

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktorin: Univ.-Prof. Dr. med. Marianne Dieterich, FANA, FEAN

Wirksamkeit und Verträglichkeit der
transkraniellen Gleichstromstimulation bei
Patienten mit pharmakoresistenten fokalen
Epilepsien

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Mirjam Hordt

aus
Köln

2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Soheyl Noachtar, FEAN

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Dr. med. Berend Feddersen

Mitbetreuung durch die promovierte Mitarbeiterin: PD Dr. med. Elisabeth Kaufmann

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 16.12.2021

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	III
Summary	IV
Abkürzungsverzeichnis	V
1 Einleitung	1
1.1 Transkranielle Gleichstromstimulation.....	2
1.1.1 Physikalische und physiologische Grundlagen.....	2
1.1.2 Sicherheitsaspekte der tDCS.....	3
1.1.3 Klinische Wirksamkeit der tDCS bei Epilepsie.....	4
1.2 Ziel der Studie.....	6
2 Methoden	7
2.1 Studiendesign.....	7
2.2 Patientenkollektiv.....	7
2.2.1 Einschlusskriterien.....	7
2.2.2 Ausschlusskriterien.....	8
2.3 Datenerhebung.....	8
2.3.1 EEG-Video-Monitoring.....	8
2.3.2 Durchführung der tDCS.....	9
2.3.3 Fragebögen.....	11
2.4 Datenanalyse.....	12
2.4.1 EEG-Auswertung.....	12
2.4.2 Statistische Methoden.....	12
3 Ergebnisse	14
3.1 Patientenkollektiv.....	14
3.2 Wirksamkeit der tDCS.....	17
3.2.1 Einfluss der tDCS auf die Spikefrequenz.....	17

3.2.2	Einfluss der tDCS auf die Anfallshäufigkeit.....	26
3.2.3	Effekt der tDCS in Abhängigkeit von Patientencharakteristika.....	26
3.3	Verträglichkeit der Methode.....	27
3.4	Interrater-Reliabilität	30
4	Diskussion.....	32
4.1	Wirksamkeit der tDCS bei Patienten mit fokaler Epilepsie	32
4.1.1	Einfluss der tDCS auf die Spikefrequenz	32
4.1.2	Einfluss der tDCS auf die Anfallshäufigkeit.....	34
4.1.3	Effekt der tDCS in Abhängigkeit von Patientencharakteristika.....	35
4.2	Verträglichkeit der Methode.....	36
4.3	Limitationen der Studie.....	37
4.3.1	Studiendesign und Patientenkollektiv	37
4.3.2	Datenerhebung und -analyse.....	38
4.4	Ausblick.....	39
5	Literaturverzeichnis.....	41
6	Anhang.....	50
6.1	Comfort Rating Questionnaire (CRQ).....	50
6.2	Handedness Questionnaire	52
7	Abbildungsverzeichnis.....	53
8	Tabellenverzeichnis.....	55
	Danksagung.....	56
	Lebenslauf.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.
	Eidesstattliche Erklärung.....	57

Zusammenfassung

Die transkranielle Gleichstromstimulation (engl. transcranial direct current stimulation, tDCS) ist ein nicht-invasives Hirnstimulationsverfahren zur Modulation der kortikalen Erregbarkeit. Erste Studien zur kathodalen tDCS (c-tDCS) haben eine antiepileptische Wirkung sowie eine sichere Anwendung bei Epilepsiepatienten beschrieben. Es wurden bisher unterschiedliche Stimulationsprotokolle und Beobachtungsintervalle verwendet, was die Vergleichbarkeit der bisherigen Ergebnisse einschränkt. Daten zur Dynamik des Effektes der tDCS-Behandlung fehlen zudem nahezu gänzlich. Ziel der vorliegenden Studie war es deshalb, die Wirksamkeit und Verträglichkeit der c-tDCS bei Patienten mit pharmakoresistenten fokalen Epilepsien in Abhängigkeit der Patientencharakteristika zu untersuchen und die Dynamik der Häufigkeit epilepsietypischer Potentiale (ETP) in den ersten 24 Stunden zu erfassen.

Dazu wurden 15 erwachsene Patienten mit pharmakoresistenten fokalen Epilepsien im kathodalen Stimulationsmodus mit 2 mA nach dem 9-20-9 Schema stimuliert, d.h. 9 min Stimulation gefolgt von 20 min Pause und dann erneut 9 min Stimulation. Die Kathode wurde über dem epileptogenen Fokus, die Anode im Bereich des kontralateralen dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) platziert. Um die Dynamik des antiepileptischen tDCS Effektes analysieren zu können, wurde die ETP-Häufigkeit sowie die Anfallsfrequenz 24 Stunden vor und 24 Stunden nach Stimulation mittels kontinuierlicher Video-EEG-Aufzeichnung erfasst. Es wurden jeweils 10-minütige, möglichst artefaktfreie Abschnitte pro Stunde ausgewertet, insgesamt also 480 min pro Patient. Nebenwirkungen während und nach der Stimulation wurden mittels Comfort Rating Questionnaire (CRQ) erfasst.

Die einmalige Stimulation führte zu einer signifikanten Reduktion der ETP um durchschnittlich 30,4% ($p=0,001$) sowie der Anfallshäufigkeit ($p=0,041$). Die maximale Reduktion der ETP-Häufigkeit wurde zwischen der 3. und 21. Stunde beobachtet. Der ETP-reduzierende Effekt hielt bis zur 24. Stunde an. Die stärksten Effekte wurden bei unifokalen läsionellen Epilepsiesyndromen beobachtet. Die Intervention wurde insgesamt gut toleriert. Als passagere Nebenwirkungen wurden vor allem Kribbeln, Brennen und milde Schmerzen im Elektrodenbereich angegeben. Die c-tDCS nach 9-20-9 Protokoll erwies sich somit bei Patienten mit pharmakoresistenten fokalen Epilepsien als sicher und wirksam. Die beobachteten antiepileptischen Kurzzeiteffekte versprechen großes therapeutisches Potential und erfordern weitere Überprüfung

mittels multizentrischer Studien mit chronischer Intervall-Stimulation und längerem Nachbeobachtungsintervall.

Summary

Transcranial direct current stimulation (tDCS) is a non-invasive brain stimulation method to modulate cortical excitability. First studies on cathodal tDCS (c-tDCS) have described an anti-epileptic effect as well as safe use in epilepsy patients. However, different stimulation protocols and observation intervals were used, limiting the comparability and transferability of the results. Data on the temporal dynamic of the antiepileptic tDCS effect are still rare. The presented study thus aimed to investigate the efficacy and tolerability of c-tDCS in patients with pharmaco-resistant focal epilepsies regarding their clinical characteristics, as well as to evaluate the temporal dynamic of the antiepileptic effect within the first 24 hours after tDCS.

For this purpose, 15 adult patients with pharmaco-resistant focal epilepsy were stimulated in cathodal stimulation mode with an amplitude of 2 mA using the 9-20-9 protocol, i.e. 9 min of stimulation followed by a 20-minutes break and then another 9 min of stimulation. The cathode was placed over the epileptogenic focus, the anode over the contralateral dorsolateral prefrontal cortex. In order to evaluate the dynamic of the antiepileptic tDCS effect, the frequency of interictal epileptiform discharges (IEDs) and seizures was assessed for the 24 hours before and after the tDCS intervention based on continuously acquired video EEG data. Samples of artefact free 10-minute sections were evaluated for every recorded hour, yielding a total of 480 min per patient. The Comfort Rating Questionnaire (CRQ) was used to assess side effects during and after stimulation.

The one-time stimulation led to a significant reduction in IEDs by an average of 30.4% ($p=0.001$) as well as in seizure frequency ($p=0.041$). The maximum reduction in IED frequency was observed between the 3rd and 21st hour after tDCS. The IED-reducing effect continued until the 24th hour. Most pronounced effects were observed in patients with unifocal lesional epilepsy syndromes. The intervention was well tolerated. The most frequent side effects were burning and tingling sensations and mild local pain during the stimulation, which typically subsided thereafter. The 9-20-9 c-tDCS approach thus proved to be safe and highly effective in patients with pharmaco-resistant focal epilepsies. The observed short-term antiepileptic effects promise great therapeutic potential and require further examination by means of large multicenter studies with chronic interval stimulation and longer follow-up intervals.

Abkürzungsverzeichnis

AC	Wechselstrom (engl. alternating current)
AM	Anfallsmuster
ASM	Anfallsmittel (engl. antiseizure medication)
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
CRQ	comfort rating questionnaire
DLPFC	dorsolateraler präfrontaler Kortex
EEG	Elektroenzephalogramm
ETP	epilepsietypisches Potential
FCD	fokale kortikale Dysplasie (engl. focal cortical dysplasia)
FLE	Frontallappenepilepsie
GABA	γ -Aminobuttersäure
HFF	Hochfrequenzfilter
IED	interictal epileptiform discharges
JME	juvenile myoklonische Epilepsie
KI	Konfidenzintervall
LCM	Lacosamid
LEV	Levetiracetam
LFF	Tieffrequenzfilter
LTD	Langzeit-Depression
LTG	Lamotrigin
LTP	Langzeit-Potenzierung
LZP	Lorazepam
MRT	Magnetresonanztomographie
NAS	numerische Analogskala
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NSE	neuronenspezifische Enolase
OCX	Oxcarbazepin
OP	Operation
PSW	Polyspike-Wave-Komplexe
SWK	Spike-Wave-Komplexe
tDCS	transkranielle Gleichstromstimulation (engl. transcranial direct current stimulation)
TLE	Temporallappenepilepsie
ULFA	ultra low frequency asymmetric
VPA	Valproat

1 Einleitung

Die Epilepsien gehören zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen. Allein in Deutschland sind ca. 400.000-640.000 Menschen an Epilepsie erkrankt (Pfäfflin et al, 2000). Die Erkrankung ist durch wiederkehrende epileptische Anfälle gekennzeichnet, welche durch eine Übererregbarkeit bzw. pathologische Synchronizität kortikaler Neurone entstehen. Anhand ihres Ursprungs kann zwischen fokalen und generalisierten Epilepsien unterschieden werden. Anfälle bei fokalen Epilepsien beginnen in einem umschriebenen Hirnareal, wohingegen die Anfälle generalisierter Epilepsien von Beginn an beide Hirnhemisphären involvieren bzw. vom Thalamus ausgehen.

Ziel der Epilepsiebehandlung ist es, die epileptische Aktivität zu reduzieren bzw. im Idealfall komplett zu kontrollieren. Die pharmakologische Behandlung führt bei ca. 2/3 der Fälle zu Anfallsfreiheit (Kwan and Brodie, 2000). Von Pharmakoresistenz spricht man, wenn die Anfälle trotz Anwendung mindestens zweier Anfallsmittel in ausreichender Dosierung persistieren (Kwan and Brodie, 2000; Kwan *et al.*, 2010). Bei Nachweis von Pharmakoresistenz sollte rasch überprüft werden, ob eine epilepsiechirurgische Behandlungsoption besteht. Hierfür wird im Rahmen einer prächirurgischen Untersuchung im Epilepsie-Monitoring eine multimodale Diagnostik durchgeführt, um die epileptogene Zone zu identifizieren und von eloquenten Kortexarealen abzugrenzen. Eine resektive Entfernung der epileptogenen Zone ist jedoch in manchen Fällen nicht möglich bzw. führt gelegentlich nicht zu Anfallsfreiheit. Für diese Patienten gibt es derzeit nur Alternativen mittels mehr oder weniger invasiver Neurostimulation wie der Vagusnervstimulation und der Stimulation des anterioren Thalamus. Beide Verfahren führen nur bei einer kleinen Gruppe zur Anfallsfreiheit und eher zur Reduktion der Anfallsfrequenz von bis zu 70% nach 5 Jahren (Fisher *et al.*, 2010; Elliott *et al.*, 2011; Salanova *et al.*, 2015). Sie erfordern eine Operation zur Implantation des Stimulationssystems und erlauben präoperativ keine Prognose bezüglich des Therapieansprechens.

Ein alternatives Verfahren zur Modulation von dysfunktionaler Hirnaktivität ist die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS). Diese nicht-invasive Methode wird bereits zur Therapie verschiedener neuropsychiatrischer Erkrankungen wie Tinnitus,

Migräne, Depression, chronischen Schmerzsyndromen und nach Schlaganfällen angewendet (Boggio *et al.*, 2007, 2008; Chadaide *et al.*, 2007; Allman *et al.*, 2016; Brunoni *et al.*, 2016; Hyvärinen *et al.*, 2016; Lefaucheur *et al.*, 2017) und hat sich in den ersten Untersuchungen auch bei Epilepsie als sicher und effektiv erwiesen (Iyer *et al.*, 2005; Bikson *et al.*, 2016).

1.1 Transkranielle Gleichstromstimulation

Die tDCS ist ein nicht-invasives Verfahren zur Veränderung der neuronalen Erregbarkeit. Mittels großflächiger Elektroden, die auf der Kopfhaut positioniert werden, kann ein niedrigamplitudiger Gleichstrom kontinuierlich appliziert werden.

1.1.1 Physikalische und physiologische Grundlagen

Die tDCS führt über eine Verschiebung des Ruhemembranpotentials zu Veränderungen der neuronalen Aktivität. Dabei kommt es bei anodaler Stimulation zu einer Depolarisation der Neurone und damit zu einer gesteigerten Erregbarkeit. Im Gegensatz hierzu führt eine kathodale Applikation zu einer Hyperpolarisation der Neurone, sodass diese eine geringere Aktivität und Erregbarkeit aufweisen (Bindman *et al.*, 1964; Purpura and McMurtry, 1965). Eine wichtige Rolle spielen dabei die Stromdichte und die Stimulationsdauer. Die Stromdichte, d.h. die Stromstärke bezogen auf die Elektrodengröße, bestimmt wie stark der Effekt ist (Nitsche and Paulus, 2000) und welche Neuronenpopulationen aktiviert werden. Dabei reagieren bei bestimmten Stromdichten tiefer gelegene Neurone weniger stark als oberflächlichere und erst eine Erhöhung der Stromdichte bewirkte auch eine Aktivierung von Pyramidenbahnzellen (Purpura and McMurtry, 1965). Je nach Stimulationsdauer kommt es nur zu vorübergehender oder auch zu anhaltender Wirkung (Bindman *et al.*, 1964, Nitsche *et al.*, 2003b). Bei einer kurzen Stimulationsdauer (< 3 Minuten bei 1 mA bzw. < 5 Minuten bei 0,6 mA) halten die Effekte nur für den Zeitraum der Stimulation an, wobei bei längeren Stimulationen eine über die Dauer der Stimulation hinaus anhaltende Wirkung beobachtet wurde (Bindman *et al.*, 1964; Nitsche and Paulus, 2000). Letzterem scheint ein Mechanismus ähnlich dem der Langzeit-Potenzierung (LTP) bzw. Langzeit-Depression (LTD)

zugrunde zu liegen, wobei das glutamaterge System eine wichtige Rolle zu spielen scheint (Bliss and Collingridge, 1993). Diese Hypothese wird durch die Beobachtung unterstützt, dass durch pharmakologische Blockade von N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA)-Rezeptoren und somit Ausschaltung der kalziumabhängigen glutamaterg-vermittelten neuronalen Plastizität der Nacheffekt der tDCS unterdrückt werden kann (Chang *et al.*, 2015). Zudem wird die Konzentration von γ -Aminobuttersäure (GABA), dem Gegenspieler der Glutamat-abhängigen Plastizität, durch Anwendung der tDCS vermindert (Stagg *et al.*, 2009). Des Weiteren kommt es unter tDCS zu LTP- bzw. LTD-typischen Veränderungen der intrazellulären Konzentrationen von Kalzium und zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) (Hattori *et al.*, 1990; Islam *et al.*, 1995). Die kurzfristigen Effekte der tDCS scheinen also primär auf einer Änderung des Membranpotentials zu beruhen, wobei die langfristigen Effekte durch synaptische und nicht-synaptische Plastizität bedingt zu sein scheinen (Ardolino *et al.*, 2005).

1.1.2 Sicherheitsaspekte der tDCS

Die tDCS hat sich in zahlreichen Studien als sicheres und nebenwirkungsarmes Verfahren erwiesen (Iyer *et al.*, 2005; Bikson *et al.*, 2016). Dies gilt sowohl für die Anwendung des Verfahrens bei Erwachsenen, als auch bei Kindern (Auvichayapat *et al.*, 2013, 2016). Bisher wurden bereits über 33200 tDC-Stimulationen durchgeführt. Dabei wurden über 1000 Patienten wiederholt stimuliert und einzelne Probanden erhielten über 1000 Anwendungen. Bei Einhalten konventioneller Protokolle ($\leq 4\text{mA}$, $\leq 40\text{ min}$, $\leq 7,2\text{ C}$) traten bisher keine schwerwiegenden Komplikationen auf (Bikson *et al.*, 2016). Als Nebenwirkungen wurden passagere Hautrötungen (60%, O'Connell *et al.*, 2012), sowie Brennen und Jucken unter den Elektroden (39-90%, Doruk *et al.*, 2014; Kirton *et al.*, 2017; San-Juan *et al.*, 2017; Yang *et al.*, 2020) beobachtet. Letztere bemerkten die Probanden vor allem beim Ein- und Ausschalten des Gleichstroms (Iyer *et al.*, 2005). Neurodestruktionsmarker wie die neuronenspezifische Enolase (NSE) zeigten sich unter tDCS konstant (Nitsche and Paulus, 2001), Temperaturveränderungen der Haut lagen im vernachlässigbaren Bereich (Minhas *et al.*, 2010) und die Vitalparameter (Körpertemperatur, Herzfrequenz, Blutdruck) blieben während der Stimulation unverändert (Accornero *et al.*, 2007). Magnetresonanztomographische (MRT) Aufnahmen vor Beginn, sowie 30 und 60

Minuten nach Stimulation, gaben keinen Hinweis auf Hirnödeme, Störungen der Blut-Hirn-Schranke oder Veränderungen des Hirngewebes (Nitsche *et al.*, 2004).

Bei Epilepsie-Patienten wurde initial befürchtet, durch die tDCS Behandlung Anfälle auszulösen. Nur ein einziger Fallbericht schildert ein Anfallsrezidiv nach tDCS (Ekici, 2015). Dabei ist zu beachten, dass in diesem Fall eine anodale Stimulation durchgeführt wurde und der Anfall erst vier Stunden nach Stimulationsbeginn auftrat, sodass kein klarer Kausalitätszusammenhang zwischen tDCS und Anfallsrezidiv hergestellt werden konnte. Unter kathodaler tDCS kam es durchweg zu positiven Effekten wie Reduktion von Anfalls- und ETP-Frequenz.

Die tDCS hat sich somit als sichere und nebenwirkungsarme Therapiemethode erwiesen und kann auch bei potentiell vulnerablen Patienten wie Kindern oder Epilepsie-Patienten im Rahmen der Anwendungsempfehlungen ohne Sicherheitsbedenken appliziert werden (Bikson *et al.*, 2016; Lefaucheur *et al.*, 2017).

1.1.3 Klinische Wirksamkeit der tDCS bei Epilepsie

Da epileptische Anfälle auf einer neuronalen Übererregbarkeit beruhen, liegt es nahe sich den hemmenden Einfluss der kathodalen tDCS (c-tDCS) für die Behandlung der Epilepsie zu Nutze zu machen. Tierexperimente zeigten, dass die c-tDCS zu einer Erhöhung der Krampfschwelle (Lian *et al.*, 2003; Liebetanz *et al.*, 2006) und zum Teil auch zur Reduktion der interiktalen epileptischen Aktivität im EEG und der Anfallshäufigkeit führen kann (Kamida *et al.*, 2013; Dhamne *et al.*, 2015). Diese Effekte wurden anschließend in klinischen Studien reproduziert. Dabei wurde für die tDCS ein anfallsreduzierender Effekt beschrieben, der deutlich über den Stimulationszeitraum hinausgeht und teilweise sogar für bis zu vier Monate nach Stimulation anhalten kann (Yook *et al.*, 2011; Zoghi *et al.*, 2016; Fregni *et al.*, 2006; San-Juan *et al.*, 2011; Auvichayapat *et al.*, 2013; Assenza *et al.*, 2014; Auvichayapat *et al.*, 2016; Tekturk *et al.*, 2016a, b; Assenza *et al.*, 2017; San-Juan *et al.*, 2017; Yang *et al.*, 2020). Auch die Frequenz interiktaler epilepsietypischer Potentiale (ETP) konnte durch die kathodale tDCS deutlich reduziert werden (Fregni *et al.*, 2006; Faria *et al.*, 2012; Auvichayapat *et al.*, 2013, 2016), wobei dieser Effekt nicht in allen Studien bestätigt werden konnte (Varga *et al.*, 2011; Assenza *et al.*, 2017; Karvigh *et al.*, 2017; San-Juan *et al.*, 2017).

Die verschiedenen Studien zum klinischen Einsatz kathodaler tDCS bei Epilepsie-Patienten zeigen allesamt eine gute Verträglichkeit des Verfahrens und einen positiven Effekt der tDCS auf die Krankheitsaktivität. Allerdings basierten diese wenigen Studien auf sehr kleinen Studienkohorten bzw. Einzelfallberichten, sowie heterogenen Studienprotokollen. Die Stromstärke lag bei den genannten klinischen Studien bei 1 bzw. 2 mA, die Elektrodengröße variierte jedoch zwischen 12 cm² (Zoghi *et al.*, 2016a) und 35 cm² und auch die Stimulationsdauer war mit einer Spanne von 9 Minuten (Assenza *et al.*, 2014) bis maximal 60 Minuten (San-Juan *et al.*, 2011) pro Sitzung sehr unterschiedlich. Die Stimulationen wurden zum Teil einmalig (Fregni *et al.*, 2006; Auvichayapat *et al.*, 2013; Assenza *et al.*, 2017), aber auch an bis zu 14 Tagen in Folge (Yang *et al.*, 2020) durchgeführt. Es wurden verschiedene Stimulations-schemata getestet, wobei der Effekt der Stimulation durch ein Pausenintervall zwischen zwei Stimulationen verstärkt und verlängert werden konnte (Monte-Silva *et al.*, 2010; Bastani and Jaberzadeh, 2014). Dabei hat sich das 9-20-9 Protokoll, d.h. 9 Minuten Stimulation gefolgt von 20 Minuten Pause und dann erneut 9 Minuten Stimulation, für die kathodale tDCS als besonders effektiv und einer 18 minütigen Stimulation oder Protokollen mit kürzeren oder längeren Pausenintervallen als überlegen erwiesen (Monte-Silva *et al.*, 2010).

Bisherige Studien zur tDCS bei fokaler Epilepsie platzierten die Kathode über dem epileptogenen Areal, um hier einen hemmenden Effekt auszuüben. (Fregni *et al.*, 2006; Varga *et al.*, 2011; Yook *et al.*, 2011; Yang *et al.*, 2020). Für die Anode wurden hingegen verschiedene Positionen gewählt, wie z.B. eine epileptisch inaktive Region der kontralateralen Hemisphäre (Fregni *et al.*, 2006; Yang *et al.*, 2020), der kontralaterale dorsolaterale präfrontale Kortex (DLPFC) (Tekturk *et al.*, 2016b, Zoghi *et al.*, 2016b; San-Juan *et al.*, 2017) oder die kontralaterale Schulter (Auvichayapat *et al.*, 2013). Angesichts der Beobachtung, dass Depressionen eine hohe Komorbidität bei Epilepsiepatienten darstellen (Robertson *et al.*, 1994) und für die anodale tDC-Stimulation über dem DLPFC ein antidepressiver Effekt beschrieben wurde (Boggio *et al.*, 2008; Loo *et al.*, 2012; Brunoni *et al.*, 2014), scheint es mit Blick auf die Lebensqualität der Epilepsiepatienten sinnvoll, die Anode über dem kontralateralen DLPFC zu platzieren und somit ggf. zusätzlich einen antidepressiven Effekt zu erwirken. Liu *et al.* konnten dies in einer ersten Untersuchung bei 37 Patienten mit

Temporallappenepilepsie (TLE) und begleitender Depression belegen (Liu *et al.*, 2016).

Die Heterogenität in Design, Durchführung und Analyse der bisherigen tDCS-Studien sowie der Studienkohorten schränkt die Vergleichbarkeit der gewonnenen Ergebnisse leider deutlich ein; Daten zur Dynamik des antiepileptischen Effektes der tDCS-Behandlung fehlen bislang noch nahezu gänzlich.

1.2 Ziel der Studie

Das Ziel der vorliegenden Studie war es, den Effekt der kathodalen tDCS bei Patienten mit pharmakoresistenten fokalen Epilepsien systematisch zu evaluieren. Hierbei wurde zum einen die Häufigkeit und Dynamik epilepsietypischer Potentiale in den ersten 24 Stunden nach Stimulation erfasst. Der dynamische Effekt wurde zudem in Abhängigkeit von der Lokalisation des Anfallsursprungs, der zugrundeliegenden Pathologie, der Krankheitsdauer sowie dem Patientenalter analysiert. Zum anderen wurde die Effektivität und Verträglichkeit des 9-20-9 Intervall-Protokolls überprüft.

2 Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der Studie handelt es sich um eine prospektive Interventionsstudie. Das Studienprotokoll wurde durch die Ethikkommission des Klinikums der Universität München genehmigt (Projekt-Nummer 790-16). Alle teilnehmenden Patienten gaben ihr schriftliches Einverständnis für die wissenschaftliche Verwendung ihrer Behandlungsdaten in anonymisierter Form.

2.2 Patientenkollektiv

Die Studienteilnehmer wurden über das Epilepsie-Zentrum des Klinikums der Universität München rekrutiert. Hierbei wurden alle Epilepsiepatienten, die im Zeitraum vom 21.06.2018 - 24.01.2019 eine prächirurgische Diagnostik im EEG-Video-Monitoring des Epilepsie-Zentrums durchliefen, auf die unten genannten Ein- und Ausschlusskriterien geprüft.

2.2.1 Einschlusskriterien

Grundvoraussetzung für die Studienteilnahme war die Diagnose einer fokalen Epilepsie mit nachgewiesener Pharmakoresistenz. Weitere Voraussetzungen waren die schriftliche Einwilligung, Volljährigkeit, sowie ausreichende Compliance und ausreichendes Sprachverständnis. Ferner mussten während der EEG-Ableitung im Epilepsie-Monitoring ETPs und/oder EEG-Anfallsmuster (AM) in ausreichender Frequenz (≥ 5 ETPs oder AM/Std) nachgewiesen worden sein. Diese mussten zudem in ihrer Auftretenshäufigkeit ein klares lokales Maximum aufweisen. Darüber hinaus durfte die antikonvulsive Medikation in den letzten 48 Stunden nicht verändert worden sein, d.h. Absetzen oder Dosisreduktion der Anfallsmittel im Monitoring lag mindestens 48 Stunden zurück und die erneute Aufdosierung wurde noch nicht begonnen. Bei Einnahme von Lorazepam als Notfallmedikation, d.h. einer Dosis von 2 mg nach einem großen Anfall oder nach einer Serie von vier kleinen Anfällen, wurde auf einen Abstand von mehr als 25 Stunden zum Stimulationsbeginn geachtet, um eine Beeinträchtigung

des später beurteilten EEG auszuschließen. Falls dies im Einzelfall nicht eingehalten werden konnte, wurde die Medikamentengabe exakt notiert, um den Einfluss von Lorazepam in der Auswertung berücksichtigen zu können.

2.2.2 Ausschlusskriterien

Als Ausschlusskriterien galten Minderjährigkeit, Schwangerschaft, schwere und ungeklärte medizinische Probleme, schwere kognitive Defizite, offene Hautläsionen im Kopfbereich, Einnahme von Amphetaminen oder sonstigen Drogen, Einschränkungen des Sprachverständnisses, neurologische Erkrankungen (außer Epilepsie), Aneurysma-Coils und -Clips, Cochlea-Implantate, Herzschrittmacher bzw. Tiefenhirnstimulationssysteme oder implantierte Tiefenelektroden sowie eine Veränderung der antikonvulsiven Medikation in den letzten 48 Stunden oder zu wenige (< 5 ETPs oder AM/Std) bzw. keine ETPs/AM im EEG. Ferner wurden alle Patienten mit bekannter generalisierter, nicht lokalisierbarer oder multifokaler Epilepsie mit mehr als zwei epileptogenen Foci ausgeschlossen.

2.3 Datenerhebung

2.3.1 EEG-Video-Monitoring

Für das Langzeit-EEG-Video-Monitoring wurden Oberflächenelektroden nach dem internationalen 10-10 System auf der Kopfhaut angebracht (Nuwer *et al.*, 1998; Acharya *et al.*, 2016). Bei Hinweis auf Temporallappenepilepsie wurden zusätzlich Sphenoidalelektroden verwendet. Die Aufzeichnung des EEG-Signals erfolgte mit Hilfe von 40-Kanal-EEG-Geräten sowie der XLTEK Neuroworks Software (Natus Medical Incorporated, San Carlos, USA) mit einer Abtastrate von 200 – 256 Hz und 12 – 16 Bit Analog-Digital-Umwandlung. Neben dem kontinuierlichem Video- und EEG-Signal wurden das Elektrokardiogramm sowie die periphere Sauerstoffsättigung der Patienten aufgezeichnet.

Basierend auf dem EEG, der Anfallssemiologie, neuropsychologischer Testung sowie den Befunden funktioneller und struktureller Bildgebung erfolgte in einer interdisziplinären Fallkonferenz die Klassifikation des Epilepsiesyndroms. Neben dem

Epilepsiesyndrom und der Ätiologie wurden studienrelevante klinische und demographische Parameter aus der vorliegenden Patientenakte extrahiert, wie z.B. Geschlecht, Alter, Beginn und Dauer der Epilepsieerkrankung, Anfallssemiologie, neurochirurgische Vorgeschichte, sowie die Medikation vor Aufnahme und zum Zeitpunkt der Intervention.

2.3.2 Durchführung der tDCS

Vor Durchführung der tDCS wurden die Patienten von einem der Studienärzte ausführlich über die Hintergründe, Risiken und Ziele der geplanten Intervention informiert.

Im Rahmen unserer Studie wurden die Patienten in kathodalem Stimulationsmodus transkraniell mit Gleichstrom stimuliert. Für die Stimulation wurde der Eldith® DC-Stimulator der Firma NeuroConn GmbH Illmenau, ein programmierbarer Gleichstrom-Stimulator mit Mehrfachüberwachung von Stromstärke und Elektrodenimpedanz, verwendet.

Um die Stimulationselektroden auf der Kopfoberfläche platzieren zu können wurden zwei der Goldelektroden aus dem 10-10 System mithilfe von Aceton entfernt. Die gummierten tDC-Stimulationselektroden hatten eine Größe von 5 cm x 7 cm (35 cm²) und wurden in 40 ml 0,9% NaCl getränkten Schwämmchen auf der Kopfhaut angebracht und mit Gummibändern fixiert (s. **Abbildung 1**). Dabei wurde die Kathode direkt über dem Hirnareal mit der meisten epileptischen Aktivität, das heißt mit der höchsten ETP-/AM-Frequenz, angebracht. Die Anode wurde über einem epileptisch inaktiven Gebiet im Bereich des DLPFC, entsprechend der Elektrodenposition F3 bzw. F4, platziert. Um einen maximalen Hautkontakt der Elektroden sicherzustellen, wurden darunterliegende Elektrodenkabel und Haare soweit möglich beiseitegeschoben.

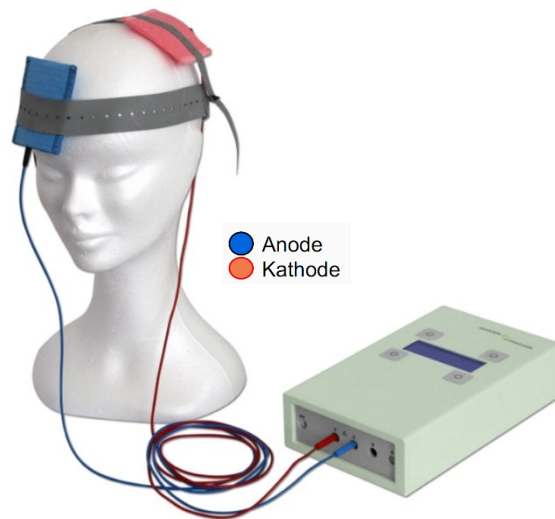


Abbildung 1: NeuroConn DC-Stimulator© mit exemplarischer tDC-Elektrodenpositionierung (https://www.neurocaregroup.com/dc-stimulator_de.html)

Vor Stimulationsbeginn führte der DC-Stimulator eine Impedanzprüfung durch. Dazu wurde für wenige Millisekunden ein Gleichstrom von $\pm 120 \mu\text{A}$ appliziert und die Intervention nur bei gemessenen Impedanzen $< 55 \text{ k}\Omega$ gestartet.

Für die kathodale Stimulation wurden 2 mA nach dem 9-20-9 Protokoll appliziert, das bedeutet 9 min Stimulation gefolgt von 20 min Pause und erneut 9 min Stimulation plus zusätzlich jeweils 15 s fade-in und fade-out. Die Stromdichte betrug demnach $2 \text{ mA} / 35 \text{ cm}^2 = 0,057 \text{ mA/cm}^2$.

Die Patienten wurden gebeten während der Stimulation im Patientenbett eine entspannte Körperposition mit leicht erhöhtem Oberkörper einzunehmen. Tätigkeiten mit kognitiver oder motorischer Anstrengung sollten für die Dauer der Stimulation unterlassen werden. Fernsehen, Musikhören oder Unterhaltung waren hingegen gestattet. Berichtete der Patient über unangenehme Empfindungen während der Stimulation, wurde versucht diese durch leichte Veränderung der Elektrodenposition und Verminderung der Kontaktflächen mit den Goldelektroden zu lindern.

Nach Beendigung der Intervention mit einer Gesamtdauer von 38 min wurden die Stimulationselektroden abgenommen und die zuvor entfernten Monitoring-Elektroden wieder mittels Collodium auf der Kopfhaut fixiert und mit Kontaktgel gefüllt, um die kontinuierliche EEG-Aufzeichnung mit vollem Elektrodensatz fortzuführen.

Um den potentiellen Einfluss der zirkadianen Rhythmik auf den Stimulationseffekt zu minimieren, wurden die Stimulationen immer nachmittags, zwischen 13.30 Uhr und 15.30 Uhr durchgeführt. Ferner wurde die Stimulation am Ende des Aufenthaltes im Epilepsie-Monitoring durchgeführt, um die klinische Datenerhebung nicht zu beeinflussen und eine gleichbleibende Medikation vor und nach der tDC-Stimulation zu gewährleisten. Hintergrund ist, dass die antiepileptische Medikation in der Regel zu Beginn der EEG-Video-Untersuchung abdosiert bzw. ganz abgesetzt wird, um die Auftretenswahrscheinlichkeit für Anfälle passager zu erhöhen, bevor die Medikation am Ende des Aufenthaltes vor Entlassung in das häusliche Umfeld erneut aufdosiert wird. Die Stimulation fand somit immer mehrere Tage nach dem Abdosieren, sowie vor dem erneuten Aufdosieren statt, um den Einfluss einer medikamentösen Veränderung auf die ETP-Häufigkeit zu minimieren. War aus klinischer Sicht die Gabe von Notfallmedikation (1-2 mg Lorazepam, 1-1,5 g Levetiracetam) innerhalb der 24 Stunden vor oder nach der Stimulation notwendig, wurde dies detailliert dokumentiert, um in der Bewertung der Ergebnisse bestmöglich berücksichtigt zu werden.

2.3.3 Fragebögen

Im Anschluss an die tDC-Stimulation füllten die Patienten einmalig einen etablierten Fragebogen zur Erfassung der Nebenwirkungen aus, den sog. Comfort Rating Questionnaire (CRQ; s. Anhang 6.1) (Palm *et al.*, 2013). Im CRQ konnten eventuell aufgetretene Schmerzen, Kribbeln, Brennen, Müdigkeit, Nervosität, Konzentrationsstörungen, Sehstörungen und Kopfschmerzen, sowie das allgemeine Empfinden unter Stimulation angegeben werden. Ferner konnten diese auf numerischen Analogskalen (NAS) von 1 (gar nicht) bis 10 (extrem) für das Auftreten sowohl während als auch nach der Stimulation graduiert werden. Zusätzlich wurde nach der Wahrnehmung von Lichtblitzen sowie einer Einschätzung, ob eine Verum- oder Plazebostimulation durchgeführt wurde, gefragt. Bei einmaliger Stimulation und unmittelbarer Befragung entfiel in unserer Studie die Frage nach Schlafstörungen nach der Stimulation.

Zur Bestimmung der Händigkeit wurde ein deutschsprachiger Fragebogen in Anlehnung an den Edinburgh-Händigkeitsfragebogen verwendet (Oldfield, 1971)(s. **Anhang 6.2**). Dieser besteht aus Fragen zur präferierten Hand bei der Durchführung

von 15 verschiedenen Alltagstätigkeiten. Jede Tätigkeit, für die die rechte Hand als Präferierte angegeben wurde, ergab +6,67 Punkte, bei Wahl der linken Hand gab es jeweils -6,67 Punkte und bei gleichwertigem Einsatz beider Hände 0 Punkte. Die jeweiligen Punkte aus den 15 Fragen wurden summiert und das Endergebnis, ein Wert zwischen -100 und +100, als Lateralitätsindex notiert.

Ein Lateralitätsindex zwischen +48 und +100 wurde als Rechtshändigkeit, zwischen -28 und +48 als Beidhändigkeit und zwischen -100 und -28 als Linkshändigkeit bewertet (<http://www.brainmapping.org/shared/Edinburgh.php>).

2.4 Datenanalyse

2.4.1 EEG-Auswertung

Um den dynamischen Effekt der tDCS bei Patienten mit fokalen Epilepsien analysieren zu können, wurde die ETP-Häufigkeit in den 24 Stunden vor und 24 Stunden nach Stimulation erfasst. Dazu wurden 10-minütige, möglichst artefaktfreie Abschnitte pro Stunde ausgewertet, insgesamt also 480 min pro Patient. In Fällen, in denen wegen starker Artefaktüberlagerung keine verwertbaren Abschnitte identifiziert werden konnten, wurde die korrespondierende Stunde vor bzw. nach tDCS ebenfalls ausgeschlossen, sodass der Analyse eine vergleichbare EEG-Dauer vor und nach tDCS zugrunde lag. Die Auswertung wurde manuell auf Windows Workstations mit Hilfe der EEG-Software XLTEK (Timebase 30 mm/sec, Tieffrequenzfilter (LFF) 1 Hz, Hochfrequenzfilter (HFF) 70 Hz, kein Notch-Filter) durchgeführt. Dabei wurden verschiedene ETP-Formen wie Spikes, Spike-Wave-Komplexe (SWK), Polyspike-Wave-Komplexe (PSW) und Polyspikes unterschieden und deren Frequenz, d.h. Auftretenshäufigkeit pro analysierter 10 min Epoche, dokumentiert.

2.4.2 Statistische Methoden

Um den Interventionseffekt zu beurteilen, wurde für jeden Patienten die Spikefrequenz zur gleichen Tageszeit vor und nach Stimulation direkt miteinander verglichen und die relative Veränderung in Prozent bestimmt. Mithilfe dieser Angaben wurden außerdem der Zeitpunkt des maximalen Effektes der Intervention, sowie die dynamische

Entwicklung der Spikefrequenz evaluiert. Für die Analyse der Wirksamkeit der Intervention in Abhängigkeit von Faktoren wie Epilepsiesyndrom, Alter, Krankheitsdauer und Ätiologie, wurde das Ausmaß der prozentualen Spikeveränderungen von vor zu nach Stimulation zwischen den Patientengruppen verglichen.

Die Datenanalyse wurde mit Unterstützung durch PD Dr. Lauseker (IBE München) durchgeführt; es wurden Excel® 2016 von Microsoft® Office, IBM SPSS Statistics Version 26 sowie R verwendet. Für quantitative Parameter wurden Mittelwerte und Standardabweichungen kalkuliert. Die Daten wurden mittels Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung getestet. Die statistische Gruppenanalyse der Spikefrequenz wurde mittels zweiseitigem t-Test für normalverteilte und mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für nicht-normalverteilte Daten durchgeführt. Auf kategoriale Variablen wurde der exakte Fisher-Test angewendet. Ein p-Wert < 0,05 (95% Konfidenzintervall) galt als statistisch signifikant. Die Interrater-Reliabilität wurde mittels Bland-Altman-Diagramm abgebildet, zur Angabe von Korrelationen wurde für nicht-parametrische Daten der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman verwendet.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum vom 21.06.2018 bis 24.01.2019 wurden insgesamt 101 Patienten im Epilepsie-Monitoring untersucht. Hiervon wurden 55 Patienten nicht für die Studie in Betracht gezogen, da eine generalisierte Epilepsie vorlag ($n=7$), die epileptogene Zone nicht ausreichend sicher lokalisierbar war ($n=35$), eine invasive EEG-Ableitung durchgeführt wurde ($n=12$) oder ein Tiefenhirnstimulationssystem implantiert wurde ($n=1$). Von den verbleibenden 46 Patienten mit pharmakoresistenter fokaler Epilepsie wurden 20 Patienten wegen zu geringer interiktaler epileptischer Aktivität (< 5 ETPs oder AM/Std) von der Studie ausgeschlossen. Bei 8 Patienten konnte die tDCS aufgrund von Sprachbarriere, fehlender EEG-Aufzeichnung oder mangelnder Compliance nicht durchgeführt werden. Zwei Patienten lehnten die Teilnahme an der Interventionsstudie ab. Die tDCS konnte an 16 Patienten durchgeführt werden, die im Folgenden als V1 bis V16 bezeichnet werden. V10 wurde wegen zu geringer ETP-Frequenz im relevanten 48-stündigen EEG nachträglich von der Auswertung ausgeschlossen. Die Patientenselektion ist in **Abbildung 2** graphisch zusammengefasst.

Die eingeschlossenen 15 Patienten waren überwiegend weiblichen Geschlechts (12 weiblich, 3 männlich) und hatten zum Zeitpunkt der Stimulation ein mittleres Alter von $31,7 \pm 9,9$ Jahren [20 - 55 Jahre]. Die Krankheitsdauer lag zwischen 1 und 26 Jahren ($13,73 \pm 10,22$ Jahre). Zwei Drittel der Patienten (10/15; 66,6%) litten an einer Temporallappenepilepsie und ein Drittel (5/15; 33,3%) an einer Frontallappenepilepsie. Das Hirnareal mit der stärksten epileptischen Aktivität lag bei 8/15 Patienten (53,3%) linkshemisphärisch und bei 7/15 Patienten (46,6%) rechtshemisphärisch. Dementsprechend wurde die kathodale Elektrode für die tDCS bei 8 Patienten linksseitig und bei 7 Patienten rechtsseitig platziert. Bei 40,0% der Patienten (6/15) bestand eine strukturelle Ätiologie bei hypothalamischem Hamartom, Kavernom, Angiom, fokal kortikaler Dysplasie, Hippokampusklerose, zerebraler Gliose oder Parenchymdefekt. Bei 9 Patienten konnte die Ätiologie der Epilepsie bisher nicht abschließend geklärt werden.

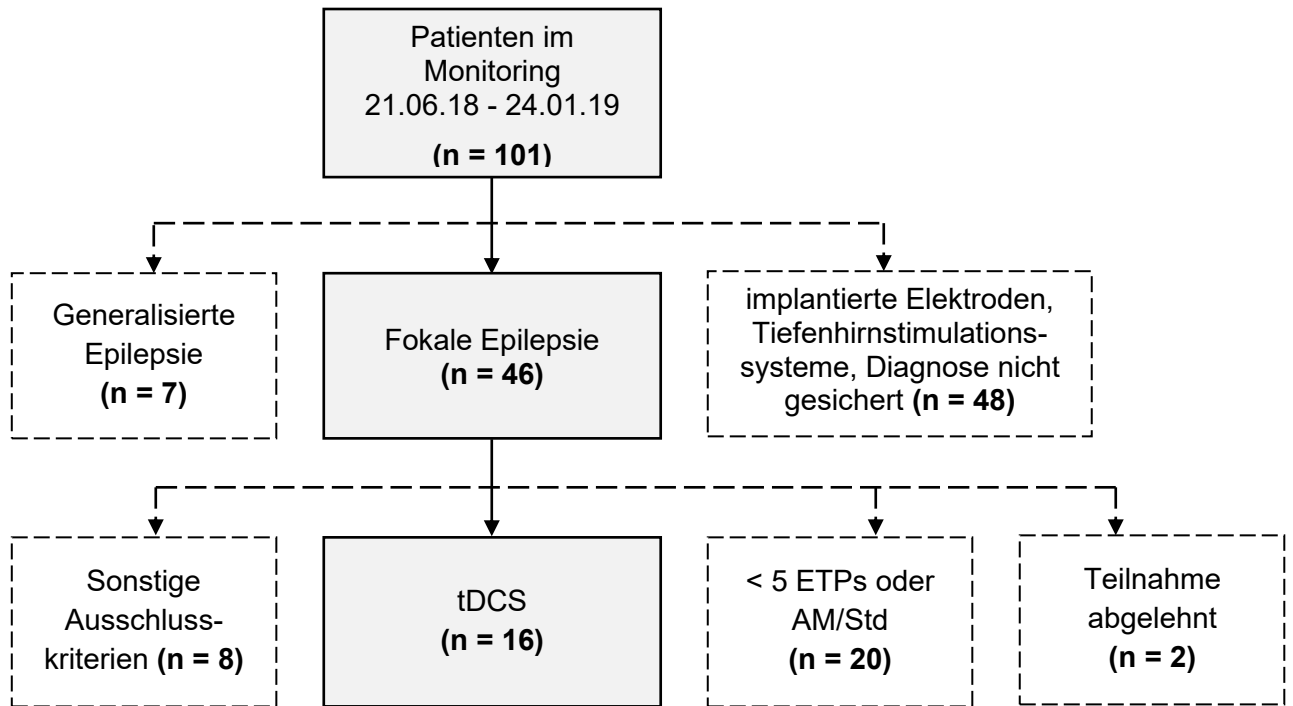


Abbildung 2: Flowchart zur Patientenselektion

Ergebnisse

ID	Geschlecht	Händigkeit	Alter	Syndrom	Krankheits-Dauer	Ätiologie	Neurochirurgische Vorgeschichte	ASM (letzte 48 Std vor Stimulation)	Notfall-medikation (Latenz zur tDCS)	Kathode: Anode
V1	W	li	28	FLE links	26 J.	FCD I li, Parenchymläsion, Gliose bei Z.n. Teilresektion	Resektion li frontal 1993, Nachresektion li hochparietal/postzentral, Narbenresektion frontomesial 1998	LEV 2g/d LCM 400mg/d	-	C3:F4
V2	W	re	35	TLE links	22 J.	Unbekannt	-	-	-	T7:F4
V3	W	re	40	FLE rechts	22 J.	Unbekannt	Z.n. Hamartomexzision 2007	-	-	F4:F3
V4	W	li	49	TLE rechts	2 J.	Kavernom	-	-	LZP 2mg (-90 min)	FT8:F3
V5	W	bds	28	TLE links	17 J.	multiple kavernöse Angiome	Z.n. Kavernomresektion li temporal 2001	LTG 200mg/d	LZP 2mg (-24Std, -16 Std.) LEV 1g i.v. (-23 Std.)	T7:F4
V6	W	re	55	TLE rechts	3 J.	Unbekannt	-	-	-	FT10:F3
V7	M	li	28	TLE links	25 J.	Hippokampus-sklerose Typ 1	-	LTG 200mg/d	LZP 2mg (-23 Std.)	FT7:F4
V8	W	re	26	TLE links, JME	6 J.	Unbekannt	-	Amitriptylin 75mg/d Zopiclon 30mg/d Methylprednisolon i.v. 1g 1x/Tag	-	FT9:F4
V9	M	re	26	FLE bds	24 J.	Unbekannt	-	LTG 200mg/d LCM 200mg/d LEV 2g/d	-	F4:F3
V11	W	re	20	TLE bds	1 J.	Unbekannt	-	Tolperisonhydrochlorid 100 mg/d	LZP 2mg (+ 2 Std.)	FT9:F4
V12	W	re	25	FLE links	9 J.	Unbekannt	-	LTG 100 mg/d	LZP 2mg (-19 Std, -14 Std, -6,5 Std; +8,5 Std, +15 Std, +18 Std.) LEV 1,5g i.v. (-19 Std.)	FZ:F4
V13	W	re	22	TLE bds	3 J.	Unbekannt	-	-	LZP 2mg (-24 Std.)	FT8:F3
V14	W	re	25	TLE links	1 J.	Hippokampus-sklerose links	-	-	-	FT7:F4
V15	W	re	35	TLE rechts	21 J.	Unbekannt	-	-	-	FT10:F3
V16	M	re	34	FLE rechts	24 J.	Kortikale Läsion rechts frontal	Z.n. Tiefenhirn-elektroden 02/2017	LEV 2250mg/d Clobazam 30mg/d OXC 1800mg/d VPA 1500mg/d	LZP 2mg (-18 Std.)	F4:F3

Tabelle 1: Patientencharakteristika

(ASM = antiepileptische Medikation, engl. antiseizure medication; FCD = fokale kortikale Dysplasie, engl. focal cortical dysplasia; FLE = Frontallappenepilepsie; JME = Juvenile myoklonische Epilepsie; LCM = Lacosamid; LEV = Levetiracetam; li = links; LTG = Lamotrigin; LZP = Lorazepam; M = männlich; OXC = Oxcarbazepin; re = rechts; TLE = Temporallappenepilepsie; VPA = Valproat; W = weiblich; Zeitpunkt der Einnahme der Notfallmedikation -x Std. = x Std. vor tDCS, +x Std. = x Std. nach tDCS)

3.2 Wirksamkeit der tDCS

3.2.1 Einfluss der tDCS auf die Spikefrequenz

Die einmalige tDCS Intervention nach dem 9-20-9 Protokoll führte zu einer signifikanten Reduktion der ETP-Gesamtzahl ($p < 0,0001$), wobei exemplarisch pro Stunde 10-minütige Epochen, sprich kumulativ 240 min vor und nach tDCS, analysiert wurden. Insgesamt wurden 15325 ETP vor Stimulation aufgezeichnet. Nach Stimulation wurden insgesamt 9632 ETP beobachtet. Das entspricht einer Reduktion der ETP-Gesamtsumme um $-37,1\%$ ($p < 0,001$). Die durchschnittliche ETP-Anzahl pro Patient lag bei $1006,1 \pm 39,8$ ETP [120-3210 ETP/Patient] vor und bei $632,3 \pm 538,3$ ETP [90-1777 ETP/Patient] nach Stimulation. Die durchschnittliche individuelle ETP-Reduktion betrug $-30,4\% \pm 21,1\%$ ($p = 0,001$, s. **Abbildung 3**). Die ausgeprägteste Spikereduktion zeigte sich bei Proband V7 mit insgesamt $-67,6\%$ ETPs nach der tDC-Stimulation. Die Stimulation führte bei 14/15 (93,3%) Patienten zu einer Abnahme der interiktalen Aktivität, lediglich bei V13 kam es zu einem Anstieg der ETP-Gesamtanzahl um 20,0%. Eine signifikante ETP-Reduktion wurde bei 8/15 (53,3%) Patienten beobachtet. Diese sind in **Abbildung 3** mit einem Stern markiert.

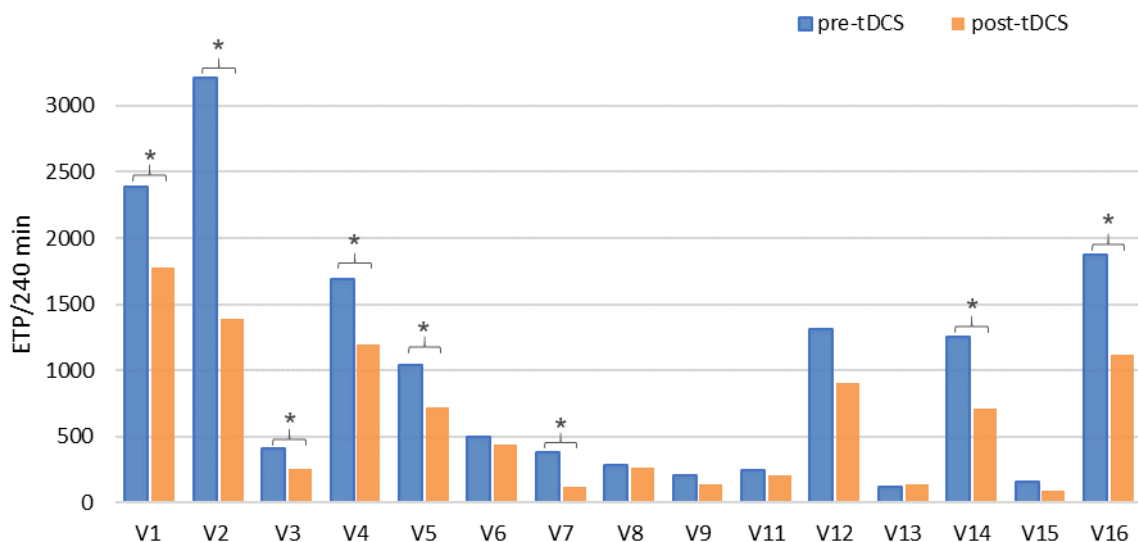


Abbildung 3: Effekt der tDCS auf die individuelle Spikefrequenz: Vergleich der individuellen Anzahl an epilepsietypischen Potentialen (ETP) aus kumulativ 240 min vor (blau) und nach (orange) tDC-Stimulation, signifikante Veränderungen ($p < 0,05$) sind mit (*) gekennzeichnet.

Ergebnisse

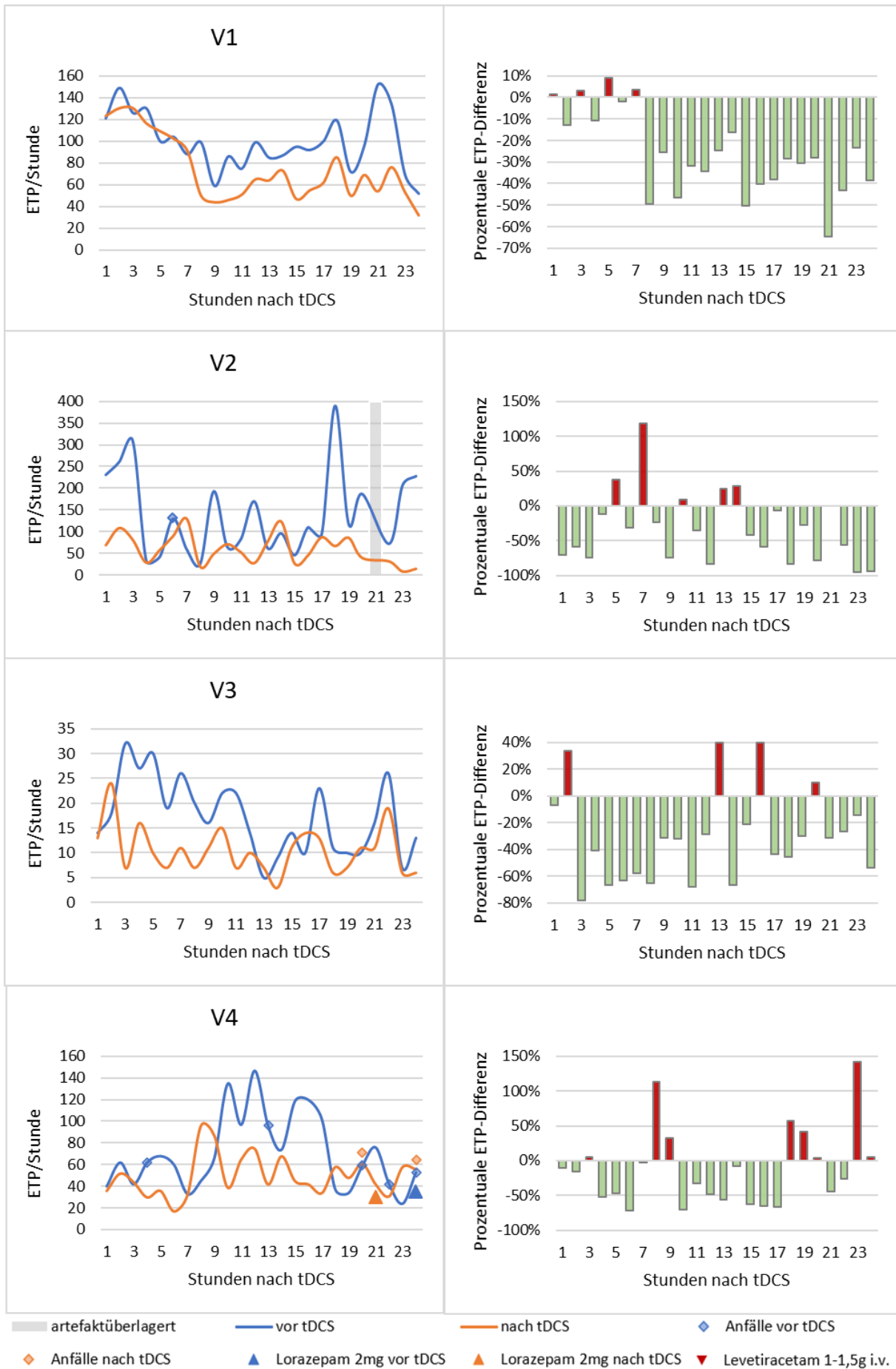
Der Vergleich der ETP-Frequenz zur gleichen Uhrzeit vor und nach Stimulation erbrachte einen maximalen Effekt von -64,5% bis -100%. Die stärkste ETP-Reduktion wurde dabei zwischen der 3. und 21. Stunde (Mittelwert 11,3.±7,6. Stunde) nach Stimulation beobachtet (s. **Tabelle 2**), wobei der ETP-reduzierende Effekt in 13/15 (86,7%) Probanden bis zur 24. Stunde nach Stimulation anhielt. Bei den meisten (10/14, 71,4%) Probanden kam es zu mindestens einem Zeitpunkt während der ersten drei Stunden nach Stimulation zu einem vorübergehenden Anstieg der ETP-Frequenz.

ID	Maximale ETP-Reduktion/Stunde	Zeitpunkt maximaler Reduktion (Stunde nach Intervention)	Summe ETP/24 Std. vor tDCS	Summe ETP/24 Std. nach tDCS	Prozentuale Änderung Gesamt-ETP	p-Wert
V1	-64,5%	21	2389	1777	-25,6%	<0,0001 ^b
V2	-95,7%	23	3210	1394	-56,6%	0,002 ^a
V3	-78,1%	3	414	252	-39,1%	0,000 ^b
V4	-71,7%	6	1693	1194	-29,5%	0,015 ^a
V5	-73,4%	12	1045	723	-30,8%	0,002 ^b
V6	-83,3%	12	499	444	-11,0%	0,841 ^b
V7	-90,9%	7	386	125	-67,6%	0,0002 ^b
V8	-95,5%	18	288	264	-8,3%	0,605 ^b
V9	-90,9%	6	205	140	-31,7%	0,068 ^b
V11	-75,0%	9	248	208	-16,1%	0,519 ^b
V12	-90,9%	18	1308	903	-31,0%	0,069 ^a
V13	-100,0%	24	120	144	20,0%	0,537 ^b
V14	-97,4%	5	1250	710	-43,2%	0,001 ^b
V15	-100,0%	3	164	90	-45,1%	0,108 ^b
V16	-94,3%	3	1873	1117	-40,4%	0,018 ^b

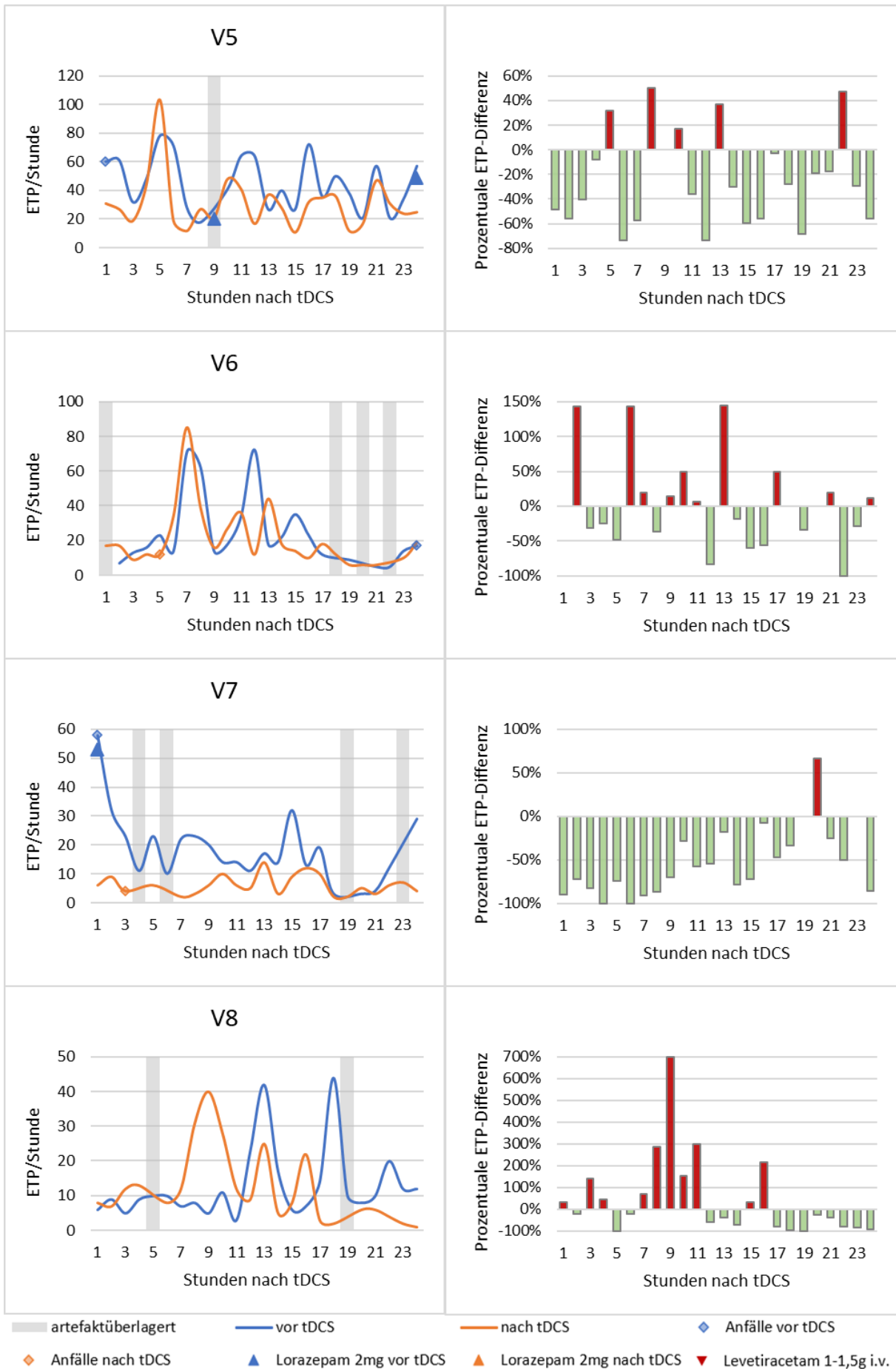
Tabelle 2: Darstellung von Zeitpunkt und Ausmaß der maximalen ETP-Reduktion pro Stunde, sowie der Summe epilepsietypischer Potentiale (ETP) aus jeweils kumulativ 240 Minuten EEG-Auswertung vor und nach Stimulation und deren prozentuale Veränderung in Folge der tDC-Stimulation. Zur Berechnung des p-Werts wurden der t-Test (a) oder der Wilcoxon-Test (b) für verbundene Stichproben angewendet.

Die nachfolgende Abbildung (**Abbildung 4**) zeigt für die einzelnen Probanden die prozentuale ETP-Änderung über die 24 Stunden nach tDC-Stimulation im Vergleich zur korrespondierenden Uhrzeit vor Stimulation. Zudem gibt die Abbildung einen Überblick über das Auftreten von epileptischen Anfällen im beobachteten Intervall und die Einnahme von antikonvulsiver Medikation postiktal (Lorazepam 2 mg oder Levetiracetam 1-1,5 g). Die Stunden der EEG-Akquisition, die aufgrund von Artefaktüberlagerung nicht in die Auswertung miteinbezogen werden konnten, sind grau hinterlegt.

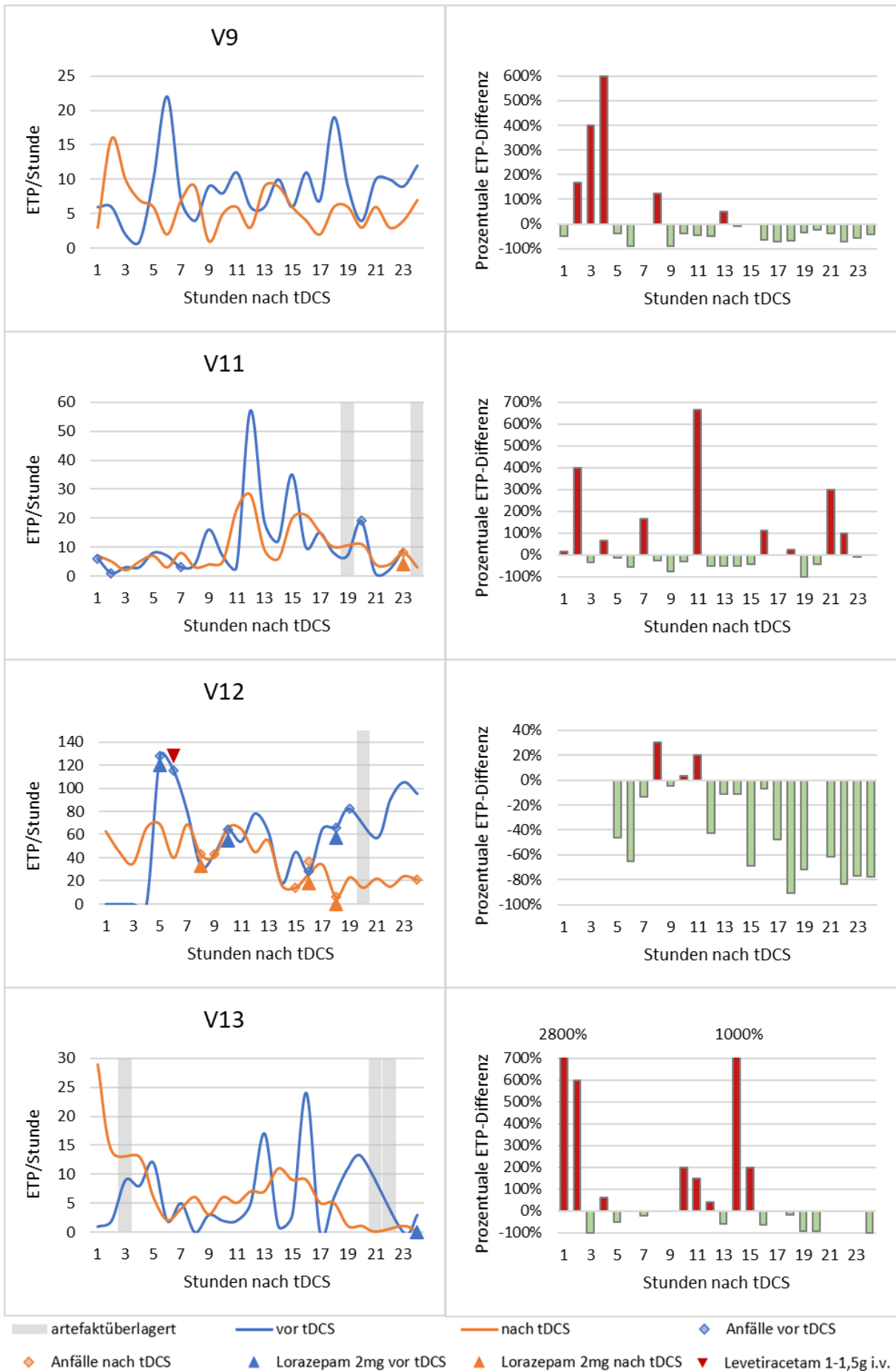
Ergebnisse



Ergebnisse



Ergebnisse



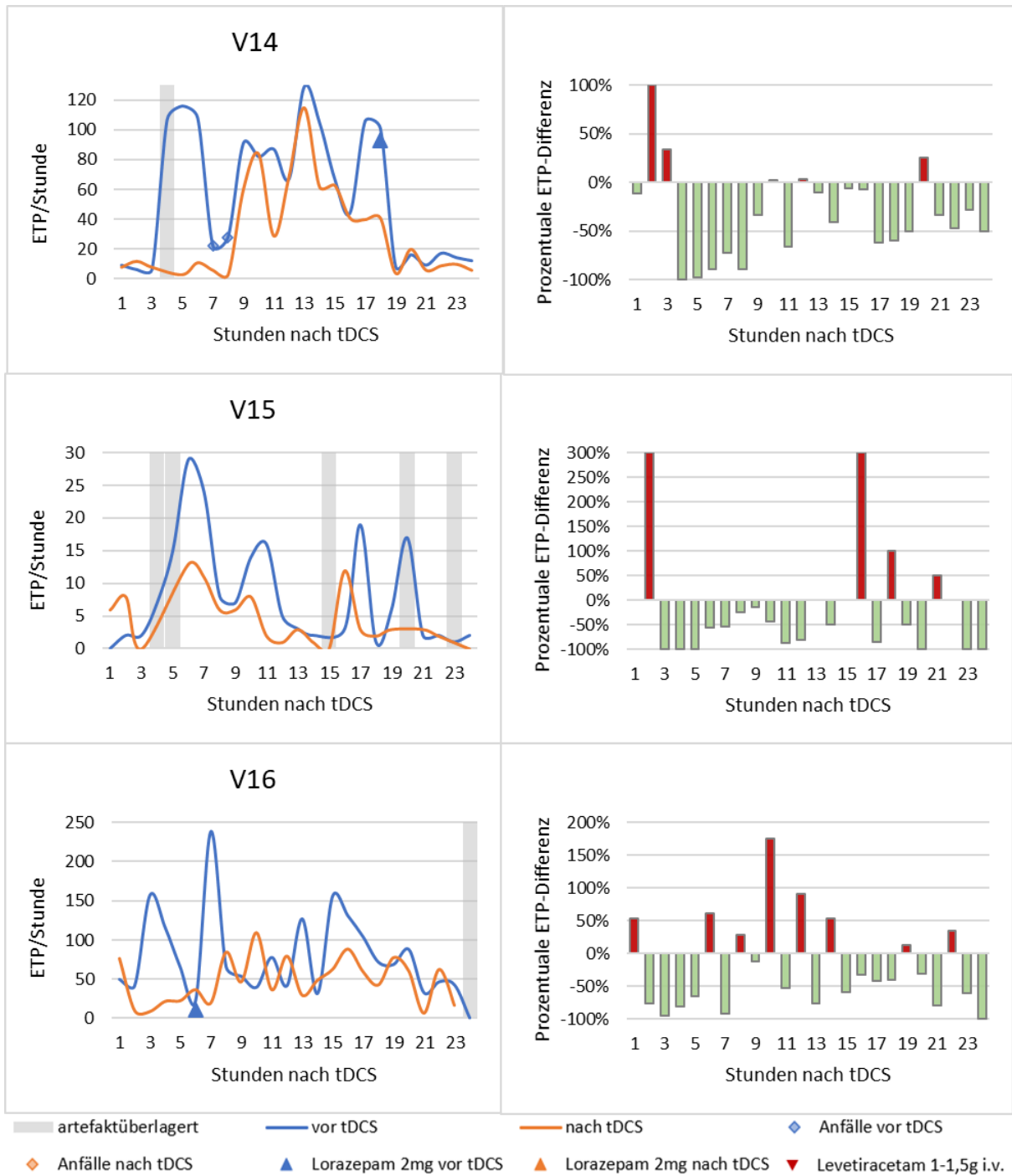


Abbildung 4: Graphische Darstellung der individuellen Anzahl an epilepsietypischen Potentialen (ETP) in 10-minütigen Abschnitten pro Stunde vor (blau) und nach (orange) tDC-Stimulation (links), sowie der prozentualen ETP-Änderung über die 24 Stunden nach tDC-Stimulation im Vergleich zur korrespondierenden Uhrzeit vor Stimulation (rechts).

Bereinigt man die Daten für den Effekt der Uhrzeit, so zeigt sich rechnerisch eine zunehmende ETP-Reduktion im Verlauf nach tDCS-Stimulation. Dies ist in **Abbildung 5** graphisch wiedergegeben.

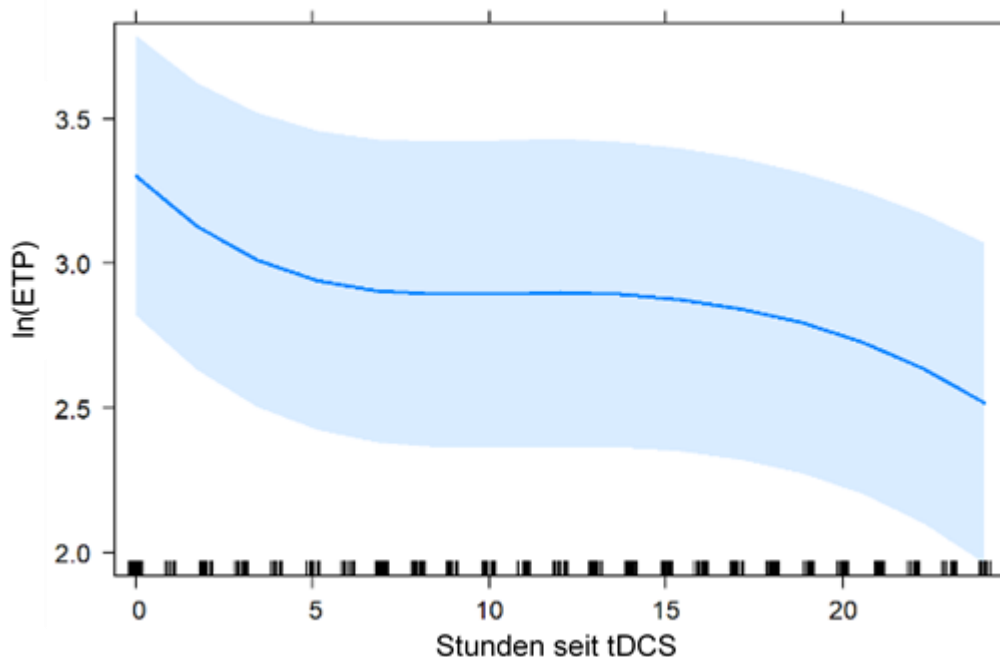


Abbildung 5: Statistische Entwicklung der zu erwartenden ETP-Frequenz über die Zeit nach Stimulation. Hierbei stellt die blaue Linie den Spline des statistischen Modells dar. Die y-Achse gibt den Logarithmus der erwarteten ETP-Werte nach Bereinigung für den Effekt der Uhrzeit wieder. Die Graphik ist exemplarisch wie folgt zu lesen: Zum Zeitpunkt 0 sind $\exp(3,3) = 27$ ETPs zu erwarten, wohingegen 12 Stunden nach Stimulation $\exp(2,9)=18$ ETPs und 24 Stunden nach Stimulation $\exp(2,5)=12$ ETPs zu erwarten wären.

In einem vereinfachten gemischt negativ-binomialen Modell, in dem die Zeit seit Stimulation nicht berücksichtigt wird und nur die Variablen Stimulation ja/nein und die Uhrzeit als feste Effekte miteinbezogen werden, stellt sich die zu erwartende ETP-Frequenz (ETP-Anzahl/10 min) wie in **Abbildung 6** visualisiert, dar. Dabei errechnet sich ein signifikanter ($p < 0,01$) ETP-reduzierender Effekt der tDCS-Stimulation von 1,52 [1,38-1,68], d.h. die ETP-Frequenz lag vor Stimulation im Mittel um das 1,52-fache höher.

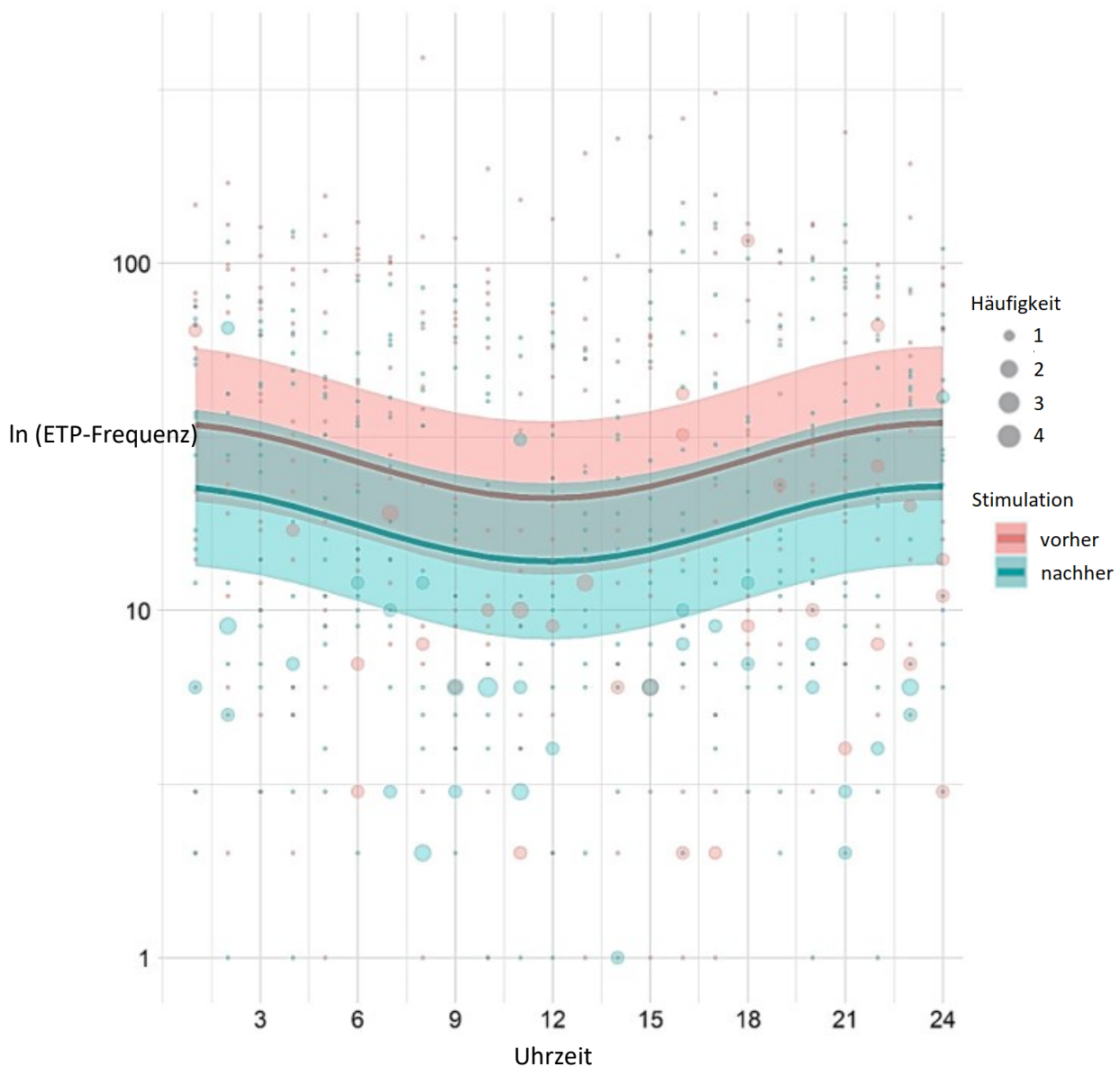


Abbildung 6: Vergleich der Logarithmen der zu erwartenden und realen ETP-Frequenz vor (rot) und nach (türkis) der tDC-Stimulation. Die real beobachteten ETP-Werte sind als Punkte gegenüber der Uhrzeit dargestellt, wobei die Punktgröße die Beobachtungshäufigkeit wiedergibt. Die beiden Linien repräsentieren die mittleren errechneten ETP-Werte mit zugehörigem Konfidenzintervall (schraffierte Flächen). Die errechneten Werte basieren auf einem vereinfachten gemischten negativ-binomialen Modell, in dem die Zeit seit Stimulation als Effekt außer Acht gelassen wurde.

3.2.2 Einfluss der tDCS auf die Anfallshäufigkeit

Die tDCS führte zu einer signifikanten Reduktion der Anfallshäufigkeit um 47,6% von durchschnittlich $1,4 \pm 1,99$ Anfällen im 24-stündigen Zeitraum vor Stimulation auf durchschnittlich $0,73 \pm 1,58$ Anfälle in den 24 Stunden nach Stimulation ($p=0,041$, s. **Tabelle 3** und **Abbildung 7**). Bei keinem der Patienten kam es zu einem Anstieg der Anfallsfrequenz oder zum Auftreten neuer Anfallsformen nach Stimulation verglichen mit dem beobachteten Zeitraum vor Stimulation.

	Anfälle/24 Std. vor tDCS	Anfälle/24 Std. nach tDCS
V1	0	0
V2	1	0
V3	0	0
V4	5	2
V5	1	0
V6	1	1
V7	1	1
V8	0	0
V9	0	0
V11	4	1
V12	6	6
V13	0	0
V14	2	0
V15	0	0
V16	0	0
GESAMT:	21	11

Tabelle 3: Anzahl epileptischer Anfälle in 24 Std. vor und 24 Std. nach Stimulation. Insgesamt war die Summe epileptischer Anfälle in den 24 Std. nach tDCS im Vergleich zu den 24 Std. vor tDCS signifikant um 47,6% reduziert ($p=0,041$).

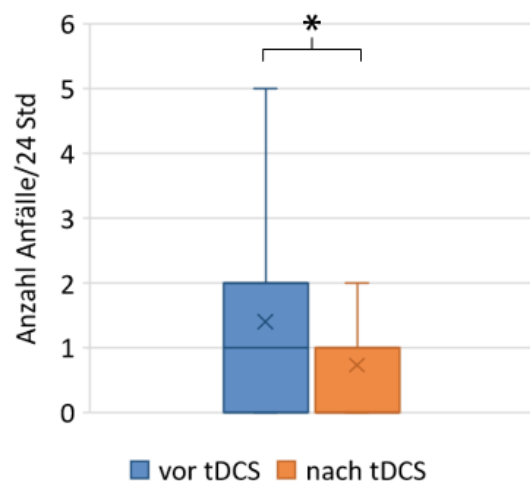


Abbildung 7: Vergleich der individuellen Anzahl epileptischer Anfälle pro 24 Std. vor und nach tDCS, signifikante Veränderungen ($p<0,05$) sind mit (*) gekennzeichnet.

3.2.3 Effekt der tDCS in Abhängigkeit von Patientencharakteristika

Eine signifikante ETP-Reduktion konnte sowohl bei männlichen (2/8, 25,0%) als auch bei weiblichen (6/8, 75,0%), bei jüngeren (< 32 Jahre; 4/8, 50,0%) und älteren Patienten (> 32 Jahre; 4/8, 50,0%) sowie bei Patienten mit TLE (5/8, 62,5%) und FLE

(3/8, 37,5%) und mit kürzerer (< 14 Jahre; 2/8, 25,0%) und längerer (> 14 Jahre; 6/8, 75,0%) Krankheitsdauer beobachten werden, ohne dass diese Parameter signifikanten Einfluss auf die ETP-Reduktion nach tDCS nahmen (s. **Tabelle 4**). Bei den Patienten mit signifikanter ETP-Reduktion bestand bei 75,0% (6/8) eine strukturelle Ätiologie, wohingegen bei allen Patienten ohne signifikante ETP-Reduktion (7/7) die Ätiologie der Epilepsie bisher nicht abschließend geklärt und die Lokalisation der epileptogenen Zone nicht zweifelsfrei bestimmt werden konnte. Dabei konnte mittels exaktem Fisher-Test ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Ätiologie und Wirksamkeit der tDCS nachgewiesen werden ($p=0,007$; s. **Tabelle 4**).

		Signifikante ETP-Reduktion		p-Wert
		ja	nein	
Ätiologie	Unbekannt	2	7	0,007*
	strukturelle Läsion	6	0	
Geschlecht	Weiblich	6	6	1,000
	Männlich	2	1	
Syndrom	FLE	3	2	1,000
	TLE	5	5	
Alter	< 32 Jahre	4	5	0,608
	> 32 Jahre	4	2	
Krankheitsdauer	< 14 Jahre	2	5	0,132
	> 14 Jahre	6	2	

Tabelle 4: Kreuztabelle zur Häufigkeitsverteilung der Patientencharakteristika bezogen auf die ETP-Reduktion durch tDC-Stimulation. Zur Berechnung des p-Werts wurde der exakte Test nach Fisher verwendet, signifikante Ergebnisse ($p<0,05$) sind mit (*) gekennzeichnet.

3.3 Verträglichkeit der Methode

Im CRQ gaben die Patienten auf einer visuellen Analogskala (NAS) von 1 (gar nicht) bis 10 (extrem) hauptsächlich passagere Nebenwirkungen an. Als häufigste Nebenwirkung während der Stimulation gaben 86,7% (13/15) der Patienten Kribbeln unter den Elektroden mit einer durchschnittlichen Stärke von $4,14\pm 1,83$ an, die maximale angegebene Stärke lag bei 7 (s. **Abbildung 8**). Des Weiteren verspürten 11 Patienten (73,3%) ein Brennen an der Kopfhaut (NAS $3,73\pm 2,66$), 40,0 % (6/15) empfanden während der Stimulation ein Schmerzgefühl mit einer mittleren Intensität

Ergebnisse

von $2,43 \pm 2,17$ auf der numerischen Analogskala. Einzelne Patienten berichteten über leichte Müdigkeit ($n=4$; 27,0%; NAS $1,73 \pm 1,39$), über Nervosität ($n=3$; 20,0%; NAS $1,20 \pm 0,41$) und Konzentrationsstörung ($n=3$; 20,0%; NAS $1,33 \pm 0,82$). Sehstörungen wurden von keinem der Patienten angegeben. Ein Patient gab einen leichten Kopfschmerz an (NAS 2), wobei zu beachten ist, dass dieser Kopfschmerz auch schon vor Stimulation bestand. Lichtblitze während der Stimulation traten bei keinem der Patienten auf.

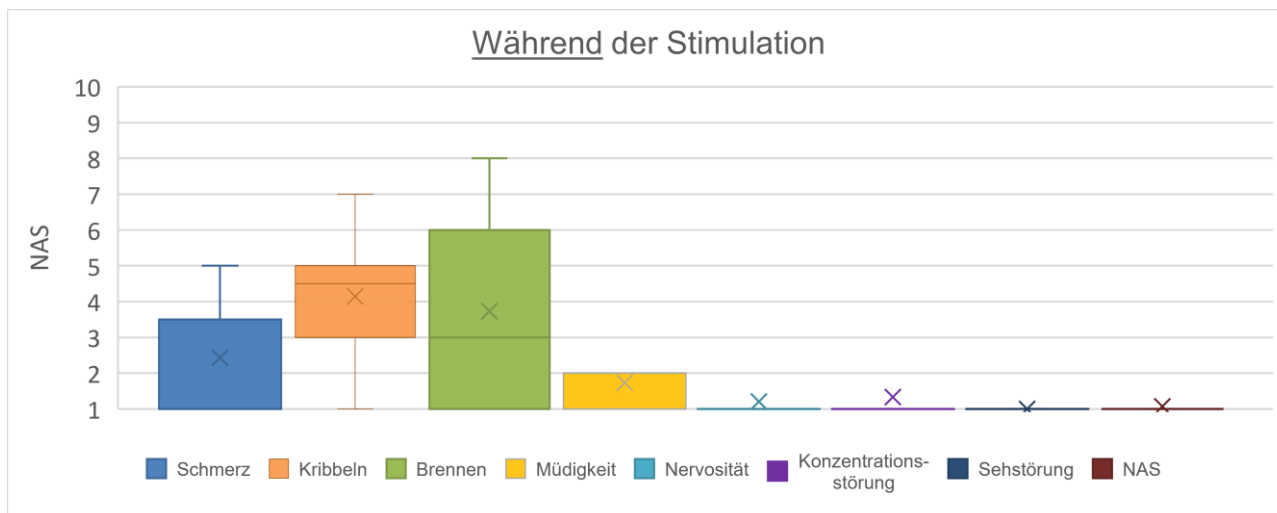


Abbildung 8: Graphische Darstellung der Angaben auf der numerischen Analogskala (NAS) im Comfort Rating Questionnaire (CRQ) zu Nebenwirkungen während der Stimulation

Nach Stimulation persistierte bei 40,0% (6/15) ein leichtes Kribbeln (s. **Abbildung 9**). Im Vergleich zum Wert während Stimulation (NAS $4,14 \pm 1,83$) war dieses nach Stimulation mit einer durchschnittlichen Intensität von $1,86 \pm 1,23$ deutlich leichter ausgeprägt ($p=0,002$). Ein leichtes Brennen auf der Kopfhaut (NAS $1,47 \pm 1,3$) wurde von 3/15 Patienten auch nach Abnehmen der Elektroden noch wahrgenommen, jeweils ein Patient (1/15, 6,7%) gab in leichter Ausprägung Nervosität (NAS 2), Konzentrationsstörungen (NAS 3) und unspezifische Sehstörungen (NAS 3) an. Zudem berichtete zusätzlich zum Patienten mit bereits bestehendem Kopfschmerz ein Patient über neu aufgetretene geringgradige Kopfschmerzen (NAS 2).

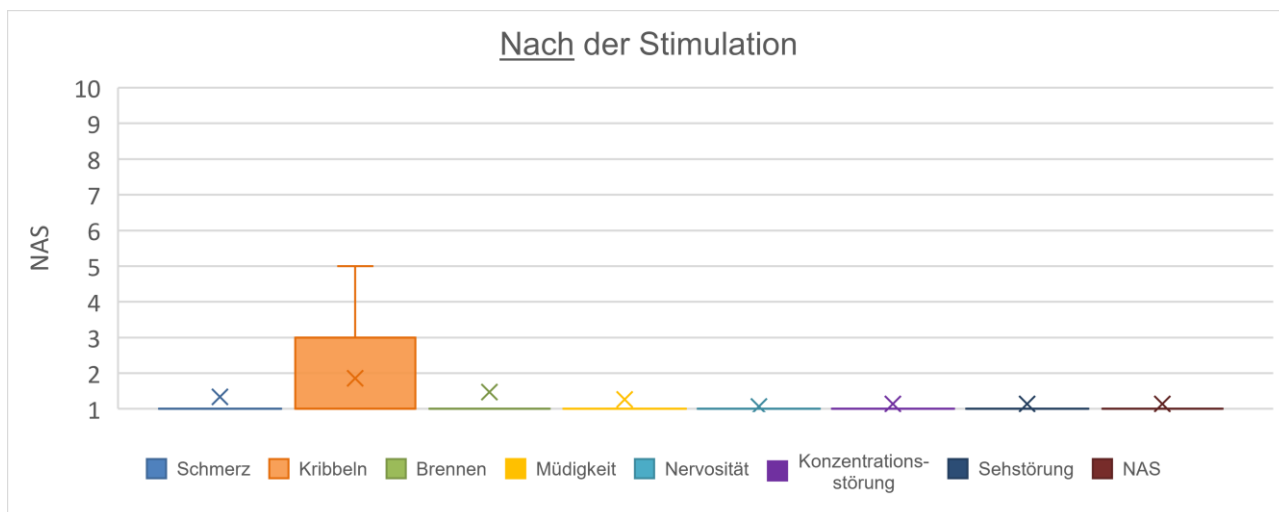


Abbildung 9: Graphische Darstellung der Angaben auf der numerischen Analogskala (NAS) im Comfort Rating Questionnaire (CRQ) zu Nebenwirkungen nach der Stimulation

Insgesamt wurde die tDCS gut toleriert, keiner der Patienten wünschte einen Interventionsabbruch. Auf die Frage, ob die Stimulation als unangenehm empfunden wurde, gaben die Patienten Antworten im Bereich von 1-8 auf der numerischen Analogskala mit einem Mittelwert von $2,93 \pm 2,25$ (s. **Abbildung 10**).

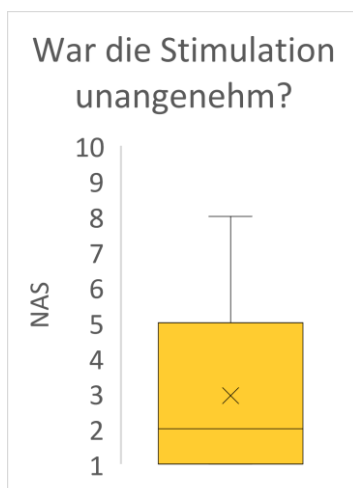


Abbildung 10: Graphische Darstellung der Antworten auf der numerischen Analogskala (NAS) im Comfort Rating Questionnaire (CRQ) auf die Frage, ob die Stimulation unangenehm war

3.4 Interrater-Reliabilität

Zur Qualitätskontrolle wurden für jeden Probanden exemplarisch drei bis fünf korrespondierende EEG-Epochen vor/nach tDC-Stimulation durch einen zweiten Untersucher analysiert (s. **Abbildung 11**).

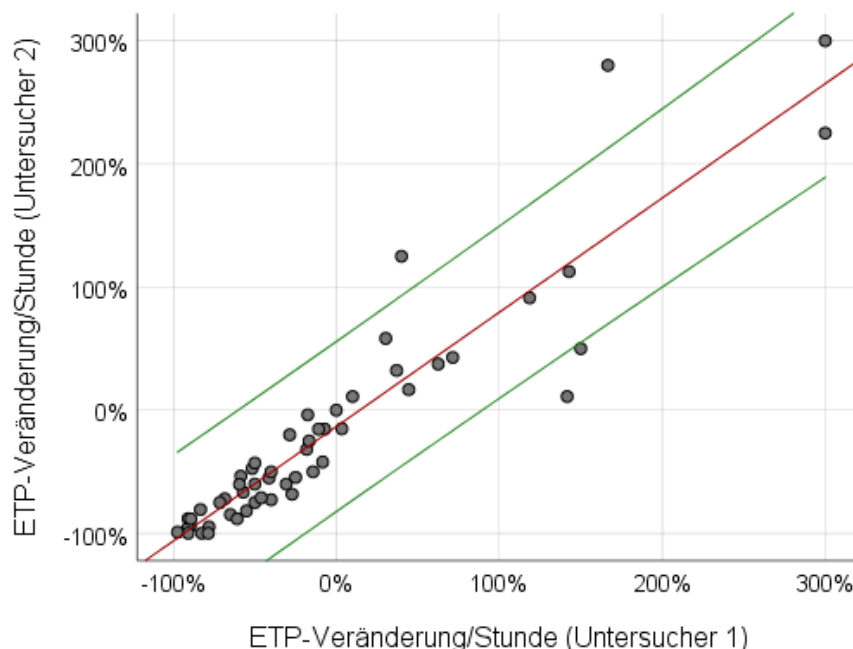


Abbildung 11: Graphische Gegenüberstellung der Auswertung der prozentualen ETP-Veränderung pro Stunde durch zwei unterschiedliche Untersucher mit Darstellung der linearen Regressionsgerade (rot; $R^2 = 0,861$) mit dazugehörigem 95%-Konfidenzintervall (grün).

Die Übereinstimmung der zwei Untersucher in der EEG-Auswertung wurde mittels Bland-Altman-Plot abgebildet. **Abbildung 12** stellt die Differenz der gepaarten Messungen gegen den Mittelwert der beiden Messungen dar. Insgesamt zeigte sich mit einem Korrelationskoeffizienten nach Spearman-Rho von $r = 0,949$ (95%-Konfidenzintervall KI = 0,899-0,967, $p < 0,01$) eine gute Übereinstimmung. Bei Stunden mit geringer ETP-Frequenz stellten sich auch geringfügige Abweichungen als große prozentuale Unterschiede dar. Dadurch variierten die Messungen der beiden Untersucher bei reiner Betrachtung der prozentualen Differenz in diesen Fällen zum Teil deutlich. Der Mittelwert der Differenzen zwischen den Untersuchern lag bei $12,86\% \pm 34,36\%$.

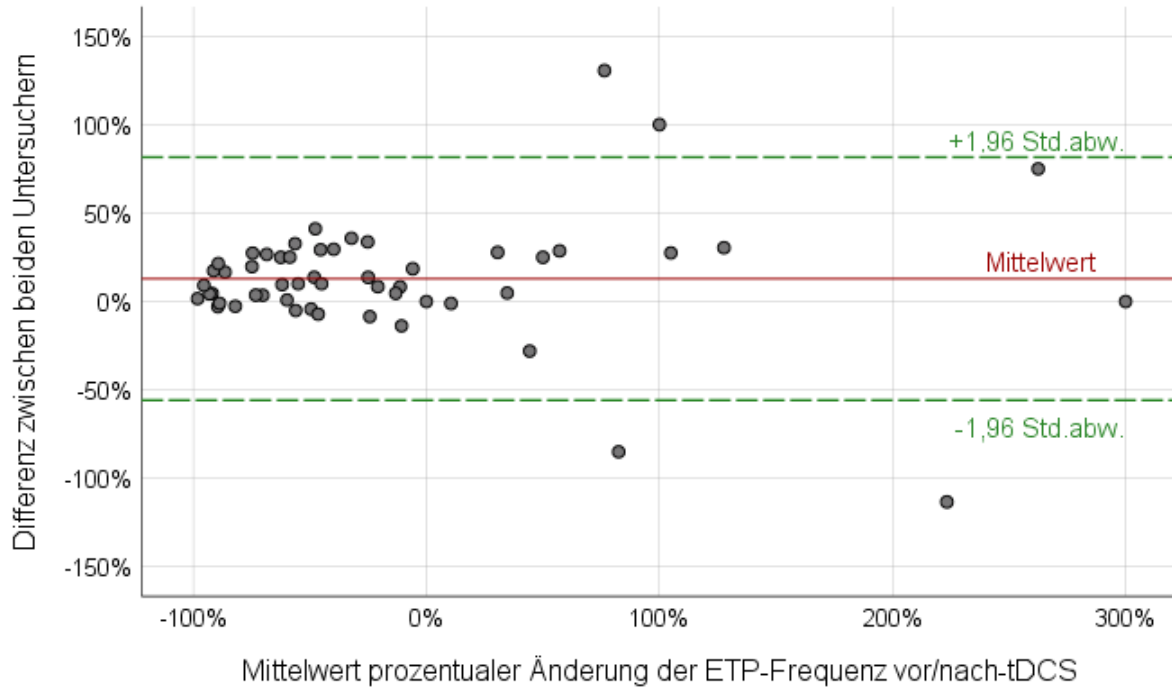


Abbildung 12: Bland-Altman-Plot zur Darstellung der Interrater-Reliabilität mit Angabe des 95%-Konfidenzintervalls (grün) und Mittelwert der Differenz zwischen Untersucher 1 und Untersucher 2 (rot)

4 Diskussion

4.1 Wirksamkeit der tDCS bei Patienten mit fokaler Epilepsie

Die vorliegende Pilotstudie zeigt, dass die kathodale tDC-Stimulation mit 2 mA nach dem 9-20-9 Protokoll für erwachsene Patienten mit pharmakoresistenten fokalen Epilepsien ein effektives, sicheres und gut toleriertes Verfahren zur Reduktion der epileptischen Aktivität darstellt. Die einmalige tDCS Intervention führte zu einer signifikanten Reduktion der interiktalen epilepsietypischen Potentiale und der Anfallsfrequenz im 24-stündigen Intervall nach Stimulation im Vergleich zum gleichen Zeitraum vor Stimulation. Die ausgeprägtesten Effekte wurden bei Patienten mit unifokalen, läsionellen Epilepsien beobachtet und hielten meist bis zur 24. Stunde an.

4.1.1 Einfluss der tDCS auf die Spikefrequenz

Nach Stimulation war die Gesamtsumme epilepsietypischer Potentiale aller Patienten um -37,1% signifikant reduziert und lag nach Stimulation im Mittel um das 1,52-fache niedriger als vor Stimulation. Die durchschnittliche individuelle ETP-Reduktion betrug -30,4% ($p=0,001$), der maximale Effekt konnte zwischen der 3. und 21. Stunde nach tDCS beobachtet werden. Interessanterweise zeigte sich bei 71,4% der Probanden während der ersten drei Stunden nach Stimulation passager ein Anstieg der ETP-Frequenz. Bisherige Studien limitierten ihre Analysen jedoch meist auf die ersten 10 bis 60 Minuten nach Stimulation (Fregni *et al.*, 2006; Faria *et al.*, 2012; Auvichayapat *et al.*, 2013, 2016; Assenza *et al.*, 2017; Karvigh *et al.*, 2017; San-Juan *et al.*, 2017).

Dabei wurde meist eine einmalige c-tDC-Stimulation mit 1 mA über 20 min angewendet. Die *einmalige tDCS* Intervention führte bei fokaler Epilepsie erwachsener Patienten zu einer signifikanten ETP-Reduktion um 64,3% unmittelbar nach Stimulation (Fregni *et al.*, 2006), bei Kindern um 45,3% (Auvichayapat *et al.*, 2013). Bei 10 Patienten mit TLE konnte dagegen bei gleichen Stimulationsparametern zwar eine Reduktion der Anfallshäufigkeit, nicht jedoch der ETP unmittelbar im Anschluss an die tDCS beobachtet werden (Assenza *et al.*, 2017), ebenso nicht bei 5 Patienten mit kontinuierlichen SWK im Schlaf in der ersten Nacht nach Stimulation (Varga *et al.*, 2011). Eine *wiederholte Stimulation* mit 2 mA über 20 Minuten an fünf aufeinander

folgenden Tagen führte bei 15 Kindern mit Lennox-Gastaut-Syndrom zu einer signifikanten ETP-Reduktion um 76,5% unmittelbar nach der Intervention und um 42,7% drei Wochen später (Auvichayapat *et al.*, 2016). Gleiche Parameter führten bei Stimulation an doppelt so vielen Tagen, also 10 Tagen in Folge, bei 10 Patienten mit FLE jedoch weder unmittelbar, noch einen Monat nach tDCS, zu einer ETP-Reduktion (Karvigh *et al.*, 2017). Hierbei wurde ähnlich zu unseren Ergebnissen zunächst sogar ein ETP-Anstieg unmittelbar nach tDC-Intervention beschrieben. Auch eine Stimulation mit 2 mA an drei bzw. fünf aufeinanderfolgenden Tagen konnte bei Patienten mit mesialer TLE unmittelbar nach Therapieende und auch ein bzw. zwei Monate später keine signifikante Veränderung erzielen (San-Juan *et al.*, 2017). Im Gegensatz dazu führte die in dieser Studie durchgeführte einmalige 9-20-9 c-tDCS Intervention beim Vergleich der ETP-Summe im 24-stündigen Intervall vor Stimulation mit den 24 Stunden nach Stimulation zu einer signifikanten Reduktion um durchschnittlich 30,4%.

Dies lässt vermuten, dass das 9-20-9 Protokoll, im Vergleich zu Protokollen mit Einzelstimulation einen etwas verzögert einsetzenden, aber dann zumindest mittelfristig anhaltenden Effekt zu haben scheint. Die Vergleichbarkeit unserer Ergebnisse mit publizierten Daten ist jedoch dadurch limitiert, dass unterschiedliche Elektrodenpositionen verwendet wurden und unsere Studie die erste mit Anwendung eines Interstimulationsintervalls bei Epilepsiepatienten darstellt. Schlussfolgerungen über die Überlegenheit eines Stimulationsprotokolls mit Interstimulationsintervall gegenüber einer einmaligen Stimulation sind somit derzeit noch nicht möglich. Aussagen zu längerfristigen Effekten (> 24 Stunden) können in unserer Studie aufgrund des beschränkten Beobachtungszeitraums nicht getroffen werden und müssen in Folgestudien evaluiert werden. Man geht jedoch nach dem aktuellen Wissensstand davon aus, dass die über die Stimulation hinaus anhaltende Wirkung der tDCS im Sinne einer Langzeit-Potenzierung (LTP) bzw. Langzeit-Depression (LTD) durch wiederholte Stimulation bzw. längere Stimulationsdauer verstärkt werden kann (Monte-Silva *et al.*, 2010, 2012). Eine reine Verlängerung der Stimulationsdauer erzielt dabei jedoch nicht die gleichen Effekte wie ein identische Gesamtstimulationsdauer mit Interstimulationsintervall, also eine kurze Pause zwischen zwei Stimulationsdurchgängen (Gamboa *et al.*, 2010; Monte-Silva *et al.*, 2010, 2012). Insbesondere bei Stimulation im Wirkungszeitraum der ersten Stimulation

konnte eine Verlängerung der Wirksamkeit beobachtet werden (Monte-Silva *et al.*, 2010). Ein 20-minütiges Interstimulationsintervall induzierte dabei bei Gesunden einen größeren Effekt als ein 3-minütiges oder 24-Stunden Intervall (Monte-Silva *et al.*, 2010). Man nimmt an, dass der über die Stimulationsdauer hinaus anhaltende tDCS-Effekt auf glutamaterg-vermittelter, neuronaler Plastizität beruht (Liebetanz *et al.*, 2002, Nitsche *et al.*, 2003a). Durch die tDCS kommt es vorübergehend zu einer erhöhten NMDA-Rezeptordichte, welche vermutlich durch die zweite Stimulation stabilisiert wird und somit vermutlich zur beschriebenen Effektverstärkung führt (Langemann *et al.*, 2008; Monte-Silva *et al.*, 2010).

4.1.2 Einfluss der tDCS auf die Anfallshäufigkeit

Trotz des kurzen Nachbeobachtungsintervalls führte die kathodale tDCS zu einer signifikanten Reduktion der Anfallshäufigkeit um 47,9% ($p=0,041$). Bei keinem der Patienten konnte nach Stimulation ein Anstieg der Anfallshäufigkeit oder das Auftreten neuer Anfallsformen beobachtet werden, was die sichere Anwendung der tDCS bei Epilepsiepatienten - sogar unter reduzierter bzw. pausierter Medikation - unterstreicht. Eine ähnliche Reduktion der Anfallsfrequenz um 53,4% wurde auch bei Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom bereits nach dem ersten Tag einer wiederholten tDCS mit 2 mA für 30 Minuten beschrieben (Auvichayapat *et al.*, 2016). Andere Studien bezogen sich auf längere Beobachtungszeiträume, wobei signifikante Reduktionen nur bei Studien mit wiederholter Stimulation beobachtet wurden (Yook *et al.*, 2011, Tekturk *et al.*, 2016b, Zoghi *et al.*, 2016a; San-Juan *et al.*, 2017; Yang *et al.*, 2019, 2020) jedoch nicht nach einmaliger Stimulation (Fregni *et al.*, 2006; Auvichayapat *et al.*, 2013; Assenza *et al.*, 2017). Eine Effektverstärkung durch Einlegen eines Pausenintervalls und Verlängerung der Stimulationsdauer konnte auch in Bezug auf die Anfallshäufigkeit beobachtet werden. Yang *et al.* stimulierten in einer randomisierten, plazebokontrollierten Studie an 14 aufeinanderfolgenden Tagen mit 2 mA für einmalig 20 Minuten/Tag (Gruppe 2) bzw. 2x20 Minuten/Tag mit 20-minütigem Pausenintervall (Gruppe 3) und evaluierten eine Beobachtungszeitraum von 8 Wochen nach Stimulation. Es konnte bei beiden Gruppen eine signifikante Reduktion der Anfallsfrequenz im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachtet werden. Die Reduktion war jedoch in der Gruppe mit Interstimulationsintervall ausgeprägter (-63.2-49.8%)

und länger anhaltend als in Gruppe 2 ohne Interstimulationsintervall (50.7-21.9%)(Yang *et al.*, 2020). Für einen Vergleich mit dem hier angewendeten 9-20-9 Protokoll fehlen bislang Studien mit mehrwöchigem Nachbeobachtungsintervall.

4.1.3 Effekt der tDCS in Abhängigkeit von Patientencharakteristika

Eine signifikante ETP-Reduktion wurde bei 8/15 (53,3%) Patienten beobachtet. Dabei ergab sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Alter, Krankheitsdauer, Epilepsiesyndrom (TLE vs. FLE) und Geschlecht mit dem klinischen Ansprechen auf tDCS. Probanden ohne signifikante ETP-Reduktion litten jedoch alle unter weniger gut lokalisierten Epilepsiesyndromen mit bislang ungeklärter Ätiologie, wohingegen Probanden mit gutem Ansprechen auf tDCS signifikant häufiger unifokale, läsionelle Epilepsiesyndrome aufwiesen. Bei zwei der Probanden ohne signifikante ETP-Reduktion wurde das Epilepsiesyndrom am Ende der prächirurgischen Diagnostik in Zusammenschau aller erhobenen Befunde schließlich als bilaterales Syndrom eingeordnet, bei einem wurde zusätzlich eine juvenile myoklonische Epilepsie (JME) diagnostiziert. Den anderen vier sog. non-Respondern wurde eine invasive EEG-Diagnostik zur genaueren Lokalisierung ihres epileptischen Fokus empfohlen. Der Behandlungserfolg der tDCS scheint also direkt mit der Fokalität des zugrundeliegenden Epilepsiesyndroms assoziiert zu sein. Diese Annahme stimmt mit den Ergebnissen einer vorherigen Studie überein, bei der bei Patienten mit multifokalen Epilepsiesyndromen im Vergleich zu unifokalen eine geringere Reduktion der Anfallshäufigkeit erreicht werden konnte (Fregni *et al.*, 2006).

Da durch die tDCS nur ein begrenztes elektrisches Feld induziert wird, dessen Maximum unmittelbar unter den Elektroden liegt (Parazzini *et al.*, 2014), kann man davon ausgehen, dass die Wirksamkeit stark von der richtigen Platzierung der Elektroden abhängt. Für die anodale tDCS konnte gezeigt werden, dass ein Großteil des Stroms über die Kopfhaut abgeleitet wird, sodass nur ein Teil des Stroms in das Gehirn eindringt und die größte Stromdichte damit am Übergang von Schädel zur Kopfhaut liegt (Miranda *et al.*, 2006). Damit reagieren tiefer gelegene Neurone weniger stark als oberflächlichere (Purpura and McMurtry, 1965). Es könnte also sein, dass bei den Patienten, bei denen die Lokalisation der epileptogenen Zone nicht zweifelsfrei bestimmt werden konnte, die Elektrodenposition nicht optimal gewählt wurde oder

dass der epileptogene Fokus zu tief liegt, um durch das tDCS induzierte elektrische Feld erreicht zu werden. Sowohl modellbasierte Studien, als auch Untersuchungen an Patienten, konnten allerdings auch in der Tiefe des Gehirns durch tDCS induzierte elektrische Felder nachweisen (Datta *et al.*, 2009; Chhatbar *et al.*, 2018). Je weiter die Elektroden voneinander entfernt sind, desto höher ist der Anteil des ins Hirngewebe eindringenden Stroms und desto höher ist die Stromdichte in der Tiefe (Miranda *et al.*, 2006). Bei Kindern mit pharmakoresistenten fokalen Epilepsien konnte das elektrische Feld in tiefen Hirnregionen beispielsweise durch eine Verlagerung der Anode auf die kontralaterale Schulter verstärkt werden (Parazzini *et al.*, 2014). Allerdings korreliert der Abstand der beiden Elektroden dabei negativ mit Dauer und Ausmaß der induzierten Langzeitwirkungen (Moliadze *et al.*, 2010). Patienten mit in der Tiefe lokalisiertem Anfallsursprung könnten also von alternativen Elektrodenpositionen profitieren, wobei immer auch eine Veränderung der Wirksamkeit durch die individuelle anatomische Varianz zu beachten ist (Parazzini *et al.*, 2014). Es scheint jedoch für den Erfolg einer tDCS-Behandlung in jedem Falle wichtig, vor Beginn der Therapie die genaue Lokalisation der epileptogenen Zone zu identifizieren.

4.2 Verträglichkeit der Methode

Analog zu vorherigen Studien konnte diese Pilotstudie die gute Verträglichkeit der tDCS bei Epilepsiepatienten bestätigen. Die tDCS wurde nach den geltenden Richtlinien angewendet und die Stromdichte von $0,057 \text{ mA/cm}^2$ lag innerhalb der vorgeschlagenen Sicherheitsgrenzwerte (Poreisz *et al.*, 2007; Woods *et al.*, 2016). Die Patienten gaben nur milde Nebenwirkungen wie vor allem Kribbeln (86,7%), Brennen (73,3%), und Schmerzen (40,0%) unterhalb der Kathode an. Diese Ergebnisse korrelieren gut mit bisherigen Studien, die als häufigste Nebenwirkung ein Jucken unter den Elektroden bei 79-84% (Yang *et al.*, 2020) bzw. 90% (San-Juan *et al.*, 2017) der Patienten angaben. Es konnte bei keinem der Patienten trotz reduzierter oder gar pausierter antikonvulsiver Therapie eine Zunahme der Anfallshäufigkeit oder das Auftreten neuer Anfallsformen beobachtet werden. Das Patientenkollektiv umfasste auch neurochirurgisch vorbehandelte Patienten. Datta *et al.* berichteten, dass es durch Schädel- und Substanzdefekte zu einer Veränderung der Stromdichte unter der Elektrode kommt (Datta *et al.* 2010), jedoch konnten wir auch bei diesen Patienten

keine unerwünschten Effekte beobachten. Da auch die Sicherheit bei Kindern bereits ausführlich untersucht wurde (Auvichayapat *et al.*, 2013, 2016) ergeben sich derzeit keine Hinweise darauf, dass bestimmte Patientencharakteristika Rückhaltegründe für eine kathodale tDCS Behandlung darstellen. Die insgesamt gute Verträglichkeit der Methode bei geringer Invasivität bietet eine gute Grundlage für eine breitere Anwendung der tDCS.

4.3 Limitationen der Studie

4.3.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

Durch die geringe Fallzahl (n=15) können die Ergebnisse der Pilotstudie nur eingeschränkt auf die Gesamtheit der Patienten mit pharmakoresistenten fokalen Epilepsien übertragen werden. Subgruppenanalysen zur Evaluation der Wirksamkeit nach epidemiologischen Gesichtspunkten sind nicht möglich. Zudem weist das Patientenkollektiv mit einem deutlichen Überwiegen weiblicher Patienten (12/15) eine unausgeglichene und für die Gesamtheit der Epilepsie Patienten nicht repräsentative Geschlechterverteilung auf (Banerjee *et al.*, 2009; Fiest *et al.*, 2017). Eine Frequenz von < 5 ETPs/AM pro Stunde als Ausschlusskriterium führte dazu, dass Epilepsiesyndrome mit weniger ausgeprägter interiktaler Aktivität, wie z.B. die FLE (Salanova *et al.*, 1993), vermehrt von Vornherein ausgeschlossen wurden. Um die Dynamik der ETP-Veränderung beurteilen zu können, wurde während des gesamten Beobachtungszeitraums ein kontinuierliches EEG aufgezeichnet. Da dies mit hohem logistischem Aufwand und Belastung für den Patienten verbunden ist beschränkt sich das Nachbeobachtungsintervall auf 24 Stunden. Damit können vor allem die unmittelbaren und kurzfristigen Auswirkungen der kathodalen tDCS nach dem 9-20-9 Protokoll beurteilt werden, zur Beurteilung der mittel- bis langfristigen Effekte werden Folgestudien mit längeren Nachbeobachtungszeiträumen nötig sein. Um während der prächirurgischen Diagnostik die Chance zu erhöhen, epileptische Anfälle aufzeichnen zu können, wurden Anfallsmittel während des Aufenthaltes reduziert bzw. abgesetzt. Diese Änderungen wurden zwar entsprechend der Ausschlusskriterien mindestens 48 Stunden vor und nach Stimulation beendet. In manchen Fällen ergab sich jedoch die Notwendigkeit, zum Schutz der Patienten 2 mg Lorazepam oder 1-1,5 g Levetiracetam i.v. als Notfallmedikation zu verabreichen. Die Wechselwirkung zwischen

Anfallsmitteln und tDCS ist noch nicht ausreichend untersucht, es scheint jedoch zumindest für Benzodiazepine einen potenzierenden Effekt zu geben (Fregni *et al.*, 2006; Dhamne *et al.*, 2015). Der Großteil (9/15) der Patienten erhielt in unserer Studie keine Notfallmedikation und die Häufigkeit der Gabe war vor Stimulation (n=11 bei 6 Patienten) deutlich höher als nach Stimulation (n=5 bei 3 Patienten), sodass der Einfluss der Benzodiazepine auf die beobachtete ETP-Reduktion nach tDCS gering erscheint und der tDCS-Effekt eher unter- als überschätzt wurde.

4.3.2 Datenerhebung und -analyse

Aufgrund der strikten Teilnahmekriterien konnte nur ein kleines Patientenkollektiv im Studienzeitraum rekrutiert werden, sodass bislang keine Plazebogruppe gegenübergestellt werden konnte. Eine Beeinflussung durch Plazeboeffekte kann also nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Vorherige Studien konnten jedoch zumindest in Bezug auf die Anfallshäufigkeit bereits einen signifikanten Unterschied zwischen realer tDCS und Scheinstimulation darstellen (Fregni *et al.*, 2006; Assenza *et al.*, 2017; Yang *et al.*, 2020).

Die Auswertung der aufgezeichneten EEGs konnte nicht verblindet durchgeführt werden. Um einen Bias aufzudecken wurde zur Qualitätssicherung stichprobenartig eine EEG Auswertung durch zwei unabhängige Untersuchungen durchgeführt.

4.4 Ausblick

Die kathodale tDCS entwickelt sich zu einer vielsprechenden Therapieoption für Patienten mit pharmakoresistenten fokalen Epilepsien. Es bedarf allerdings noch weiterer Untersuchungen hinsichtlich Patientenauswahl, Elektrodenpositionierung und Wahl der Stimulationsparameter, um die Wirksamkeit und Verträglichkeit zu optimieren. Größere Patientenzahlen sind notwendig, um auch Aussagen in Bezug auf die antikonvulsive Wirksamkeit in Abhängigkeit von klinischen und demographischen Daten machen zu können. Bisher konnte durch die Stimulationen nur ein zeitlich begrenzter Effekt erzielt werden. Damit die Patienten mit pharmakoresistenten Epilepsien dauerhaft von der Anfallsreduktion durch die tDCS profitieren können brauchen wir Möglichkeiten zur Langzeittherapie. Die tDCS als nicht-invasives Verfahren mit geringen Nebenwirkungen lässt sich einfach und kostengünstig durchführen und eignet sich damit hervorragend auch für die Durchführung im ambulanten Setting. Daher sollte langfristig die Möglichkeit geprüft werden, ob Patienten die Stimulationen zu Hause selbstständig durchführen können. Vorprogrammierte Geräte können dabei das Risiko einer fehlerhaften Anwendung minimieren bzw. die Sicherheit der ambulanten Stimulation erhöhen. Entsprechende Stimulationssysteme sind derzeit noch nicht industriell verfügbar bzw. verfügbare Geräte für die Indikation der Epilepsie noch nicht zugelassen.

In Anlehnung an die tDCS Methode wurde in den letzten Jahren ein unter die Kopfhaut implantierbares Stimulationssystem zur transkraniellen Fokusstimulation entwickelt, das derzeit im Rahmen einer BMBF-geförderten klinischen Studie erste Anwendung bei erwachsenen Patienten mit pharmakoresistenter fokaler Epilepsie findet (EASEE® Studie, Precisis AG, Heidelberg). Dabei wird eine Pseudo-Laplace-Elektrode über der epileptogenen Zone auf die Schädelkalotte implantiert. Durch Kombination einer kontinuierlichen AC (alternating current) Stimulation und einer einmal täglichen 20-minütigen ultraniederfrequenten asymmetrischen Stimulation wird den Patienten eine individualisierte Langzeittherapie ermöglicht (Kravalis and Schulze-Bonhage, 2020).

Perspektivisch erscheint die Modulation der tDCS Effekte durch begleitende pharmakologische Interventionen vielversprechend. Bei anderen Krankheitsbildern gibt es bereits erste Studien zum kombinierten Einsatz von Pharmakotherapie und tDCS (Brunoni *et al.*, 2013; Stamenkovic *et al.*, 2020). Entsprechende Untersuchungen

wären insbesondere bei Epilepsiepatienten interessant, da sowohl für die tDCS als auch für bestimmte Anfallsmittel eine Modulation der kortikalen Erregbarkeit beschrieben wurde (Lang *et al.*, 1993; Chen *et al.*, 1997; Kwan *et al.*, 2001; Rogawski and Löscher, 2004; Brodie *et al.*, 2011) und synergistische Effekte in Einzelberichten beobachtet wurden (Fregni *et al.*, 2006; Dhamne *et al.*, 2015). Der Einsatz von Pharmaka während einer tDC-Stimulation sollte jedoch stets geprüft werden, da eine pharmakologische Intervention abhängig von Wirkstoffdosis und Stimulationsmodus die Effekte verstärken, jedoch auch vermindern oder gar konvertieren kann (Kuo *et al.*, 2008, 2016, 2017; Fresnoza *et al.*, 2014).

Darüber hinaus bietet die tDCS durch Platzierung der Anode über dem dorsolateralen präfrontalen Kortex der Gegenseite potenziell die Möglichkeit der Mitbehandlung einer Depression, einer häufigen Komorbidität der pharmakoresistenten Epilepsien. Das Ziel der tDCS Behandlung pharmakoresistenter Epilepsien wäre neben der Reduktion der epileptischen Aktivität, eine langfristige Besserung der Lebensqualität und u.U. Reduktion der nebenwirkungsträchtigen Anfallsmittel.

Sicherheit und Wirksamkeit der tDCS wurden inzwischen in zahlreichen Studien belegt, jetzt müssen große multizentrische Studien mit längerem Nachbeobachtungsintervall folgen, die optimale Stimulationsprotokolle sowie alltagstaugliche Stimulationsvarianten erarbeiten, um die tDCS als alternative Therapieoption zu etablieren.

5 Literaturverzeichnis

Accornero N, Li Voti P, La Riccia M, Gregori B. Visual evoked potentials modulation during direct current cortical polarization. *Exp Brain Res* 2007; 178: 261–6.

Acharya JN, Hani A, Cheek J, Thirumala P, Tsuchida TN. American Clinical Neurophysiology Society Guideline 2: Guidelines for Standard Electrode Position Nomenclature. *J Clin Neurophysiol* 2016; 33: 308–11.

Allman, Amadi, Winkler, Wilkins, Filippini, Kischka, et al. Ipsilesional anodal tDCS enhances the functional benefits of rehabilitation in patients after stroke. *Sci Transl Med* 2016; 8: 1–21.

Ardolino G, Bossi B, Barbieri S, Priori A. Non-synaptic mechanisms underlie the after-effects of cathodal transcutaneous direct current stimulation of the human brain. *J Physiol* 2005; 568: 653–63.

Assenza G, Campana C, Assenza F, Pellegrino G, Di Pino G, Fabrizio E, et al. Cathodal transcranial direct current stimulation reduces seizure frequency in adults with drug-resistant temporal lobe epilepsy: A sham controlled study. *Brain Stimul* 2017; 10: 333–5.

Assenza G, Campana C, Formica D, Schena E, Taffoni F, Di Pino G, et al. Efficacy of cathodal transcranial direct current stimulation in drug-resistant epilepsy: A proof of principle. In: 2014 36th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. United States: IEEE; 2014. p. 530–3

Auvichayapat N, Rotenberg A, Gersner R, Ngodklang S, Tiamkao S, Tassaneeyakul W, et al. Transcranial direct current stimulation for treatment of refractory childhood focal epilepsy. *Brain Stimul* 2013; 6: 696–700.

Auvichayapat N, Sinsupan K, Tunkamnerdthai O, Auvichayapat P. Transcranial Direct Current Stimulation for Treatment of Childhood Pharmacoresistant Lennox-Gastaut Syndrome: A Pilot Study. *Front Neurol* 2016; 7: 66.

Banerjee PN, Filippi D, Allen Hauser W. The descriptive epidemiology of epilepsy-A review. *Epilepsy Res* 2009; 85: 31–45.

Bastani A, Jaberzadeh S. Within-session repeated a-tDCS: The effects of repetition rate and inter-stimulus interval on corticospinal excitability and motor performance. *Clin*

Neurophysiol 2014; 125: 1809–18.

Bikson M, Grossman P, Thomas C, Zannou AL, Jiang J, Adnan T, et al. Safety of Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence Based Update 2016. *Brain Stimul* 2016; 9: 641–61.

Bindman LJ, Lippold OC, Redfearn JW. 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* 1964; 172: 369–82.

Bliss T V, Collingridge GL. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 1993; 361: 31–9.

Boggio PS, Nunes A, Rigonatti SP, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Fregni F. Repeated sessions of noninvasive brain DC stimulation is associated with motor function improvement in stroke patients. *Restor Neurol Neurosci* 2007; 25: 123–9.

Boggio PS, Rigonatti SP, Ribeiro RB, Myczkowski ML, Nitsche MA, Pascual-Leone A, et al. A randomized, double-blind clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of major depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008; 11: 249–54.

Brodie MJ, Covanis A, Gil-Nagel A, Lerche H, Perucca E, Sills GJ, et al. Antiepileptic drug therapy: Does mechanism of action matter? *Epilepsy Behav* 2011; 21: 331–41.

Brunoni AR, Boggio PS, De Raedt R, Bensenor IM, Lotufo PA, Namur V, et al. Cognitive control therapy and transcranial direct current stimulation for depression: A randomized, double-blinded, controlled trial. *J Affect Disord* 2014; 162: 43–9.

Brunoni AR, Moffa AH, Fregni F, Palm U, Padberg F, Blumberger DM, et al. Transcranial direct current stimulation for acute major depressive episodes: Meta-analysis of individual patient data. *Br J Psychiatry* 2016; 208: 522–31.

Brunoni AR, Valiengo L, Baccaro A, Zanão TA, De Oliveira JF, Goulart A, et al. The sertraline vs electrical current therapy for treating depression clinical study. *JAMA Psychiatry* 2013; 70: 383–91.

Chadaide Z, Arlt S, Antal A, Nitsche MA, Lang N, Paulus W. Transcranial direct current stimulation reveals inhibitory deficiency in migraine. *Cephalalgia* 2007; 27: 833–9.

Chang W-P, Lu H-C, Shyu B-C. Treatment with direct-current stimulation against

cingulate seizure-like activity induced by 4-aminopyridine and bicuculline in an in vitro mouse model. *Exp Neurol* 2015; 265: 180–92.

Chen R, Samii A, Caños M, Wassermann EM, Hallett M. Effects of phenytoin on cortical excitability in humans. *Neurology* 1997; 49: 881–3.

Chhatbar PY, Kautz SA, Takacs I, Rowland NC, Revuelta GJ, George MS, et al. Evidence of transcranial direct current stimulation-generated electric fields at subthalamic level in human brain in vivo. *Brain Stimul* 2018; 11: 727–33.

Datta A, Bansal V, Diaz J, Patel J, Reato D, Bikson M. Gyri-precise head model of transcranial direct current stimulation: Improved spatial focality using a ring electrode versus conventional rectangular pad. *Brain Stimul* 2009; 2: 201-207.e1.

Dhamne SC, Ekstein D, Zhuo Z, Gersner R, Zurakowski D, Loddenkemper T, et al. Acute seizure suppression by transcranial direct current stimulation in rats. *Ann Clin Transl Neurol* 2015; 2: 843–56.

Doruk D, Gray Z, Bravo GL, Pascual-Leone A, Fregni F. Effects of tDCS on executive function in Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 2014; 582: 27–31.

Ekici B. Transcranial direct current stimulation-induced seizure: analysis of a case. *Clin EEG Neurosci* 2015; 46: 169.

Elliott RE, Morsi A, Kalhorn SP, Marcus J, Sellin J, Kang M, et al. Vagus nerve stimulation in 436 consecutive patients with treatment-resistant epilepsy: Long-term outcomes and predictors of response. *Epilepsy Behav* 2011; 20: 57–63.

Faria P, Fregni F, Sebastiao F, Dias AI, Leal A. Feasibility of focal transcranial DC polarization with simultaneous EEG recording: preliminary assessment in healthy subjects and human epilepsy. *Epilepsy Behav* 2012; 25: 417–25.

Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon CS, Dykeman J, et al. Prevalence and incidence of epilepsy. *Neurology* 2017; 88: 296–303.

Fisher R, Salanova V, Witt T, Worth R, Henry T, Gross R, et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia* 2010; 51: 899–908.

Fregni F, Thome-Souza S, Nitsche MA, Freedman SD, Valente KD, Pascual-Leone A. A controlled clinical trial of cathodal DC polarization in patients with refractory epilepsy.

Epilepsia 2006; 47: 335–42.

Fresnoza S, Stiksrud E, Klinker F, Liebetanz D, Paulus W, Kuo MF, et al. Dosage-dependent effect of dopamine D2 receptor activation on motor cortex plasticity in humans. *J Neurosci* 2014; 34: 10701–9.

Gamboa OL, Antal A, Moliadze V, Paulus W. Simply longer is not better: Reversal of theta burst after-effect with prolonged stimulation. *Exp Brain Res* 2010; 204: 181–7.

Hattori Y, Moriwaki A, Hori Y. Biphasic effects of polarizing current on adenosine-sensitive generation of cyclic AMP in rat cerebral cortex. *Neurosci Lett* 1990; 116: 320–4.

Hyvärinen P, Mäkitie A, Aarnisalo AA. Self-administered domiciliary tDCS treatment for tinnitus: A double-blind sham-controlled study. *PLoS One* 2016; 11: 1–15.

Islam N, Aftabuddin M, Moriwaki A, Hattori Y, Hori Y. Increase in the calcium level following anodal polarization in the rat brain. *Brain Res* 1995; 684: 206–8.

Iyer MB, Mattu U, Grafman J, Lomarev M, Sato S, Wassermann EM. Safety and cognitive effect of frontal DC brain polarization in healthy individuals. *Neurology* 2005; 64: 872–5.

Kamida T, Kong S, Eshima N, Fujiki M. Cathodal transcranial direct current stimulation affects seizures and cognition in fully amygdala-kindled rats. *Neurol Res* 2013; 35: 602–7.

Karvigh SA, Motamedi M, Arzani M, Roshan JHN. HD-tDCS in refractory lateral frontal lobe epilepsy patients. *Seizure* 2017; 47: 74–80.

Kirton A, Ciechanski P, Zewdie E, Andersen J, Nettel-Aguirre A, Carlson H, et al. Transcranial direct current stimulation for children with perinatal stroke and hemiparesis. *Neurology* 2017; 88: 259–67.

Kravalis K, Schulze-Bonhage A. PIMIDES I: a pilot study to assess the feasibility of patient-controlled neurostimulation with the EASEE® system to treat medically refractory focal epilepsy. *Neurol Res Pract* 2020; 2: 15.

Kuo H-I, Paulus W, Batsikadze G, Jamil A, Kuo M-F, Nitsche MA. Chronic Enhancement of Serotonin Facilitates Excitatory Transcranial Direct Current Stimulation-Induced Neuroplasticity. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll*

Neuropsychopharmacol 2016; 41: 1223–30.

Kuo HI, Paulus W, Batsikadze G, Jamil A, Kuo MF, Nitsche MA. Acute and chronic effects of noradrenergic enhancement on transcranial direct current stimulation-induced neuroplasticity in humans. *J Physiol* 2017; 595: 1305–14.

Kuo MF, Paulus W, Nitsche MA. Boosting focally-induced brain plasticity by dopamine. *Cereb Cortex* 2008; 18: 648–51.

Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010; 51: 1069–77.

Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000; 342: 314–9.

Kwan P, Sills GJ, Brodie MJ. The mechanisms of action of commonly used antiepileptic drugs. *Pharmacol Ther* 2001; 90: 21–34.

Lang DG, Wang CM, Cooper BR. Lamotrigine, phenytoin and carbamazepine interactions on the sodium current present in N4TG1 mouse neuroblastoma cells. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 266

Langemann D, Pellerin L, Peters A. Making sense of AMPA receptor trafficking by modeling molecular mechanisms of synaptic plasticity. *Brain Res* 2008; 1207: 60–72.

Lefaucheur JP, Antal A, Ayache SS, Benninger DH, Brunelin J, Cogiamanian F, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clin Neurophysiol* 2017; 128: 56–92.

Lian J, Bikson M, Sciortino C, Stacey WC, Durand DM. Local suppression of epileptiform activity by electrical stimulation in rat hippocampus in vitro. *J Physiol* 2003; 547: 427–34.

Liebetanz D, Klinker F, Hering D, Koch R, Nitsche MA, Potschka H, et al. Anticonvulsant effects of transcranial direct-current stimulation (tDCS) in the rat cortical ramp model of focal epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47: 1216–24.

Liebetanz D, Nitsche MA, Tergau F, Paulus W. Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain* 2002; 125: 2238–47.

Liu A, Bryant A, Jefferson A, Friedman D, Minhas P, Barnard S, et al. 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* 2016; 55: 11–20.

Loo CK, Alonzo A, Martin D, Mitchell PB, Galvez V, Sachdev P. Transcranial direct current stimulation for depression: 3-Week, randomised, sham-controlled trial. *Br J Psychiatry* 2012; 200: 52–9.

Minhas P, Bansal V, Patel J, Ho JS, Diaz J, Datta A, et al. Electrodes for high-definition transcutaneous DC stimulation for applications in drug delivery and electrotherapy, including tDCS. *J Neurosci Methods* 2010; 190: 188–97.

Miranda PC, Lomarev M, Hallett M. Modeling the current distribution during transcranial direct current stimulation. *Clin Neurophysiol* 2006; 117: 1623–9.

Moliadze V, Antal A, Paulus W. Electrode-distance dependent after-effects of transcranial direct and random noise stimulation with extracephalic reference electrodes. *Clin Neurophysiol* 2010; 121: 2165–71.

Monte-Silva K, Kuo M-F, Hessenthaler S, Fresnoza S, Liebetanz D, Paulus W, et al. Induction of Late LTP-Like Plasticity in the Human Motor Cortex by Repeated Non-Invasive Brain Stimulation. 2012

Monte-Silva K, Kuo M-F, Liebetanz D, Paulus W, Nitsche MA. Shaping the optimal repetition interval for cathodal transcranial direct current stimulation (tDCS). *J Neurophysiol* 2010; 103: 1735–40.

Nitsche MA, Fricke K, Henschke U, Schlitterlau A, Liebetanz D, Lang N, et al. Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *J Physiol* 2003; 553: 293–301.

Nitsche MA, Niehaus L, Hoffmann KT, Hengst S, Liebetanz D, Paulus W, et al. MRI study of human brain exposed to weak direct current stimulation of the frontal cortex. *Clin Neurophysiol* 2004; 115: 2419–23.

Nitsche MA, Nitsche MS, Klein CC, Tergau F, Rothwell JC, Paulus W. Level of action of cathodal DC polarisation induced inhibition of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 600–4.

Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by

weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol* 2000; 527 Pt 3: 633–9.

Nitsche MA, Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology* 2001; 57: 1899–901.

Nuwer MR, Comi G, Emerson R, Fuglsang-Frederiksen A, Guerit JM, Hinrichs H, et al. IFCN standards for digital recording of clinical EEG. International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 106: 259–61.

O’Connell NE, Cossar J, Marston L, Wand BM, Bunce D, Moseley GL, et al. Rethinking Clinical Trials of Transcranial Direct Current Stimulation: Participant and Assessor Blinding Is Inadequate at Intensities of 2mA. *PLoS One* 2012; 7: e47514.

Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971; 9: 97–113.

Palm U, Reisinger E, Keeser D, Kuo M-F, Pogarell O, Leicht G, et al. Evaluation of sham transcranial direct current stimulation for randomized, placebo-controlled clinical trials. *Brain Stimul* 2013; 6: 690–5.

Parazzini M, Fiocchi S, Liorni I, Priori A, Ravazzani P. Computational modeling of transcranial direct current stimulation in the child brain: Implications for the treatment of refractory childhood focal epilepsy. *Int J Neural Syst* 2014; 24

Poreisz C, Boros K, Antal A, Paulus W. Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Res Bull* 2007; 72: 208–14.

Purpura DP, McMurtry JG. Intracellular activities and evoked potential changes during polarization of motor cortex. *J Neurophysiol* 1965; 28: 166–85.

Robertson MM, Channon S, Baker J. Depressive Symptomatology in a General Hospital Sample of Outpatients with Temporal Lobe Epilepsy: A Controlled Study. *Epilepsia* 1994; 35: 771–7.

Rogawski MA, Löscher W. The neurobiology of antiepileptic drugs. *Nat Rev Neurosci* 2004; 5: 553–64.

Salanova V, Morris HH, Van Ness PC, Lüders H, Dinner D, Wyllie E. Comparison of Scalp Electroencephalogram with Subdural Electrocorticogram Recordings and Functional Mapping in Frontal Lobe Epilepsy. *Arch Neurol* 1993; 50: 294–9.

Salanova V, Witt T, Worth R, Henry TR, Gross RE, Nazzaro JM, et al. Long-term efficacy and safety of thalamic stimulation for drug-resistant partial epilepsy. *Neurology* 2015; 84: 1017–25.

San-Juan D, Calcano J de DDC, Gonzalez-Aragon MF, Bermudez Maldonado L, Avellan AM, Argumosa EVG, et al. Transcranial direct current stimulation in adolescent and adult Rasmussen's encephalitis. *Epilepsy Behav* 2011; 20: 126–31.

San-Juan D, Espinoza Lopez DA, Vazquez Gregorio R, Trenado C, Fernandez-Gonzalez Aragon M, Morales-Quezada L, et al. Transcranial Direct Current Stimulation in Mesial Temporal Lobe Epilepsy and Hippocampal Sclerosis. *Brain Stimul* 2017; 10: 28–35.

Stagg CJ, Best JG, Stephenson MC, O'Shea J, Wylezinska M, Kincses ZT, et al. Polarity-sensitive modulation of cortical neurotransmitters by transcranial stimulation. *J Neurosci* 2009; 29: 5202–6.

Stamenkovic DM, Mladenovic K, Rancic N, Cvijanovic V, Maric N, Neskovic V, et al. Effect of Transcranial Direct Current Stimulation Combined With Patient-Controlled Intravenous Morphine Analgesia on Analgesic Use and Post-Thoracotomy Pain. A Prospective, Randomized, Double-Blind, Sham-Controlled, Proof-of-Concept Clinical Trial. *Front Pharmacol* 2020; 11: 1.

Tekturk P, Erdogan ET, Kurt A, Kocagoncu E, Kucuk Z, Kinay D, et al. Transcranial direct current stimulation improves seizure control in patients with Rasmussen encephalitis. *Epileptic Disord* 2016; 18: 58–66.

Tekturk P, Erdogan ET, Kurt A, Vanli-Yavuz EN, Ekizoglu E, Kocagoncu E, et al. The effect of transcranial direct current stimulation on seizure frequency of patients with mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2016; 149: 27–32.

Varga ET, Terney D, Atkins MD, Nikanorova M, Jeppesen DS, Uldall P, et al. Transcranial direct current stimulation in refractory continuous spikes and waves during slow sleep: A controlled study. *Epilepsy Res* 2011; 97: 142–5.

Woods AJ, Antal A, Bikson M, Boggio PS, Brunoni AR, Celnik P, et al. A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools. *Clin Neurophysiol* 2016; 127: 1031–48.

Yang D, Du Q, Huang Z, Li L, Zhang Z, Zhang L, et al. Transcranial direct current stimulation for patients with pharmacoresistant epileptic spasms: A pilot study. *Front Neurol* 2019; 10: 50.

Yang D, Wang Q, Xu C, Fang F, Fan J, Li L, et al. Transcranial direct current stimulation reduces seizure frequency in patients with refractory focal epilepsy: A randomized, double-blind, sham-controlled, and three-arm parallel multicenter study. *Brain Stimul* 2020; 13: 109–16.

Yook S-W, Park S-H, Seo J-H, Kim S-J, Ko M-H. Suppression of seizure by cathodal transcranial direct current stimulation in an epileptic patient - a case report -. *Ann Rehabil Med* 2011; 35: 579–82.

Zoghi M, O'Brien TJ, Kwan P, Cook MJ, Galea M, Jaberzadeh S. The Effects of Cathodal Transcranial Direct Current Stimulation in a Patient with Drug-Resistant Temporal Lobe Epilepsy (Case Study). *Brain Stimul* 2016; 9: 790–2.

Zoghi M, O'Brien TJ, Kwan P, Cook MJ, Galea M, Jaberzadeh S. Cathodal transcranial direct-current stimulation for treatment of drug-resistant temporal lobe epilepsy: A pilot randomized controlled trial. *Epilepsia Open* 2016; 1: 130–5.

6 Anhang

6.1 Comfort Rating Questionnaire (CRQ)



NEUROLOGISCHE KLINIK UND POLIKLINIK
MIT FRIEDRICH-BAUR-INSTITUT
Direktorin: Prof. Dr. med. M. Dieterich, FANA, FEAN



in Assoziation mit dem Institut für Neuroimmunologie
und dem Institut für Schlaganfall- und Demenzforschung

Datum: _____

Probanden-ID: _____

Sie haben gerade eine Gleichstrom-Behandlung im Rahmen einer medizinischen Studie erhalten. Wir möchten Sie bitten, hierzu folgende Fragen zu beantworten.

1. Fühlten Sie während der Stimulation....

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	gar nicht									extrem
... Schmerz?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
... Kribbeln?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
... Brennen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
... Müdigkeit?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
... Nervosität?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
... Konzentrationsstörung?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
... Sehstörungen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
... Kopfschmerzen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

2. Fühlten Sie nach der Stimulation....

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	gar nicht									extrem
... Schmerz?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
... Kribbeln?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
... Brennen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
... Müdigkeit?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
... Nervosität?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
... Konzentrationsstörung?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
... Sehstörungen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
... Kopfschmerzen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

3. War die Stimulation unangenehm?

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
gar nicht									extrem
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

4. Bemerkten Sie einen Lichtblitz während/nach der Stimulation?

ja nein

5. Hatten Sie Schlafstörungen nach der Stimulation?

ja nein

6. Denken Sie, dass Sie eine Plazebo-Behandlung oder eine therapeutisch wirksame Behandlung erhalten haben?

Plazebo therapeutisch wirksame Stimulation

6.2 Handedness Questionnaire

Fragebogen zur Händigkeit

Bitte geben Sie für die folgenden Aktivitäten an...

- ...welche Hand Sie für diese Aktivität bevorzugen,
- ...ob Sie jemals die andere Hand für diese Aktivität benutzen.

Welche Hand bevorzugen Sie wenn Sie...

	Links	Keine Präferenz	Rechts	Benutzen Sie jemals die andere Hand?
...schreiben?	links <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> rechts	<input type="radio"/> Ja
...malen?	links <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> rechts	<input type="radio"/> Ja
...werfen?	links <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> rechts	<input type="radio"/> Ja
...eine Schere benutzen?	links <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> rechts	<input type="radio"/> Ja
...die Zähne putzen?	links <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> rechts	<input type="radio"/> Ja
...mit einem Messer schneiden (ohne eine Gabel zu benutzen)?	links <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> rechts	<input type="radio"/> Ja
...einen Löffel benutzen?	links <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> rechts	<input type="radio"/> Ja
...einen Besen benutzen (die obere Hand)?	links <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> rechts	<input type="radio"/> Ja
...ein Streichholz entzünden?	links <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> rechts	<input type="radio"/> Ja
...eine Schachtel öffnen?	links <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> rechts	<input type="radio"/> Ja
...eine Computer Mouse halten?	links <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> rechts	<input type="radio"/> Ja
...mit dem Schlüssel eine Tür aufschließen?	links <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> rechts	<input type="radio"/> Ja
...einen Hammer halten?	links <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> rechts	<input type="radio"/> Ja
...eine Bürste oder einen Kamm halten?	links <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> rechts	<input type="radio"/> Ja
...während des Trinkens eine Tasse halten?	links <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> rechts	<input type="radio"/> Ja

Oldfield, R.C. "The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory." *Neuropsychologia*. 9(1):97-113. 1971
<http://www.brainmapping.org/shared/Edinburgh.php>

Datum: _____ IM-Nr.: _____

Ergebnis: Lateralitätsindex: _____ \triangle _____

7 Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1:** NeuroConn DC-Stimulator© mit exemplarischer tDC-Elektrodenpositionierung (https://www.neurocaregroup.com/dc-stimulator_de.html) 10
- Abbildung 2:** Flowchart zur Patientenselektion 15
- Abbildung 3:** Effekt der tDCS auf die individuelle Spikefrequenz: Vergleich der individuellen Anzahl an epilepsietypischen Potentialen (ETP) aus kumulativ 240 min vor (blau) und nach (orange) tDC-Stimulation, signifikante Veränderungen ($p < 0,05$) sind mit (*) gekennzeichnet..... 17
- Abbildung 4:** Graphische Darstellung der individuellen Anzahl an epilepsietypischen Potentialen (ETP) in 10-minütigen Abschnitten pro Stunde vor (blau) und nach (orange) tDC-Stimulation (links), sowie der prozentualen ETP-Änderung über die 24 Stunden nach tDC-Stimulation im Vergleich zur korrespondieren Uhrzeit vor Stimulation (rechts)..... 23
- Abbildung 5:** Statistische Entwicklung der zu erwartenden ETP-Frequenz über die Zeit nach Stimulation. Hierbei stellt die blaue Linie den Spline des statistischen Modells dar. Die y-Achse gibt den Logarithmus der erwarteten ETP-Werte nach Bereinigung für den Effekt der Uhrzeit wieder. Die Graphik ist exemplarisch wie folgt zu lesen: Zum Zeitpunkt 0 sind $\exp(3,3) = 27$ ETPs zu erwarten, wohingegen 12 Stunden nach Stimulation $\exp(2,9) = 18$ ETPs und 24 Stunden nach Stimulation $\exp(2,5) = 12$ ETPs zu erwarten wären..... 24
- Abbildung 6:** Vergleich der Logarithmen der zu erwartenden und realen ETP-Frequenz vor (rot) und nach (türkis) der tDC-Stimulation. Die real beobachteten ETP-Werte sind als Punkte gegenüber der Uhrzeit dargestellt, wobei die Punktgröße die Beobachtungshäufigkeit wiedergibt. Die beiden Linien repräsentieren die mittleren errechneten ETP-Werte mit zugehörigem Konfidenzintervall (schraffierte Flächen). Die errechneten Werte basieren auf einem

vereinfachten gemischten negativ-binomialen Modell, in dem die Zeit seit Stimulation als Effekt außer Acht gelassen wurde.	25
Abbildung 7: Vergleich der individuellen Anzahl epileptischer Anfälle pro 24 Std. vor und nach tDCS, signifikante Veränderungen ($p < 0,05$) sind mit (*) gekennzeichnet.	26
Abbildung 8: Graphische Darstellung der Angaben auf der numerischen Analogskala (NAS) im Comfort Rating Questionnaire (CRQ) zu Nebenwirkungen während der Stimulation	28
Abbildung 9: Graphische Darstellung der Angaben auf der numerischen Analogskala (NAS) im Comfort Rating Questionnaire (CRQ) zu Nebenwirkungen nach der Stimulation	29
Abbildung 10: Graphische Darstellung der Antworten auf der numerischen Analogskala (NAS) im Comfort Rating Questionnaire (CRQ) auf die Frage, ob die Stimulation unangenehm war	29
Abbildung 11: Graphische Gegenüberstellung der Auswertung der prozentualen ETP-Veränderung pro Stunde durch zwei unterschiedliche Untersucher mit Darstellung der linearen Regressionsgerade (rot; $R^2 = 0,861$) mit dazugehörigem 95%-Konfidenzintervall (grün).	30
Abbildung 12: Bland-Altman-Plot zur Darstellung der Interrater-Reliabilität mit Angabe des 95%-Konfidenzintervalls (grün) und Mittelwert der Differenz zwischen Rater 1 und Rater 2 (rot).....	31

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientencharakteristika	16
Tabelle 2: Darstellung von Zeitpunkt und Ausmaß der maximalen ETP-Reduktion pro Stunde, sowie der Summe epilepsietypischer Potentiale (ETP) aus jeweils kumulativ 240 Minuten EEG-Auswertung vor und nach Stimulation und deren prozentuale Veränderung in Folge der tDC-Stimulation. Zur Berechnung des p-Werts wurden der t-Test (a) oder der Wilcoxon-Test (b) für verbundene Stichproben angewendet.	18
Tabelle 3: Anzahl epileptischer Anfälle in 24 Std. vor und 24 Std. nach Stimulation. Insgesamt war die Summe epileptischer Anfälle in den 24 Std. nach tDCS im Vergleich zu den 24 Std. vor tDCS signifikant um 47,6% reduziert ($p=0,041$).	26
Tabelle 4: Kreuztabelle zur Häufigkeitsverteilung der Patientencharakteristika bezogen auf die ETP-Reduktion durch tDC-Stimulation. Zur Berechnung des p-Werts wurde der exakte Test nach Fisher verwendet, signifikante Ergebnisse ($p<0,05$) sind mit (*) gekennzeichnet.....	27

Danksagung

An erster Stelle möchte ich Frau PD Dr. E. Kaufmann für die durchweg engagierte und zuverlässige Betreuung danken. Die von Beginn an strukturierte Begleitung meines Vorhabens und ihre mehrfache Durchsicht der Arbeit mit differenzierten Anmerkungen und wertvoller Kritik haben maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen. Durch ihre passionierte Art konnte sie mich für die Thematik und die Neurologie begeistern und war jederzeit, auch über diese Arbeit hinaus, für mich da. Herzlichen Dank.

Dieser Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. S. Noachtar für die Chance zur Anfertigung der Dissertation in seinem Fachbereich, die jederzeit konstruktiven Hilfestellungen während der Erstellung der Arbeit und die Möglichkeit, von seiner langjährigen Erfahrung profitieren zu können.

Danken möchte ich außerdem allen Probanden für die angenehme Atmosphäre während der tDCS-Interventionen und vor allem für die Studienteilnahme, ohne die die ganze Studie nicht möglich gewesen wäre.

Hervorheben möchte ich auch die MTAs des Epilepsiemonitorings, die mich durch ihre Erfahrung und gewissenhafte Arbeit jederzeit unterstützt haben; die Epilepsie-Arbeitsgruppe, die mich sofort freundlich in das Team integriert hat und Herrn PD Dr. M. Lauseker für die Beratung in statistischen Fragen.

Ein ganz besonderer Dank - der sich nicht nur auf diese Dissertation beschränkt - gilt meiner Familie und Christopher, die mich immer unterstützt haben und dadurch den weiten Weg bis hierher überhaupt erst möglich gemacht haben.

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

**„Wirksamkeit und Verträglichkeit der transkraniellen Gleichstromstimulation
bei Patienten mit pharmakoresistenten fokalen Epilepsien“**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 31.12.2021

Ort, Datum

Mirjam Hordt

Unterschrift Doktorandin