U., Kosiolek, R., Ölschläger, A., Weidemann, A., & Flöel, A. (2017). Effects of Anodal Transcranial Direct Current Stimulation and Serotonergic Enhancement on Memory Performance in Young and Older Adults. *Neuropsychopharmacology*, 42(2), 551–561.
<https://doi.org/10.1038/npp.2016.170>
- Price, A. R., & Hamilton, R. H. (2015). A Re-evaluation of the Cognitive Effects From Single-session Transcranial Direct Current Stimulation. *Brain Stimulation*, 8(3), 663–665.
<https://doi.org/10.1016/j.brs.2015.03.007>
- Priori, A., Berardelli, A., Rona, S., Accornero, N., & Manfredi, M. (1998). Polarization of the human motor cortex through the scalp: *NeuroReport*, 9(10), 2257–2260.
<https://doi.org/10.1097/00001756-199807130-00020>
- Priori, A., Hallett, M., & Rothwell, J. C. (2009). Repetitive transcranial magnetic stimulation or transcranial direct current stimulation? *Brain Stimulation*, 2(4), 241–245.
<https://doi.org/10.1016/j.brs.2009.02.004>
- Purić, D. (2013). *Odnos egzekutivnih funkcija i crta ličnosti* [Doktorska disertacija]. Univerzitet u Beogradu, Filozofski fakultet.
- Rabipour, S., Vidjen, P. S., Remaud, A., Davidson, P. S. R., & Tremblay, F. (2019). Examining the Interactions Between Expectations and tDCS Effects on Motor and Cognitive Performance. *Frontiers in Neuroscience*, 12, 999.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00999>
- Ramaraju, S., Roula, M. A., & McCarthy, P. W. (2020). Transcranial direct current stimulation and working memory: Comparison of effect on learning shapes and English letters. *PLOS ONE*, 15(7), e0222688. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222688>
- Raven, J. (2000). The Raven's Progressive Matrices: Change and Stability over Culture and Time. *Cognitive Psychology*, 41(1), 1–48.
<https://doi.org/10.1006/cogp.1999.0735>

- Ray, M. K., Sylvester, M. D., Helton, A., Pittman, B. R., Wagstaff, L. E., McRae, T. R., Turan, B., Fontaine, K. R., Amthor, F. R., & Boggiano, M. M. (2019). The effect of expectation on transcranial direct current stimulation (tDCS) to suppress food craving and eating in individuals with overweight and obesity. *Appetite*, *136*, 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2018.12.044>
- Reckow, J., Rahman-Filipiak, A., Garcia, S., Schlaefelin, S., Calhoun, O., DaSilva, A. F., Bikson, M., & Hampstead, B. M. (2018). Tolerability and blinding of 4x1 high-definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS) at two and three milliamps. *Brain Stimulation*, *11*(5), 991-997. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.04.022>
- Reinhart, R. M. G., & Nguyen, J. A. (2019). Working memory revived in older adults by synchronizing rhythmic brain circuits. *Nature Neuroscience*, *22*(5), 820-827. <https://doi.org/10.1038/s41593-019-0371-x>
- Reteig, L. C., Talsma, L. J., Van Schouwenburg, M. R., & Slagter, H. A. (2017). Transcranial Electrical Stimulation as a Tool to Enhance Attention. *Journal of Cognitive Enhancement*, *1*(1), 10-25. <https://doi.org/10.1007/s41465-017-0010-y>
- Riggall, K., Forlini, C., Carter, A., Hall, W., Weier, M., Partridge, B., & Meinzer, M. (2015). Researchers' perspectives on scientific and ethical issues with transcranial direct current stimulation: An international survey. *Scientific Reports*, *5*(1), 10618. <https://doi.org/10.1038/srep10618>
- Rofes, A., Zakariás, L., Ceder, K., Lind, M., Johansson, M. B., De Aguiar, V., Bjekić, J., Fyndanis, V., Gavarró, A., Simonsen, H. G., Sacristán, C. H., Kambanaros, M., Kraljević, J. K., Martínez-Ferreiro, S., Mavis, Í., Orellana, C. M., Sör, I., Lukács, Á., Tunçer, M., ... Howard, D. (2018). Imageability ratings across languages. *Behavior Research Methods*, *50*(3), 1187-1197. <https://doi.org/10.3758/s13428-017-0936-0>
- Röhner, F., Breiting, C., Rufener, K. S., Heinze, H.-J., Hinrichs, H., Krauel, K., & Sweeney-Reed, C. M. (2018). Modulation of Working Memory Using Transcranial Electrical Stimulation: A Direct Comparison Between TACS and TDCS. *Frontiers in Neuroscience*, *12*, 761. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00761>
- Rubia, K., Russell, T., Overmeyer, S., Brammer, M. J., Bullmore, E. T., Sharma, T., Simmons, A., Williams, S. C. R., Giampietro, V., Andrew, C. M., & Taylor, E. (2001). Mapping Motor Inhibition: Conjunctive Brain Activations across Different Versions of Go/No-Go and Stop Tasks. *NeuroImage*, *13*(2), 250-261. <https://doi.org/10.1006/nimg.2000.0685>

- Rubiño, J., & Andrés, P. (2018). The Face-Name Associative Memory Test as a Tool for Early Diagnosis of Alzheimer's Disease. *Frontiers in Psychology*, *9*, 1464. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.01464>
- Sallard, E., Mouthon, M., De Pretto, M., & Spierer, L. (2018). Modulation of inhibitory control by prefrontal anodal tDCS: A crossover double-blind sham-controlled fMRI study. *PLOS ONE*, *13*(3), e0194936. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194936>
- Salthouse, T. A. (1995). Selective Influences of Age and Speed on Associative Memory. *The American Journal of Psychology*, *108*(3), 381. <https://doi.org/10.2307/1422896>
- Sandrini, M., Fertonani, A., Cohen, L. G., & Miniussi, C. (2012). Double dissociation of working memory load effects induced by bilateral parietal modulation. *Neuropsychologia*, *50*(3), 396-402. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.12.011>
- Sandrini, M., Xu, B., Volochayev, R., Awosika, O., Wang, W.-T., Butman, J. A., & Cohen, L. G. (2020). Transcranial direct current stimulation facilitates response inhibition through dynamic modulation of the fronto-basal ganglia network. *Brain Stimulation*, *13*(1), 96-104. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.08.004>
- Santarnecchi, E., Muller, T., Rossi, S., Sarkar, A., Polizzotto, N. R., Rossi, A., & Cohen Kadosh, R. (2016). Individual differences and specificity of prefrontal gamma frequency-tACS on fluid intelligence capabilities. *Cortex*, *75*, 33-43. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2015.11.003>
- Schacter, D. L., & Tulving, E. (Eds.). (1994). *Memory Systems 1994*. The MIT Press. <https://doi.org/10.7551/mitpress/4545.001.0001>
- Schaum, M., Pinzuti, E., Sebastian, A., Lieb, K., Fries, P., Mobascher, A., Jung, P., Wibral, M., & Tüscher, O. (2021). Right inferior frontal gyrus implements motor inhibitory control via beta-band oscillations in humans. *eLife*, *10*, e61679. <https://doi.org/10.7554/eLife.61679>
- Schmiedek, F., Hildebrandt, A., Lövdén, M., Wilhelm, O., & Lindenberger, U. (2009). Complex span versus updating tasks of working memory: The gap is not that deep. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *35*(4), 1089-1096. <https://doi.org/10.1037/a0015730>
- Schroeder, P. A., Schwippel, T., Wolz, I., & Svaldi, J. (2020). Meta-analysis of the effects of transcranial direct current stimulation on inhibitory control. *Brain Stimulation*, *13*(5), 1159-1167. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2020.05.006>
- Schutter, D. J. L. G., & Wischniewski, M. (2016). A meta-analytic study of exogenous oscillatory electric potentials in neuroenhancement. *Neuropsychologia*, *86*, 110-118. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2016.04.011>

- Scrivener, C. L., & Reader, A. T. (2022). Variability of EEG electrode positions and their underlying brain regions: Visualizing gel artifacts from a simultaneous EEG-fMRI dataset. *Brain and Behavior*, *12*(2). <https://doi.org/10.1002/brb3.2476>
- Seibt, O., Brunoni, A. R., Huang, Y., & Bikson, M. (2015). The Pursuit of DLPFC: Non-neuronavigated Methods to Target the Left Dorsolateral Pre-frontal Cortex With Symmetric Bicephalic Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS). *Brain Stimulation*, *8*(3), 590-602. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2015.01.401>
- Sellaro, R., Nitsche, M. A., & Colzato, L. S. (2016). The stimulated social brain: Effects of transcranial direct current stimulation on social cognition: tDCS and social cognition. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1369*(1), 218-239. <https://doi.org/10.1111/nyas.13098>
- Sellers, K. K., Mellin, J. M., Lustenberger, C. M., Boyle, M. R., Lee, W. H., Peterchev, A. V., & Fröhlich, F. (2015). Transcranial direct current stimulation (tDCS) of frontal cortex decreases performance on the WAIS-IV intelligence test. *Behavioural Brain Research*, *290*, 32-44. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.04.031>
- Sheehan, T. C., Sreekumar, V., Inati, S. K., & Zaghloul, K. A. (2018). Signal Complexity of Human Intracranial EEG Tracks Successful Associative-Memory Formation across Individuals. *The Journal of Neuroscience*, *38*(7), 1744-1755. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2389-17.2017>
- Sheffield, J. G., Ramerpresad, S., Brem, A.-K., Mansfield, K., Orhan, U., Dillard, M., McKanna, J., Plessow, F., Thompson, T., Santarnecchi, E., Pascual-Leone, A., Pavel, M., Mathan, S., & Cohen Kadosh, R. (2022). Blinding efficacy and adverse events following repeated transcranial alternating current, direct current, and random noise stimulation. *Cortex*, *154*, 77-88. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2022.05.015>
- Shipstead, Z., Harrison, T. L., & Engle, R. W. (2016). Working Memory Capacity and Fluid Intelligence: Maintenance and Disengagement. *Perspectives on Psychological Science*, *11*(6), 771-799. <https://doi.org/10.1177/1745691616650647>
- Siebner, H., & Rothwell, J. (2003). Transcranial magnetic stimulation: New insights into representational cortical plasticity. *Experimental Brain Research*, *148*(1), 1-16. <https://doi.org/10.1007/s00221-002-1234-2>
- Simon, J. R. (1969). Reactions toward the source of stimulation. *Journal of Experimental Psychology*, *81*(1), 174-176. <https://doi.org/10.1037/h0027448>
- Simon, J. R., & Rudell, A. P. (1967). Auditory S-R compatibility: The effect of an irrelevant cue on information processing. *Journal of*

- Applied Psychology*, 51(3), 300-304.
<https://doi.org/10.1037/h0020586>
- Smith, E. E., & Jonides, J. (1998). Neuroimaging analyses of human working memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(20), 12061-12068.
<https://doi.org/10.1073/pnas.95.20.12061>
- Smith, E. E., & Jonides, J. (1999). Storage and Executive Processes in the Frontal Lobes. *Science*, 283(5408), 1657-1661.
<https://doi.org/10.1126/science.283.5408.1657>
- Sohn, M.-H., Ursu, S., Anderson, J. R., Stenger, V. A., & Carter, C. S. (2000). The role of prefrontal cortex and posterior parietal cortex in task switching. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97(24), 13448-13453. <https://doi.org/10.1073/pnas.240460497>
- Song, M., Zhou, Y., Li, J., Liu, Y., Tian, L., Yu, C., & Jiang, T. (2008). Brain spontaneous functional connectivity and intelligence. *NeuroImage*, 41(3), 1168-1176.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.02.036>
- Spaak, E., De Lange, F. P., & Jensen, O. (2014). Local Entrainment of Alpha Oscillations by Visual Stimuli Causes Cyclic Modulation of Perception. *The Journal of Neuroscience*, 34(10), 3536-3544.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4385-13.2014>
- Spearman, C. (1904). "General Intelligence," Objectively Determined and Measured. *The American Journal of Psychology*, 15(2), 201.
<https://doi.org/10.2307/1412107>
- Spearman, C. (1927). *The abilities of man: Their nature and measurement*. Macmillan.
- Spearman, C. (1946). Theory of the general factor. *British Journal of Psychology*, 36(3), 117-131. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8295.1946.tb01114.x>
- Squire, L. R. (2004). Memory systems of the brain: A brief history and current perspective. *Neurobiology of Learning and Memory*, 82(3), 171-177. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2004.06.005>
- Squire, L. R., Zola-Morgan, S., & Clark, R. E. (2007). Recognition memory and the medial temporal lobe: A new perspective. *Nature Reviews Neuroscience*, 8(11), 872-883. <https://doi.org/10.1038/nrn2154>
- Squire, L. R., & Zola-Morgan, S. (1991). The Medial Temporal Lobe Memory System. *Science*, 253(5026), 1380-1386.
<https://doi.org/10.1126/science.1896849>
- Stagg, C. J., Antal, A., & Nitsche, M. A. (2018). Physiology of Transcranial Direct Current Stimulation. *The Journal of ECT*, 34(3), 144-152.
<https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000510>
- Stagg, C. J., & Nitsche, M. A. (2011). Physiological Basis of Transcranial Direct Current Stimulation. *The Neuroscientist*, 17(1), 37-53.
<https://doi.org/10.1177/1073858410386614>

- Stampacchia, S., Pegg, S., Hallam, G., Smallwood, J., Lambon Ralph, M. A., Thompson, H., & Jefferies, E. (2019). Control the source: Source memory for semantic, spatial and self-related items in patients with LIFG lesions. *Cortex*, 119, 165-183. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2019.04.014>
- Stanković, M., Živanović, M., Bjekić, J., & Filipović, S. R. (2022). Blinding in tDCS Studies: Correct End-of-Study Guess Does Not Moderate the Effects on Associative and Working Memory. *Brain Sciences*, 12(1), 58. <https://doi.org/10.3390/brainsci12010058>
- Staresina, B. P., & Davachi, L. (2006). Differential Encoding Mechanisms for Subsequent Associative Recognition and Free Recall. *The Journal of Neuroscience*, 26(36), 9162-9172. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2877-06.2006>
- Stark, C. E. L., Bayley, P. J., & Squire, L. R. (2002). Recognition Memory for Single Items and for Associations Is Similarly Impaired Following Damage to the Hippocampal Region. *Learning & Memory*, 9(5), 238-242. <https://doi.org/10.1101/lm.51802>
- Stark, C. E. L., & Squire, L. R. (2001). Simple and Associative Recognition Memory in the Hippocampal Region. *Learning & Memory*, 8(4), 190-197. <https://doi.org/10.1101/lm.40701>
- Stramaccia, D. F., Penolazzi, B., Sartori, G., Braga, M., Mondini, S., & Galfano, G. (2015). Assessing the effects of tDCS over a delayed response inhibition task by targeting the right inferior frontal gyrus and right dorsolateral prefrontal cortex. *Experimental Brain Research*, 233(8), 2283-2290. <https://doi.org/10.1007/s00221-015-4297-6>
- Strobach, T., Antonenko, D., Schindler, T., Flöel, A., & Schubert, T. (2016). Modulation of Executive Control in the Task Switching Paradigm With Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS). *Journal of Psychophysiology*, 30(2), 55-65. <https://doi.org/10.1027/0269-8803/a000155>
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18(6), 643-662. <https://doi.org/10.1037/h0054651>
- Sun, W., Song, J., Dong, X., Kang, X., He, B., Zhao, W., Li, Z., Feng, Z., & Chen, X. (2022). Bibliometric and visual analysis of transcranial direct current stimulation in the web of science database from 2000 to 2022 via CiteSpace. *Frontiers in Human Neuroscience*, 16, 1049572. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2022.1049572>
- Swick, D., Ashley, V., & Turken, A. U. (2008). Left inferior frontal gyrus is critical for response inhibition. *BMC Neuroscience*, 9(1), 102. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-9-102>
- Swick, D., Ashley, V., & Turken, U. (2011). Are the neural correlates of stopping and not going identical? Quantitative meta-analysis of

- two response inhibition tasks. *NeuroImage*, 56(3), 1655-1665. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.02.070>
- Teo, F., Hoy, K. E., Daskalakis, Z. J., & Fitzgerald, P. B. (2011). Investigating the Role of Current Strength in tDCS Modulation of Working Memory Performance in Healthy Controls. *Frontiers in Psychiatry*, 2. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2011.00045>
- Thair, H., Holloway, A. L., Newport, R., & Smith, A. D. (2017). Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS): A Beginner's Guide for Design and Implementation. *Frontiers in Neuroscience*, 11, 641. <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00641>
- Thurstone, L. L. (1938). *Primary mental abilities*. University of Chicago Press.
- To, W. T., Eroh, J., Hart, J., & Vanneste, S. (2018). Exploring the effects of anodal and cathodal high definition transcranial direct current stimulation targeting the dorsal anterior cingulate cortex. *Scientific Reports*, 8(1), 4454. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22730-x>
- Tseng, P., lu, K.-C., & Juan, C.-H. (2018). The critical role of phase difference in theta oscillation between bilateral parietal cortices for visuospatial working memory. *Scientific Reports*, 8(1), 349. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18449-w>
- Tulving, E. (1985). How many memory systems are there? *American Psychologist*, 40(4), 385-398. <https://doi.org/10.1037/0003-066X.40.4.385>
- Turner, M. L., & Engle, R. W. (1989). Is working memory capacity task dependent? *Journal of Memory and Language*, 28(2), 127-154. [https://doi.org/10.1016/0749-596X\(89\)90040-5](https://doi.org/10.1016/0749-596X(89)90040-5)
- Uddin, L. Q. (2021). Cognitive and behavioural flexibility: Neural mechanisms and clinical considerations. *Nature Reviews Neuroscience*, 22(3), 167-179. <https://doi.org/10.1038/s41583-021-00428-w>
- Uttl, B. (2002). Verbal Paired Associates tests limits on validity and reliability. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 17(6), 567-581. [https://doi.org/10.1016/S0887-6177\(01\)00135-4](https://doi.org/10.1016/S0887-6177(01)00135-4)
- Van Elk, M., Groenendijk, E., & Hoogeveen, S. (2020). Placebo Brain Stimulation Affects Subjective but Not Neurocognitive Measures of Error Processing. *Journal of Cognitive Enhancement*, 4(4), 389-400. <https://doi.org/10.1007/s41465-020-00172-6>
- Veniero, D., Vossen, A., Gross, J., & Thut, G. (2015). Lasting EEG/MEG Aftereffects of Rhythmic Transcranial Brain Stimulation: Level of Control Over Oscillatory Network Activity. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 9. <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00477>
- Vernon, P. E. (1971). *The structure of human abilities* (2. ed., reprinted). Methuen.

- Vialatte, F.-B., Maurice, M., Dauwels, J., & Cichocki, A. (2010). Steady-state visually evoked potentials: Focus on essential paradigms and future perspectives. *Progress in Neurobiology*, *90*(4), 418-438. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2009.11.005>
- Vosskuhl, J., Strüber, D., & Herrmann, C. S. (2018). Non-invasive Brain Stimulation: A Paradigm Shift in Understanding Brain Oscillations. *Frontiers in Human Neuroscience*, *12*, 211. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00211>
- Vulić, K., Bjekić, J., Paunović, D., Jovanović, M., Milanović, S., & Filipović, S. R. (2021). Theta-modulated oscillatory transcranial direct current stimulation over posterior parietal cortex improves associative memory. *Scientific Reports*, *11*(1), 3013. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82577-7>
- Wager, T. D., Jonides, J., & Reading, S. (2004). Neuroimaging studies of shifting attention: A meta-analysis. *NeuroImage*, *22*(4), 1679-1693. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.03.052>
- Wager, T. D., & Smith, E. E. (2003). Neuroimaging studies of working memory: A meta-analysis. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, *3*(4), 255-274. <https://doi.org/10.3758/CABN.3.4.255>
- Wager, T. D., Sylvester, C.-Y. C., Lacey, S. C., Nee, D. E., Franklin, M., & Jonides, J. (2005). Common and unique components of response inhibition revealed by fMRI. *NeuroImage*, *27*(2), 323-340. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.01.054>
- Wagner, I. C., Van Buuren, M., Bovy, L., Morris, R. G., & Fernández, G. (2017). Methylphenidate during early consolidation affects long-term associative memory retrieval depending on baseline catecholamines. *Psychopharmacology*, *234*(4), 657-669. <https://doi.org/10.1007/s00213-016-4502-8>
- Wagner, T., Valero-Cabre, A., & Pascual-Leone, A. (2007). Noninvasive Human Brain Stimulation. *Annual Review of Biomedical Engineering*, *9*(1), 527-565. <https://doi.org/10.1146/annurev.bioeng.9.061206.133100>
- Wang, J. X., Rogers, L. M., Gross, E. Z., Ryals, A. J., Dokucu, M. E., Brandstatt, K. L., Hermiller, M. S., & Voss, J. L. (2014). Targeted enhancement of cortical-hippocampal brain networks and associative memory. *Science*, *345*(6200), 1054-1057. <https://doi.org/10.1126/science.1252900>
- Wechsler, D. (2008). *Wechsler Adult Intelligence Scale - Fourth Edition: Technical and interpretive manual*. Pearson Assessment.
- Whittlesea, B. W. A., & Price, J. R. (2001). Implicit /explicit memory versus analytic/nonanalytic processing: Rethinking the mere exposure effect. *Memory & Cognition*, *29*(2), 234-246. <https://doi.org/10.3758/BF03194917>

- Wilhelm, O. (2005). Measuring Reasoning Ability. In O. Wilhelm & R. Engle, *Handbook of Understanding and Measuring Intelligence* (pp. 373-392). SAGE Publications, Inc. <https://doi.org/10.4135/9781452233529.n21>
- Wilhelm, O., Hildebrandt, A., & Oberauer, K. (2013). What is working memory capacity, and how can we measure it? *Frontiers in Psychology*, 4. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2013.00433>
- Wischniewski, M., Alekseichuk, I., & Opitz, A. (2023). Neurocognitive, physiological, and biophysical effects of transcranial alternating current stimulation. *Trends in Cognitive Sciences*, 27(2), 189-205. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2022.11.013>
- Wischniewski, M., Mantell, K. E., & Opitz, A. (2021). Identifying regions in prefrontal cortex related to working memory improvement: A novel meta-analytic method using electric field modeling. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 130, 147-161. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.08.017>
- Wolf, B., Momirović, K., & Džamonja, Z. (1992). *KOG 3 - Baterija testova inteligencije*. Centar za primenjenu psihologiju.
- Wong, L. Y. X., Gray, S. J., & Gallo, D. A. (2018). Does tDCS over prefrontal cortex improve episodic memory retrieval? Potential importance of time of day. *Cognitive Neuroscience*, 9(3-4), 167-180. <https://doi.org/10.1080/17588928.2018.1504014>
- Woods, A. J., Antal, A., Bikson, M., Boggio, P. S., Brunoni, A. R., Celnik, P., Cohen, L. G., Fregni, F., Herrmann, C. S., Kappenman, E. S., Knotkova, H., Liebetanz, D., Miniussi, C., Miranda, P. C., Paulus, W., Priori, A., Reato, D., Stagg, C., Wenderoth, N., & Nitsche, M. A. (2016). A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools. *Clinical Neurophysiology*, 127(2), 1031-1048. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.11.012>
- Yarkoni, T., Poldrack, R. A., Nichols, T. E., Van Essen, D. C., & Wager, T. D. (2011). Large-scale automated synthesis of human functional neuroimaging data. *Nature Methods*, 8(8), 665-670. <https://doi.org/10.1038/nmeth.1635>
- Yonelinas, A. P. (2002). The Nature of Recollection and Familiarity: A Review of 30 Years of Research. *Journal of Memory and Language*, 46(3), 441-517. <https://doi.org/10.1006/jmla.2002.2864>
- Yu, J., Tseng, P., Hung, D. L., Wu, S.-W., & Juan, C.-H. (2015). Brain stimulation improves cognitive control by modulating medial-frontal activity and preSMA-vmPFC functional connectivity: Brain Stimulation Improves Cognitive Control. *Human Brain Mapping*, 36(10), 4004-4015. <https://doi.org/10.1002/hbm.22893>

- Ziemann, U. (2010). TMS in cognitive neuroscience: Virtual lesion and beyond. *Cortex*, 46(1), 124-127. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2009.02.020>
- Zinser, O., Palmer, D. L., & Miller, C. R. (2004). Site Distance, Gender, and Knowledge of Geographic Sites. *Sex Roles*, 51(11-12), 661-686. <https://doi.org/10.1007/s11199-004-0717-y>
- Živanović. (u pripremi). *Development and validation of Pictorial test of general knowledge*.
- Živanović, M. (2019). *Efeti transkranijalne neuromodulacije fronto-parijetalne funkcionalne mreže na više kognitivne funkcije* [Doktorska disertacija]. Univerzitet u Beogradu, Filozofski fakultet.
- Živanović, M., Bjekić, J., & Filipović, S. R. (u pripremi). *Relationship between executive functions and higher-order cognition: Psychometric and tDCS study*.
- Živanović, M., Bjekić, J., Konstantinović, U., & Filipović, S. R. (2022). Effects of online parietal transcranial electric stimulation on associative memory: A direct comparison between tDCS, theta tACS, and theta-oscillatory tDCS. *Scientific Reports*, 12(1), 14091. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-18376-5>
- Živanović, M., Bjekić, J., & Opačić, G. (2018a). Multiple solutions test part I: Development and psychometric evaluation. *Psihologija*, 51(3), 351-375. <https://doi.org/10.2298/PSI161031003Z>
- Živanović, M., Bjekić, J., & Opačić, G. (2018b). Multiple solutions test - part II: Evidence on construct and predictive validity. *Psihologija*, 51(3), 377-396. <https://doi.org/10.2298/PSI170205004Z>
- Živanović, M., Paunović, D., Konstantinović, U., Vulić, K., Bjekić, J., & Filipović, S. R. (2021). The effects of offline and online prefrontal vs parietal transcranial direct current stimulation (tDCS) on verbal and spatial working memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, 179, 107398. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2021.107398>
- Zmigrod, S., Zmigrod, L., & Hommel, B. (2016). Transcranial direct current stimulation (tDCS) over the right dorsolateral prefrontal cortex affects stimulus conflict but not response conflict. *Neuroscience*, 322, 320-325. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.02.046>
- Zwissler, B., Sperber, C., Aigeldinger, S., Schindler, S., Kissler, J., & Plewnia, C. (2014). Shaping Memory Accuracy by Left Prefrontal Transcranial Direct Current Stimulation. *The Journal of Neuroscience*, 34(11), 4022-4026. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5407-13.2014>

O autorima

Dr Marko Živanović je naučni saradnik u Institutu za psihologiju Filozofskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Doktorsku disertaciju koja kombinuje psihometrijski pristup i primenu transkranijalne stimulacije jednosmernom strujom u izučavanju viših kognitivnih funkcija odbranio je 2019. godine na Odeljenju za psihologiju Filozofskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, nakon čega nastavlja istraživanja usmerena na merenje kognitivnih i nekognitivnih psihičkih funkcija i upotrebu tehnika neinvazivne neuromodulacije u razumevanju viših kognitivnih procesa.

Dr Jovana Bjekić je viša naučna saradnica u Grupi za neuronauke Instituta za medicinska istraživanja Univerziteta u Beogradu. Nakon odbrane doktorske disertacije na Odeljenju za psihologiju Filozofskog fakulteta u Beogradu 2016. godine, posvećuje se kognitivnim neuronaukama, sa posebnim fokusom na primenu i optimizaciju metoda neinvazivne neuromodulacije u kontekstu pamćenja.

Autori knjige objavili su sedamnaest zajedničkih članaka u međunarodnim časopisima i prezentovali rezultate zajedničkih eksperimenata na preko trideset naučnih skupova u zemlji i inostranstvu. Deo istraživanja prikazan u knjizi sproveden je u okviru projekta MEMORYST (2020-2022), finansiranom od strane Fonda za nauku Republike Srbije u okviru prvog poziva za izvrsne projekte mladih istraživača PROMIS, a izrada ove knjige delimično je podržana sredstvima projekta TWINNIBS (2022-2025), finansiranog od strane Evropske komisije u okviru programa Horizon Europe.

CIP - Каталогизација у публикацији
Народна библиотека Србије, Београд

159.9:165(0.034.2)

616.8:159.9(0.034.2)

616.8-085.84(0.034.2)

ЖИВАНОВИЋ, Марко, 1982-

Transkranijalna električna stimulacija u kognitivnim neuronaukama
[Elektronski izvor] / Marko Živanović,
Jovana Bječić. - Beograd : Filozofski fakultet, Institut za psihologiju,
2023 (Beograd : Filozofski fakultet,
Institut za psihologiju). - 1 elektronski optički disk (CD-ROM) : tekst ; 12
cm

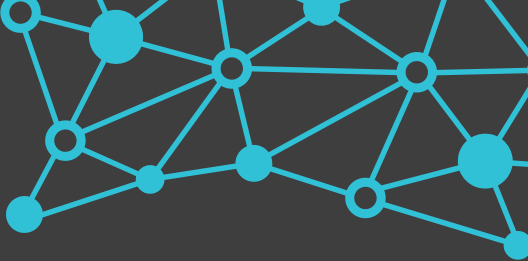
Systemski zahtevi: Nisu navedeni. - Nasl. sa naslovne strane
dokumenta. - Tiraž 10. - Prilog. - O autorima. - Bibliografija.

ISBN 978-86-6427-280-3

1. Бјекић, Јована, 1988- [аутор]

а) Когнитивна психологија б) Неуронауке в) Нервни систем --
Електрична стимулација

COBISS.SR-ID 133251593



Monografija *Transkranijalna električna stimulacija u kognitivnim neuronaukama* predstavlja zreo, zaokružen i autoritativan prikaz jedne nove i intrigantne tehnike sa puno potencijala u istraživanjima kognitivnih funkcija. Radi se o prvoj monografiji na srpskom jeziku koja predstavlja jednu izuzetnu metodu koja unazad desetak godina izaziva veliko interesovanje među istraživačima koji se bave neuronaukama. Ova monografije ispunjava značajnu prazninu u savremenoj srpskoj naučnoj literaturi i, nadam se, predstavlja vesnika sličnih poduhvata kako njenih autora tako i drugih istraživača iz oblasti kognitivnih neuronauka i neuronauka uopšte.

Dr Saša Filipović
Institut za medicinska istraživanja,
Institut od nacionalnog značaja za Republiku Srbiju,
Univerzitet u Beogradu

Ova knjiga predstavlja sjajan uvod u rad sa jednom od tehnika transkranijalne stimulacije, onoj koja se bazira na elektrostimulaciji (tES). Knjiga je od naročite koristi onima koji su orijentisani na tES kao sredstvo istraživanja kognitivnih funkcija i njima podležnih neuro-anatomskih struktura, a to su, pre svega, specijalizanti i doktorandi kliničke i medicinske psihologije, psihijatrije i neurologije. Celina koja se tiče metodoloških aspekata tES studija - izuzetno važan i vredan deo knjige - obiluje praktičnim preporukama i uputstvima proizašlim iz velikog istraživačkog iskustva autora. Ova knjiga se može razumeti kao poziv, ali i veoma solidna inicijalna priprema zainteresovanih za transkranijalnu neuromodulaciju, od strane kompetentnih i iskusnih istraživača da se ovoj uzbudljivoj i perspektivnoj istraživačkoj oblasti pridruže.

Dr Goran Knežević
Odeljenje za psihologiju,
Filozofski fakultet,
Univerzitet u Beogradu

Autori sa jasnoćom i jednostavnošću uvode čitaoca u složeni svet neuronauka, baveći se kako osnovnim biološkim i fizičkim principima na kojima se zasnivaju prikazane tehnike, tako i njihovim značajnim potencijalom za neinvazivnu neuromodulaciju, odnosno kontrolisano uticanje na moždanu aktivnost i moždane funkcije. Autori spretno balansiraju kako između različitih disciplina, tako i između naučne rigoroznosti, pristupačnosti i čitljivosti pa ova knjiga može biti korisna stručnjacima i istraživačima iz oblasti psihologije, medicine i inženjerstva kao i svim entuzijastima zainteresovanim za temu stimulacije mozga.

Dr Andrej Savić
Elektrotehnički fakultet,
Univerzitet u Beogradu

ISBN 978-86-6427-280-3

