

Clin Epileptol 2023 · 36:11–17
<https://doi.org/10.1007/s10309-023-00559-3>
 Angenommen: 8. November 2022
 Online publiziert: 2. März 2023
 © Der/die Autor(en) 2023



Transkranielle Gleichstromstimulation – aktuelle Evidenzlage und Anwendungsszenarien

Elisabeth Kaufmann

Epilepsie Zentrum, Neurologische Klinik und Poliklinik, LMU Klinikum, Ludwig-Maximilians-Universität, München, Deutschland

Zusammenfassung

Hintergrund: In Europa sind derzeit nur die Thalamusstimulation, die Vagusnervstimulation und die fokale Kortextstimulation als Neurostimulationsverfahren für die Behandlung von Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie zugelassen. Diese sind jedoch invasiv, begrenzt verfügbar und in ihrer Wirksamkeit limitiert. Erste Daten zur Anwendung der transkraniellen Gleichstromstimulation (tDCS) bei Epilepsie sind vielversprechend und geben Hoffnung auf eine nicht-invasive Stimulationsalternative.

Fragestellung: Wie sieht die aktuelle Evidenzlage zur tDCS bei Epilepsie aus und was wären potenzielle Anwendungsszenarien?

Material und Methoden: Auf Basis einer PubMed-basierten Literaturrecherche werden Daten zur Sicherheit und Effektivität der tDCS bei Epilepsie zusammengetragen.

Ergebnisse: Die kathodale tDCS ist nur mit milden und passageren Nebenwirkungen wie sensiblen Missempfindungen, Müdigkeit oder Konzentrationsschwierigkeiten verbunden. Hinweise für eine Anfallstriggerung unter kathodaler tDCS gibt es nicht. Eine einmalige Stimulation für 20 min kann bereits zu einer Anfallsfrequenzreduktion von > 40 % in den ersten vier Wochen führen, mit Effektverstärkung durch serielle Stimulation und Verwendung eines Interstimulationsintervalls von 9–20 min. Die tDCS würde nicht nur das Behandlungsspektrum erweitern, sie könnte auch zu einer Reduktion der Medikations- bzw. Nebenwirkungslast beitragen und ggf. das Ansprechen auf implantierbare Systeme vorhersagen.

Schlussfolgerung: Die Literaturdaten belegen die sichere und effektive Anwendung der kathodalen tDCS bei Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie. Weitere Studien sind notwendig, um die Stimulationsparameter zu optimieren, die Effektivität weiter zu steigern und die Sicherheit und Effektivität in Langzeitanwendungen zu überprüfen.

Schlüsselwörter

Neuromodulation · Pharmakoresistente Epilepsie · Nicht-invasive Stimulation · tDCS · Fokale Epilepsie

Data availability

Alle relevanten Daten sind im Manuskript inkludiert.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Hintergrund

Eine epilepsiechirurgische Operation stellt die Therapie der ersten Wahl für Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie dar. Ist eine Resektion des epileptogenen Areals nicht möglich oder nicht erfolgreich, stehen als zugelassene Behandlungsoptionen in Deutschland derzeit nur die Vagusnervstimulation, die anteriore Thalamusstimulation, sowie seit Kurzem die

fokale Kortextstimulation zur Verfügung. Diese sind invasiv, haben eine begrenzte Wirksamkeit und sind mit einem gewissen Nebenwirkungsrisiko verbunden. Erste Daten stimmen hoffnungsvoll, dass die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS, „transcranial direct current stimulation“) eine nicht-invasive, individualisierbare und nebenwirkungsarme Behandlungsalternative darstellen könnte.

Wirkprinzip der kathodalen Gleichstromstimulation

Die tDCS stellt eine seit Langem etablierte Methode zur Modifikation dysfunktionaler Hirnaktivität dar. Sie beruht auf der transkraniellen Applikation eines kontinuierlichen niedrigamplitudigen Stroms (1–2 mA), was zu einer Veränderung des Membranpotentials der kortikal gelegenen Neurone führt [26]. Der Strom wird hierfür i. d. R. über zwei gummierte Plattenelektroden abgegeben, die in 0,9% NaCl-getränkten Schwämmchen auf der Kopfhaut platziert und mittels Gummibänder in ihrer Position fixiert werden. Der applizierte Strom ist so niedrigamplitudig, dass er zwar die Schädelkalotte durchdringen und die kortikalen Neurone erreichen kann, dort aber nur eine Membranpotentialverschiebung und kein Aktionspotential generieren kann.

Die Art der Wirkung der tDCS ist dabei in erster Linie von der Stimulationsrichtung abhängig: Eine anodale Stimulation (a-tDCS) führt auf Netzwerkebene zu einer fokalen Nettosteigerung, die kathodale Stimulation (c-tDCS) zu einer Nettoerduktion der kortikalen Erregbarkeit [34]. Die messbaren Netzwerkeffekte reflektieren dabei die Summe der Stimulationseffekte auf zellulärer Ebene, wobei die tDCS v. a. in Abhängigkeit vom Abstand und der Orientierung der somatodendritischen Achsen im Verhältnis zur Stimulationselektrode eine neuronale Depolarisation oder Hyperpolarisation bewirkt [6, 18]. Der Beitrag der Endothelzellen, Lymphozyten und Gliazellen bleibt aktuell noch unklar [42].

In Abhängigkeit von der Stimulationsstärke, Applikationsdauer und Stimulationschema können die tDCS-induzierten Nacheffekte teils verstärkt und in ihrer Dauer verlängert werden, sodass sie das Stimulationsintervall überdauern [17, 32, 38]. Man nimmt an, dass diese mittel- bis längerfristigen Effekte auf einer Plastizität der Verbindungsstärke glutamaterger Synapsen beruht [7, 28, 34, 35], was im Englischen als „long-term potentiation“ (LTP) und „long-term depression“ (LTD) bezeichnet wird. Als effektivitätssteigernd wurde in einer systematischen Untersuchung an gesunden Probanden eine Wiederholung der tDCS während der Nacheffekte der vorausgehenden Stimulation beschrieben

[32, 33]. Konkret hat sich eine 9-minütige Stimulation mit Wiederholung nach einem Pausenintervall von 20 min als sehr wirkungsvoll erwiesen [32, 33]. Eine ungünstige Wahl des Interstimulationsintervalls von z. B. mehreren Stunden kann die tDCS-induzierten Effekte jedoch auch negativ beeinflussen oder sogar aufheben [32, 33].

Anwendungsprinzip und Sicherheitsaspekte der tDCS bei Epilepsie

Unifokalen Epilepsieerkrankungen liegt eine regional begrenzte kortikale Übererregbarkeit zugrunde. Wie bei kaum einer anderen Erkrankung erscheint somit die Anwendung einer kathodalen Stimulation über dem epileptogenen Fokus naheliegend, da hierdurch eine regionale Hyperpolarisation bzw. Reduktion der kortikalen Erregbarkeit erzielt werden kann [34]. Überraschenderweise gibt es bislang aber nur wenige Studien zur Anwendung der tDCS bei Epilepsie. Dies könnte u. a. darauf beruhen, dass historisch lange Angst vor einer Anfallstriggerung im Rahmen zerebraler Stromapplikation bestand.

Sicherheitsdaten ergeben sich v. a. aus der jahrelangen Anwendung der tDCS bei z. B. Tinnitus, Schlaganfall bzw. Aphasie, Depression, Migräne und chronischen Schmerzsyndromen (z. B. [8, 9, 12, 21–23, 47]) sowie Gesunden (u. a. [37, 38, 40]). Dabei hat sich die tDCS über die Jahre als äußerst sicher und gut verträglich erwiesen. Bislang traten in den über 33.200 tDCS-Applikationen bei Anwendung konventioneller tDCS-Protokolle (≤ 4 mA, $\leq 7,2$ Coulombs, ≤ 40 min) keinerlei schwerwiegende Komplikationen auf, wobei über 1000 Probanden eine repetitive tDCS-Anwendung und einzelne Probanden über 1000 Anwendungen erhielten [5]. An Nebenwirkungen wurden milde Effekte wie passagere Hautrötungen (2%), Kopfschmerzen (12%), Müdigkeit (35%), leicht unangenehmes Kribbeln (70%) oder Jucken (30–40%) v. a. zu Beginn der Stimulation beobachtet [5, 31, 40], wobei nur wenige Publikationen systematische und quantitative Nebenwirkungsberichte umfassen [10]. Hierbei ist erwähnenswert, dass vergleichbare Nebenwirkungen in ähnlicher Intensität und

Häufigkeit auch bei Placebostimulation beschrieben wurden [10]. Nur sehr selten, insbesondere bei täglicher Stimulation mit hoher Stromdichte, langer Dauer und Verwendung trockener Elektroden, kann es in Einzelfällen auch zu Hautläsionen ähnlich kleinen Verbrennungen kommen [31]. Das Risiko hierfür kann durch Einhaltung der Leitlinienempfehlung zur tDCS maßgeblich reduziert werden [27]. Die tDCS-Anwendung nach Standardprotokoll wurde neben der Anwendung bei erwachsenen Gesunden und erkrankten Patienten auch bei Kindern und älteren Patienten als sicher bewertet [5, 25]. Dies wurde ferner durch Untersuchung von Biomarkern wie der neuronenspezifischen Enolase (NSE; [37, 38]), dem MRT [36] und EEG [49] untermauert, die keinerlei negative Auswirkung der tDCS zeigten. Eine europäische Leitlinie mit detaillierten Angaben zur Evidenzlage und Sicherheit der Anwendung der tDCS bei verschiedenen neurologischen und psychiatrischen Krankheitsbildern wurde 2017 von führenden Experten formuliert [27].

Nur wenige Studien existieren aktuell zur tDCS bei Epilepsie, wobei auch diese ihre sichere und wirkungsvolle Anwendung belegen. Das Nebenwirkungsspektrum entspricht dem der tDCS-Anwendung bei anderen Grunderkrankungen [24, 45]. Eine systematische Untersuchung mittels „comfort rating questionnaire“ (CRQ), einem etabliertem Fragebogen zur Erfassung der tDCS-assoziierten Nebenwirkungen [39], beschrieb bei kathodaler Gleichstromstimulation (2 × 9 min) mit 2-mA-Stimulationsamplitude in 40–85% der Patienten milde, sensible Sensationen wie Kribbeln, Brennen oder leichten Schmerzen im Bereich der Stimulationselektroden [24]. Nur einzelne Patienten berichteten ein Müdigkeitsgefühl ($n = 6/15$, 40%), Nervosität ($n = 3/15$, 20%) oder Konzentrationsschwierigkeiten ($n = 3/15$, 20%). Die Nebenwirkungen waren allesamt von geringer Intensität und passager mit Symptomregredienz zum oder kurz nach Stimulationsende [24]. Nur ein Fallbericht beschreibt einen möglichen Zusammenhang zwischen tDCS und einem Anfallsrezidiv [13]. Hierbei ist jedoch einschränkend zu erwähnen, dass hierbei anodal stimuliert und vorab die

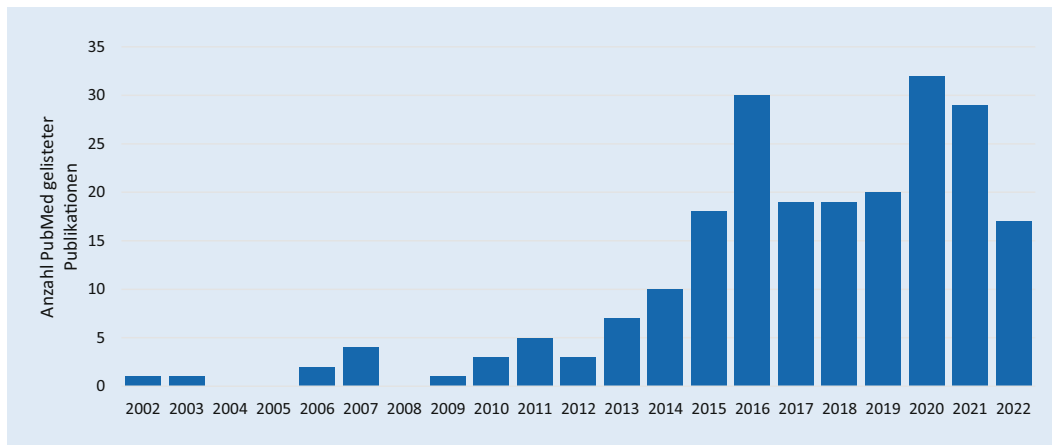


Abb. 1 ◀ Entwicklung der Publikationszahlen zum Thema transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) bei Epilepsie

antikonvulsive Medikation reduziert wurde. Ferner trat der Anfall 4 h nach der Stimulationsbehandlung auf, sodass kein klarer Kausalitätszusammenhang hergestellt werden kann [13]. Unter kathodaler tDCS sind insgesamt acht Patienten beschrieben, bei denen es unter aktiver oder Sham-tDCS-Behandlung zu einem epileptischen Anfall kam [44, 46, 52]. Hierbei handelte es sich um habituelle Anfälle, die a. e. zufällig während der Stimulation auftraten bei bekannter pharmakoresistenter Epilepsie und keinen negativen Prädiktor für das klinische Ansprechen darstellten.

Wirksamkeit der tDCS bei Epilepsie

Die steigende Anzahl an PubMed-gelisteten Publikationen zu den Schlagworten „epilepsy“ und „tDCS“ spiegelt das zunehmende klinisch-wissenschaftliche Interesse an dieser nicht-invasiven Stimulationsmethode wider (▣ **Abb. 1**).

Derzeit finden sich neben Fallserien und Einzelfallberichten im Wesentlichen 12 randomisierte, Sham-kontrollierte Studien zur tDCS bei pharmakoresistenter Epilepsie, zwei hiervon bei pädiatrischen Patienten. Ihre Eckpunkte, insbesondere Studiendesign, Stimulation und Effektstärke, sind in **Tab. 1** zusammengefasst.

Die verfügbaren Daten belegen klar, dass die kathodale Gleichstromstimulation bei Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie im Gegensatz zur Sham-Stimulation zu einer effektiven Reduktion der epileptischen Aktivität führen kann. Dabei kann bereits eine einmalige tDCS von 20 min eine signifikante Anfallsfrequenzreduktion von >40% in den 4 Wochen nach Inter-

vention bewirken [2, 3, 15]. Eine serielle Stimulation mehrere Tage in Folge führt zu einer Effektverstärkung, mit signifikanten Anfallsfrequenzreduktionsraten von bis zu 79% nach einem Monat [4, 20, 29, 30, 44, 50, 52]. Die Dauer des Effekts scheint sich durch die Verwendung eines Interstimulationsintervalls verlängern zu lassen [52, 53]. So waren in einer vergleichenden Studie einen Monat nach 14-tägiger tDCS-Behandlung bei Verwendung einer täglich 1×20 oder 2×20 minütigen Stimulation (mit 20-minütigem Pausenintervall) identische Anfallsfrequenzreduktionsraten von 50% nachweisbar, wohingegen nach 2 Monaten in der ersten Gruppe nur noch eine Reduktion um 25% ($p=0,086$) vs. 45% in Gruppe 2 ($p=0,382$) zu beobachten war [52]. Entgegen der Erwartung scheint die kathodale tDCS-Behandlung nicht nur bei kortikalen, klar unifokalen Epilepsien, sondern auch bei tiefer gelegenen oder diffuseren epileptogenen Foci wie z. B. bei mesialer Temporallappenepilepsie [44, 50], Lennox-Gastaut-Syndrom [4] und Rasmussen-Enzephalitis [43, 51] wirksam zu sein. Die teils negativen Ergebnisse bzgl. einer Anfallsfrequenzreduktion nach c-tDCS erklären sich a. e. durch kleine Interventionsgruppen [16], niedrige Baseline-Anfallsfrequenzen [30], Einschluss von Patienten mit mehr als einem Anfallsfokus [30] oder möglicherweise suboptimale Positionierung der Stimulationselektrode fern des epileptogenen Fokus [30]. Zudem wurden unterschiedliche statistische Methoden angewendet, d. h. Intra- sowie Intergruppenvergleichen (aktiv vs. sham), wobei letztere qualitativ hochwertiger ist

aber die Wahrscheinlichkeit für statistisch signifikante Ergebnisse reduziert.

Bezüglich der Wirkung auf die Frequenz epilepsietypischer Potenziale (ETP) bestehen widersprüchliche Angaben. In der überwiegenden Zahl an Studien wurde eine signifikante ETP-Frequenzreduktion in den Wochen nach kathodaler tDCS beobachtet [3, 4, 15, 30, 41]. Eine ausbleibende ETP-Reduktion, wie sie in wenigen Studien berichtet wurde [1, 29], ist am ehesten auf eine niedrige Ausgangs-ETP-Frequenz sowie frühe EEG-Untersuchungszeitpunkte im Anschluss an die tDCS zurückzuführen [24]. Inkonsistente Studienergebnisse erklären sich auch durch die unterschiedlichen Fallzahlen und Kollektive, wodurch sich die Vergleichbarkeit deutlich limitiert.

Auch ein Vergleich verschiedener Stimulationsschemata ist aktuell kaum möglich, da in den bislang verfügbaren Studien zur tDCS bei Epilepsie sehr unterschiedliche Stimulationsprotokolle und Elektrodenpositionen, insbesondere für die Anode, verwendet wurden. Entsprechend sind derzeit auch noch keine Empfehlungen zur Patientenselektion, Wahl der Stimulationsparameter und Wiederholungsfrequenz der tDCS-Behandlung ableitbar. Ferner fehlen v. a. Langzeitbeobachtungen für die Bewertung der Langzeiteffekte und Sicherheit der tDCS-Therapie.

Effekte der tDCS auf Komorbiditäten

Bei anderen Erkrankungsbildern wie der Depression hat sich bereits eine anodale Stimulation über dem dorsolateralen

Tab. 1 Übersicht über Placebo/Sham-kontrollierte tDCS-Studien (transkranielle Gleichstromstimulation) bei pharmakoresistenter Epilepsie					
	Erstautor, Publikationsjahr	Kohorte	Studiendesign: Aktiv/Sham (n): Stimulationsparameter (Elektrodengröße)	Elektrodenpositionierung: K Kathode A Anode	Anfallsfrequenz (AF)- und ETP-Reduktion
Erwachsene	Fregni, 2006 [15]	Fokale kortikale Dysplasie n = 19 (m:w = 11:8) Alter: 24,2 ± 7,9 Jahre	Parallel: Aktiv (n = 10): 1 mA (35 cm ²), 1 × 20 min Sham (n = 9)	K: unifokale Epilepsie: epileptogener Fokus; multifokale Epilepsie: EEG-Elektrodenposition Cz, bilaterale Epilepsie: 2 ähnlich aktive Foci; A: kontralateral supraorbital oder temporal	AF-Reduktion (aktiv): 1 Mo: -44% (p = 0,06) ETP-Reduktion (aktiv): Post-tDCS: ca. -65% (p* = 0,084) 15 Tage: ca. -37% (p* = 0,294) 30 Tage: ca. -43% (p* = 0,294)
	Zoghi, 2016 [53]	Temporallappen-epilepsie n = 29 (m:w = 11:18) Alter: 38 ± 13 Jahre	Parallel: Aktiv (n = 20): 1 mA (K: 12 cm ² , A: 35 cm ²), 1 × 9-20-9 (2 × 9 min Stim., 20 min Pause) Sham (n = 9)	K: temporal A: kontralateral supraorbital	AF-Reduktion: 1 Mo: -42% (aktiv) 1 Mo: -17% (Sham) p* = 0,095
	Tekturk, 2016 [50]	Mesiale TLE (Hippocampuskl.) n = 12 (m:w = 6:6) Alter: 35,4 ± 7,0 Jahre	Crossover (Abstand von 2 Monaten): Aktiv (n = 12): 2 mA (35 cm ²), 3 Tage in Folge à 30 min Sham (n = 12)	K: temporal (Elektrodenposition T3/T4) A: kontralateral supraorbital	AF-Reduktion (aktiv): 1 Mo: -79% (p = 0,003) Responder 83% anfallsfrei 50%
	Liu, 2016 [29]	Temporallappen-epilepsie n = 33 (m:w = 19:14) Alter: 43 ± 15 Jahre	Parallel: Aktiv (n = 21): 2 mA (35 cm ²), 5 Tage in Folge à 20 min Sham (n = 12)	K: rechts supraorbital A: linker dorsolateral präfrontaler Kortex (Elektrodenposition F3)	AF-Reduktion: 1 Mo: 0% (nicht signifikant, ABER Baseline AF < 1/Mo) ETP-Reduktion (aktiv): 2-4 Wo: keine signifikante Änderung
	Assenza, 2017 [1]	Temporallappen-epilepsie n = 10 (m:w = 4:6) Alter: 42 ± 15,7 Jahre	Crossover (Abstand von 30 Tagen): aktiv (n = 10): 1 mA (35 cm ²), 1 × 20 min Sham (n = 10)	K: epileptogener Fokus (EEG) A: homologe Region kontralateral	AF-Reduktion: 1 Wo: -71 ± 33% (aktiv) 1 Wo: -25 ± 125% (Sham) p = 0,028 ETP-Reduktion: 1 h: keine signifikante Änderung (p > 0,2)
	San-Juan, 2017 [44]	Mesiale TLE (Hippocampuskl.) n = 28 (m:w = 16:12) Alter: 37,8 ± 10,9 Jahre	Parallel: Aktiv (n = 20): 2 mA (35 cm ²), 3 Tage (n = 12) oder 5 Tage (n = 8) in Folge à 30 min Sham (n = 8)	K: epileptogener Fokus (EEG) A: kontralateral supraorbital	AF-Reduktion: 2 Mo: -43% (3 Tage aktiv) 2 Mo: -55% (5 Tage aktiv) 2 Mo: -6% (Sham) p < 0,008 Responder: 50% (3 Tage aktiv), 62,5% (5 Tage aktiv), 25% (Sham) ETP-Reduktion: aktiv vs. Sham: nicht signifikant
	Yang, 2020 [52]	Fokale Epilepsie: n = 70 (m:w = 42:28) Alter: ca. 30 ± 12 Jahre	Parallel: Aktiv (n = 49): 2 mA, 14 Tage in Folge à 20 min (n = 24) oder 2 × 20 min (20-20-20, n = 25), Sham (n = 21)	K: epileptogener Fokus (EEG) A: kontralateral, nicht-epileptogen, maximal entfernt von K	AF-Reduktion: 1 Mo: -50% (1 × 2 × 20 min, aktiv) 1 Mo: -25% (Sham) 2 Mo: -25% (1 × 20 min, aktiv) (Woche 8 vs. Sham: p = 0,86) 2 Mo: -45% (2 × 20 min, aktiv) (Woche 8 vs. Sham: p = 0,382) 2 Mo: -12,5% (Sham)
	Hao, 2021 [20]	Fokale Epilepsie n = 20 (m:w = 9:11) Alter: 40 ± 15 Jahre	Crossover Aktiv (n = 12, 8 Pat. zweimalig): 1 mA (35 cm ²), 5 Tage in Folge à 20 min Sham (n = 8)	K: epileptogener Fokus (EEG) A: nicht-epileptogene Region, i. d. R. kontralateral supraorbital	AF-Reduktion: 4 Wo: > 20% in 4 Pat. (aktiv)
	Luo, 2021 [30]	Fokale Epilepsie n = 25	Parallel: Aktiv (n = 16): 1 mA (35 cm ²), 5 Tage in Folge à 20 min Sham (n = 11)	K: epileptogener Fokus (EEG) A: nicht-epileptogene Region, i. d. R. kontralateral supraorbital	AF-Reduktion: Keine sign. Veränderung ETP-Reduktion (aktiv): Post-tDCS: -30% (p < 0,1) 4 Wo: -33,4% (p < 0,05)
	Rezakhani, 2022 [41] (High definition tDCS)	Fokale Epilepsie n = 20 (m:w = 11:9) Alter 26,5 ± 6,5 (aktiv)	Parallel: Aktiv (n = 10): 2 mA (5 × 3,14 cm ²), 5 Tage in Folge je Woche für 2 Wochen à 30 min Sham (n = 10)	K: epileptogener Fokus (EEG) A: kontralateral frontal (Elektrodenposition F7 oder FP1/2)	AF-Reduktion (aktiv vs. Sham): 2 Wo: ca. -75% (p ≤ 0,05) 1 Mo: ca. -55% (p ≤ 0,05) 2 Mo: ca. -25% (p ≤ 0,05) ETP-Reduktion (aktiv vs. Sham): 2 Wo: ca. -80% (p ≤ 0,05) 1 Mo: ca. -50% (p ≤ 0,05) 2 Mo: ca. -30% (p ≤ 0,05) 3 Mo: ca. -19% (p ≤ 0,05)

Tab. 1 (Fortsetzung)					
	Erstautor, Publikationsjahr	Kohorte	Studiendesign: Aktiv/Sham (n): Stimulationsparameter (Elektrodengröße)	Elektrodenpositionierung: K Kathode A Anode	Anfallsfrequenz (AF)- und ETP-Reduktion
Kinder	Auvichayapat, 2013 [3]	Fokale Epilepsie n = 36 (m:w = 26:10) Alter: 6–15 Jahre	Parallel: Aktiv (n = 27): 1 mA (35 cm ²), 1 × 20 min Sham (n = 9)	K: epileptogener Fokus (EEG) A: kontralaterale Schulter	AF-Reduktion (aktiv): 1 Mo: –4,8 % (p = 0,0035) ETP-Reduktion (aktiv): Post-tDCS: –45 % (p = 0,0002) 24 h: –50 % (p = 0,0004) 48 h: –58 % (p = 0,0014) 4 Wo: –/0 (nicht signifikant)
	Auvichayapat, 2016 [4]	Lennox-Gastaut-Syndrom n = 22 (m:w = 14:8) Alter: 3–9 Jahre	Parallel: Aktiv (n = 15): 2 mA (35 cm ²), 5 Tage in Folge à 20 min Sham (n = 7)	K: links zentral (Elektrodenposition C3) A: kontralaterale Schulter	AF-Reduktion (aktiv): 1. Tag: –53 % (p = 0,004) 3. Tag: –93 % (p < 0,001) 5. Tag: –99,8 % (p < 0,001) 1 Wo: –90 % (p < 0,001) 3 Wo: –72 % (p < 0,001) 4 Wo: –56 % (p = 0,002)

p* kalkulierte p-Werte basierend auf der im Manuskript angegebenen Mittelwerte und Standardabweichungen
m männlich, w weiblich, Wo Wochen, Mo Monate, EEG Elektroenzephalogramm, ETP epilepsietypische Potenziale, Pat. Patienten, TLE Temporallappenepilepsie, AF Anfallsfrequenz, K Kathode, A Anode, tDCS transkranielle Gleichstromstimulation

präfrontalen Kortex durchgesetzt und als solche von führenden tDCS-Experten eine Evidenzgrad-B-Bewertung erhalten [9, 11, 14, 27]. Angesichts der häufigen Komorbidität von Epilepsie und Depression haben erste Studien versucht, beide Therapieansätze zu kombinieren. Die kathodale Stimulation über dem epileptogenen Fokus mit Platzierung der Anode über der kontralateralen dorsolateralen Präfrontalregion führte in den ersten beiden Untersuchungen zu einer Besserung der depressiven Symptomatik [19, 29]. Die kognitive Funktion wurde hierbei nicht oder nur passager beeinträchtigt [19, 29]. Longitudinale Untersuchung mit mehr als 4-wöchiger tDCS-Behandlung und systematischer Evaluation der psychiatrischen und neuropsychologischen Funktion fehlen jedoch bislang.

Ausblick und Anwendungsszenarien

Weitere systematische Studien sind notwendig, um die optimalen Stimulationsparameter zu definieren, Prädiktoren für ein gutes Ansprechen zu identifizieren und die Sicherheit und Effektivität der tDCS-Therapie im Langzeitverlauf zu überprüfen. Darüber hinaus sind neben den Effekten auf die epileptische Aktivität weitere Untersuchungen zu Veränderungen der Lebensqualität, Stimmung und Kognition erforderlich.

Weiterentwicklungen der tDCS wie die Mehrkanal-tDCS ermöglichen zusammen

mit digitalen Applikationen bereits eine präzisere und individualisierte Stimulation, was vermutlich zu einer Steigerung der Wirksamkeit der tDCS-Behandlung beitragen wird. Zudem werden immer mehr Home-use-tDCS-Systeme kommerziell verfügbar, was perspektivisch auch eine tDCS-Dauerbehandlung bei Epilepsie ermöglichen könnte. Leider steht derzeit noch kein tDCS-Gerät mit CE-Kennzeichnung für die Zweckbestimmung Epilepsie zur Verfügung. Aktuell wird jedoch eine multizentrische, doppelblinde Interventionsstudie mit dem Ziel der FDA-Zulassung der tDCS für die Behandlung erwachsener Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie durchgeführt (Clinical-trials-Identifikationsnummer: NCT04770337), wonach möglicherweise auch eine CE-Zulassung erwartet werden kann. Die tDCS würde das Behandlungsspektrum für Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie um eine nicht-invasive, nebenwirkungsarme und vollständig reversible Neurostimulationsmethode erweitern. Die tDCS wäre dabei nicht nur für Patienten mit kortikalen, nicht resezierbaren epileptogenen Herden interessant, sondern auch als Überbrückung bis zu einer operativen Versorgung. Durch die tDCS-Anwendung könnten evtl. auch anfallssupprimierende Medikamente eingespart und somit die Nebenwirkungslast reduziert werden. Ferner könnte durch die Anwendung der tDCS ggf. das Ansprechen auf implantierbare Stimulationssysteme wie die responsive Neurostimulation (RNS) oder die epikranielle Stimulation ge-

testet bzw. potenziell vorhergesagt werden. Die epikranielle Stimulation (s. [48]) integriert das Behandlungsprinzip der kathodalen tDCS, sodass zukünftig ggf. vor Implantation eines solchen Systems mittels kathodaler tDCS der optimale Stimulationsort und das jeweilige klinische Ansprechen getestet werden könnten.

Fazit für die Praxis

- Die kathodale Gleichstromstimulation hat sich bei Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie als sicher, nebenwirkungsarm und effektiv erwiesen.
- Weitere Studien sind notwendig, um die Therapieparameter zu optimieren und das therapeutische Potenzial der transkraniellen Gleichstromstimulation (tDCS) auszuschöpfen.
- Derzeit besteht jedoch noch keine CE-Kennzeichnung mit Zweckbestimmung Epilepsie, was ihren Einsatz weiterhin auf wissenschaftliche Untersuchungen und individuelle Heilversuche beschränkt.

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Elisabeth Kaufmann
Epilepsie Zentrum, Neurologische Klinik und Poliklinik, LMU Klinikum, Ludwig-Maximilians-Universität
Marchioninistr. 15, 81377 München, Deutschland
elisabeth.kaufmann@med.lmu.de

Funding. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. E. Kaufmann gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

- Assenza G, Campana C, Assenza F et al (2017) Cathodal transcranial direct current stimulation reduces seizure frequency in adults with drug-resistant temporal lobe epilepsy: a sham controlled study. *Brain Stimul* 10:333–335. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.12.005>
- Assenza G, Campana C, Formica D et al (2014) Efficacy of cathodal transcranial direct current stimulation in drug-resistant epilepsy: a proof of principle. *Conf Proc - Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc IEEE Eng Med Biol Soc Annu Conf* 2014, S 530–533 <https://doi.org/10.1109/EMBC.2014.6943645>
- Auvichayapat N, Rotenberg A, Gersner R et al (2013) Transcranial direct current stimulation for treatment of refractory childhood focal epilepsy. *Brain Stimul* 6:696–700. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2013.01.009>
- Auvichayapat N, Sinsupan K, Tunkamnerdthai O, Auvichayapat P (2016) Transcranial direct current stimulation for treatment of childhood pharmacoresistant Lennox–Gastaut syndrome: a pilot study. *Front Neurol* 7:1–8. <https://doi.org/10.3389/fneur.2016.00066>
- Bikson M, Grossman P, Thomas C et al (2016) Safety of transcranial direct current stimulation: evidence based update 2016. *Brain Stimul* 9:641–661. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.06.004>
- Bikson M, Inoue M, Akiyama H et al (2004) Effects of uniform extracellular DC electric fields on excitability in rat hippocampal slices in vitro. *J Physiol* 557:175–190. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.055772>
- Bindman LJ, Lippold OC, Redfearn JW (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. *J Physiol* 172:369–382. <https://doi.org/10.1234/12345678>
- Boggio PS, Nunes A, Rigonatti SP et al (2007) Repeated sessions of noninvasive brain DC stimulation is associated with motor function improvement in stroke patients. *Restor Neurol Neurosci* 25:123–129
- Boggio PS, Rigonatti SP, Ribeiro RB et al (2008) A randomized, double-blind clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of major depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 11:249–254. <https://doi.org/10.1017/S1461145710001690>
- Brunoni AR, Amadera J, Berbel B et al (2011) A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol* 14:1133–1145. <https://doi.org/10.1017/S1461145710001690>
- Brunoni AR, Ferrucci R, Bortolomasi M et al (2011) Transcranial direct current stimulation (tDCS) in unipolar vs. bipolar depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 35:96–101. <https://doi.org/10.1016/j.pnpb.2010.09.010>
- Chadaide Z, Arlt S, Antal A et al (2007) Transcranial direct current stimulation reveals inhibitory deficiency in migraine. *Cephalalgia* 27:833–839. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2007.01337.x>
- Ekici B (2015) Transcranial direct current stimulation-induced seizure: analysis of a case. *Clin EEG Neurosci* 46:169. <https://doi.org/10.1177/1550059414540647>
- Fregni F, Boggio PS, Nitsche MA et al (2006) Treatment of major depression with transcranial direct current stimulation. *Bipolar Disord* 8:203–204. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2006.00291.x>
- Fregni F, Thome-souza S, Nitsche M et al (2006) A controlled clinical trial of cathodal DC polarization in patients with refractory epilepsy. *Epilepsia* 47:335–342
- Fregni F, Thome-Souza S, Nitsche MA et al (2006) A controlled clinical trial of cathodal DC polarization in patients with refractory epilepsy. *Epilepsia* 47:335–342. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00426.x>
- George MS, Aston-Jones G (2010) Noninvasive techniques for probing neurocircuitry and treating illness: vagus nerve stimulation (VNS), transcranial magnetic stimulation (TMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS). *Neuropsychopharmacology* 35:301–316. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.87>
- Gluckman BJ, Neel EJ, Netoff TI et al (1996) Electric field suppression of epileptiform activity in hippocampal slices. *J Neurophysiol* 76:4202–4205. <https://doi.org/10.1152/JN.1996.76.6.4202>
- Gomes JS, Dias AM, Scorza FA et al (2017) Transcranial direct current stimulation for refractory major depressive disorder temporal lobe epilepsy: a quantitative electroencephalography study. *Epilepsy Behav* 72:205–207. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.04.012>
- Hao J, Luo W, Xie Y et al (2021) Functional network alterations as markers for predicting the treatment outcome of cathodal transcranial direct current stimulation in focal epilepsy. *Front Hum Neurosci* 15:637071. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.637071>
- Henin S, Fein D, Smouha E, Parra LC (2016) The effects of compensatory auditory stimulation and high-definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS) on Tinnitus perception—a randomized pilot study. *PLoS ONE* 11:e166208. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166208>
- Hummel F, Cohen LG (2005) Improvement of motor function with noninvasive cortical stimulation in a patient with chronic stroke. *Neurorehabil Neural Repair* 19:14–19. <https://doi.org/10.1177/1545968304272698>
- Hyvärinen P, Mäkitie A, Aarnisalo AA (2016) Self-administered domiciliary tDCS treatment for Tinnitus: a double-blind sham-controlled study. *S* 1–15. <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.3113074>
- Kaufmann E, Hordt M, Lauseker M et al (2021) Acute effects of spaced cathodal transcranial direct current stimulation in drug resistant focal epilepsies. *Clin Neurophysiol* 132:1444–1451. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2021.03.048>
- Krishnan C, Santos L, Peterson MD, Ehinger M (2015) Safety of noninvasive brain stimulation in children and adolescents. *Brain Stimul* 8:76–87. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.10.012>
- Lefaucheur JP (2012) Neurophysiology of cortical stimulation. *Int Rev Neurobiol* 107:57–85. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-404706-8.00005-X>
- Lefaucheur JP, Antal A, Ayache SS et al (2017) Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clin Neurophysiol* 128:56–92. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.10.087>
- Liebetanz D, Nitsche MA, Tergau F, Paulus W (2002) Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain* 125:2238–2247. <https://doi.org/10.1093/brain/awf238>
- Liu A, Bryant A, Jefferson A et al (2016) Exploring the efficacy of a 5-day course of transcranial direct current stimulation (TDCS) on depression and memory function in patients with well-controlled temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 55:11–20. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.10.032>
- Luo WY, Liu H, Feng Y et al (2021) Efficacy of cathodal transcranial direct current stimulation on electroencephalographic functional networks in patients with focal epilepsy: preliminary findings. *Epilepsy Res*. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2021.106791>
- Matsumoto H, Ugawa Y (2017) Adverse events of tDCS and tACS: a review. *Clin Neurophysiol Pract* 2:19–25. <https://doi.org/10.1016/j.cnp.2016.12.003>
- Monte-Silva K, Kuo M-F, Liebetanz D et al (2010) Shaping the optimal repetition interval for cathodal transcranial direct current stimulation (tDCS). *J Neurophysiol* 103:1735–1740. <https://doi.org/10.1152/jn.00924.2009>
- Monte-Silva K, Kuo MF, Hesselthaler S et al (2013) Induction of late LTP-like plasticity in the human motor cortex by repeated non-invasive brain stimulation. *Brain Stimul* 6:424–432. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2012.04.011>
- Nitsche M, Paulus W (2000) Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol* 527(Pt 3):633–639
- Nitsche MA, Fricke K, Henschke U et al (2003) Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *J Physiol* 553:293–301. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.049916>
- Nitsche MA, Niehaus L, Hoffmann KT et al (2004) MRI study of human brain exposed to weak direct current stimulation of the frontal cortex. *Clin*

- Neurophysiol 115:2419–2423. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2004.05.001>
37. Nitsche MA, Nitsche MS, Klein CC et al (2003) Level of action of cathodal DC polarisation induced inhibition of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol* 114:600–604
 38. Nitsche MA, Paulus W (2001) Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology* 57:1899–1901. <https://doi.org/10.1212/WNL.57.10.1899>
 39. Palm U, Feichtner KB, Hasan A et al (2014) The role of contact media at the skin-electrode interface during transcranial direct current stimulation (tDCS). *Brain Stimul* 7:762–764. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.06.006>
 40. Poreisz C, Boros K, Antal A, Paulus W (2007) Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Res Bull* 72:208–214. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2007.01.004>
 41. Rezakhani S, Amiri M, Weckhuysen S, Keliris GA (2022) Therapeutic efficacy of seizure onset zone-targeting high-definition cathodal tDCS in patients with drug-resistant focal epilepsy. *Clin Neurophysiol* 136:219–227. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2022.01.130>
 42. Ruohonen J, Karhu J (2012) tDCS possibly stimulates glial cells. *Clin Neurophysiol* 123:2006–2009. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2012.02.082>
 43. San-Juan D, de Calcaño JDDC, González-Aragón MF et al (2011) Transcranial direct current stimulation in adolescent and adult Rasmussen's encephalitis. *Epilepsy Behav* 20:126–131. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2010.10.031>
 44. San-Juan D, Espinoza Lopez DA, Vazquez GR et al (2017) Transcranial direct current stimulation in mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis. *Brain Stimul* 10:28–35. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.08.013>
 45. San-Juan D, Morales-Quezada L, Orozco Garduño AJ et al (2015) Transcranial direct current stimulation in epilepsy. *Brain Stimul* 8:455–464. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2015.01.001>
 46. San-Juan D, Morales Báez JA, Fariás Fernández LD et al (2021) In-session seizures during transcranial direct current stimulation in patients with epilepsy. *Brain Stimul* 14:152–153. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2020.12.006>
 47. Schlaug G, Renga V, Nair D (2008) Transcranial direct current stimulation in stroke recovery. *Arch Neurol*. <https://doi.org/10.1001/archneur.65.12.1571>
 48. Schulze-Bonhage A (2023) Intrakranielle und transkranielle Fokusstimulation: Konzepte und Zulassungsstatus. *Clin Epileptol*. <https://doi.org/10.1007/s10309-023-00548-6>
 49. Tadini L, El-Nazer R, Brunoni AR et al (2011) Cognitive, mood, and electroencephalographic effects of noninvasive cortical stimulation with weak electrical currents. *JECT* 27:134–140. <https://doi.org/10.1097/YCT.0B013E3181E631A8>
 50. Tekturk P, Erdogan ET, Kurt A et al (2016) The effect of transcranial direct current stimulation on seizure frequency of patients with mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 149:27–32. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2016.07.014>
 51. Tekturk P, Erdogan ET, Kurt A et al (2016) Transcranial direct current stimulation improves seizure control in patients with Rasmussen encephalitis. *Epileptic Disord* 18:58–66. <https://doi.org/10.1684/epd.2016.0796>
 52. Yang D, Wang Q, Xu C et al (2020) Transcranial direct current stimulation reduces seizure frequency

Transcranial direct current stimulation—current level of evidence and potential application scenarios

Background: In Europe, anterior thalamic stimulation, vagus nerve stimulation, and focal cortex stimulation are the only approved neurostimulation therapies for drug-resistant epilepsy. However, they are invasive and have limited availability and effectiveness. First reports on the use of transcranial direct current stimulation (tDCS) in epilepsy are promising and give hope for an alternative, non-invasive neurostimulation modality.

Objectives: What is the current level of evidence for the use of tDCS in epilepsy and what could be potential application scenarios?

Materials and methods: Safety and effectiveness data on the use of tDCS in epilepsy were summarized based on a PubMed literature search.

Results: Cathodal tDCS is associated with only mild and transient side effects like paresthesia, tiredness, or difficulties in concentrating. There is no evidence for seizure induction under cathodal tDCS. A single stimulation over 20 min can already induce a seizure frequency reduction of more than 40% in the four subsequent weeks, with effect enhancement under repeated and spaced stimulation using an interstimulation interval of 9–20 min. tDCS would not only extend the spectrum of treatments for epilepsy, it could also allow for reduction of the drug and side-effect load and potentially predict the treatment outcome for implantable devices.

Conclusions: The literature data confirm the safe and effective use of cathodal tDCS in patients with drug-resistant epilepsy. Further studies are required to optimize stimulation parameters, to improve effectiveness, and to verify safety and effectiveness aspects in long-term application.

Keywords

Neuromodulation · Drug-resistant epilepsy · Non-invasive stimulation · tDCS · Focal epilepsy

- in patients with refractory focal epilepsy: a randomized, double-blind, sham-controlled, and three-arm parallel multicenter study. *Brain Stimul* 13:109–116. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.09.006>
53. Zoghi M, O'Brien TJ, Kwan P et al (2016) Cathodal transcranial direct-current stimulation for treatment of drug-resistant temporal lobe epilepsy: a pilot randomized controlled trial. *Epilepsia Open* 1:130–135. <https://doi.org/10.1002/epi4.12020>