

Epileptologie

NEUROSTIMULATION

Vagusnervstimulation in der Epilepsie –
Patientenselektion

Transcranial Direct-Current Stimulation as
Treatment in Epilepsy

Deep Brain Stimulation for Epilepsy:
an Update

Neurofeedback in der Epilepsie

The Effects of Transcranial Stimulation on
Language Related Large Scale Brain Networks



Levetiracetam DESITIN®



**EPILEPSIE-
THERAPIE
IN INTELLIGENTER
FORM.**

Komplett: Mit allen Darreichungsformen

Flexibel: Durch patientengerechte Lösungen

Bewährt: Starke Wirkung und gut verträglich¹



Teilbar!

Minitabletten

250 mg | 500 mg | 1000 mg

Filmtabletten

250 mg | 500 mg | 1000 mg

Orale Lösung

100 mg/ml

Infusionskonzentrat

500 mg/5 ml

Referenzen:

1. Privitera M., Efficacy of Levetiracetam: A Review of Three Pivotal Clinical Trials; *Epilepsia*, 42 (Suppl. 4):31-35; 2001

Gekürzte Fachinformation Levetiracetam DESITIN® 250 mg, 500 mg und 1000 mg Filmtabletten / Levetiracetam DESITIN® Minipacks mit Mini-Filmtabletten und Lösung (100 mg/ml, Flasche zu 300 ml) / Levetiracetam DESITIN® Infusionskonzentrat (500 mg/5 ml)



W: Levetiracetam (Antiepileptikum); **E:** Zur Monotherapie: bei der Behandlung von partiellen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten ab 16 Jahren mit Epilepsie; Zur Zusatzbehandlung: von partiellen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen und Kindern ab 4 Jahren (Inf.konz.: bei Patienten ab 16 Jahren) mit Epilepsie; von myoklonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren (Inf.konz.: bei Patienten ab 16 Jahren) mit idiopathischer generalisierter Epilepsie; **D:** Monotherapie: Erwachsene (> 16 Jahre): Die Behandlung sollte mit 2 x 250 mg/Tag gestartet werden und nach 2 Wochen auf 2x 500 mg/Tag erhöht werden. Je nach klinischem Ansprechen kann die Dosis in Schritten von 2 x 250 mg/Tag alle 2 Wochen auf max. 2 x 1500 mg/Tag gesteigert werden. Zusatztherapie: Erwachsene (>16 Jahre) und Jugendliche (12 bis 17 Jahre) ab 40 kg: Die therapeutische Dosis beträgt bei Zusatztherapie 1000 mg/Tag. Mit dieser Dosis kann ab dem ersten Behandlungstag begonnen werden. Je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit kann die Tagesdosis bis auf 3000 mg gesteigert werden. Dosiserhöhungen bzw. -reduzierungen können in Schritten von 1000 mg alle 2-4 Wochen vorgenommen werden; Dosisanpassungen: Kinder von 4 bis 11 Jahren und Jugendliche (12 bis 17 Jahre) unter 40 kg: Bei Kindern sollte die Behandlung mit Levetiracetam DESITIN Lösung begonnen werden. Bei Kindern beträgt die initiale therapeutische Dosis 10 mg/kg Körpergewicht zweimal pro Tag. Je nach klinischer Besserung und Verträglichkeit kann die Dosis bis 30 mg/kg zweimal pro Tag erhöht werden. Dosiserhöhungen bzw. -reduzierungen können in Schritten von 10 mg/kg zweimal pro Tag alle 2-4 Wochen vorgenommen werden. Die niedrigste wirksame Dosis sollte angewendet werden. Kinder und Jugendliche > 40 kg werden mit derselben Dosis behandelt wie Erwachsene. Grundsätzlich muss sowohl bei der Mono- wie auch bei der Zusatzbehandlung bei älteren Patienten und solchen mit eingeschränkter Nierenfunktion die Tagesdosis individuell entsprechend der Nierenfunktion angepasst werden; **KE:** Überempfindlichkeit gegenüber Levetiracetam bzw. verwandter Substanzen oder einem der Hilfsstoffe; **VM:** Suizidpotential. Schwere Hautreaktionen, Hypersensibilitätsreaktionen mit systemischer Implikation; Beim Führen von Fahrzeugen und Bedienen von Maschinen ist Vorsicht geboten; **IA:** keine klinisch relevanten Interaktionen beobachtet; **SS/SZ:** SS: nicht anwenden; SZ: nicht empfohlen; **UW:** Sehr häufig: Somnolenz, Asthenie, Müdigkeit, Häufig: Infektionen, Blutbildstörungen, Gewichtsveränderungen, Agitation, emotionale Labilität und andere verhaltensbezogene oder psychopathologische oder zentralnervöse Symptome (s. vollständige Fachinformation), Sehstörungen, Schwindel, Husten, Verdauungsbeschwerden, Hautausschlag und Myalgien; **AK:** B; Stand der Information: September 2014; Weitere Informationen: vollständige Fachinformation unter www.swissmedinfo.ch oder Desitin Pharma GmbH, Hammerstr. 47, 4410 Liestal BL.


DESITIN
SUCCESS IN CNS

Epilepsie-Liga
Seefeldstrasse 84
CH-8008 Zürich

Redaktionskommission

Reinhard E. Ganz | Zürich
Martinus Hauf | Tschugg
Christian M. Korff | Genève
Günter Krämer | Zürich (Vorsitz)
Oliver Maier | St. Gallen
Jan Novy | Lausanne
Fabienne Picard | Genève
Stephan Rüegg | Basel
Serge Vulliémot | Genève
Fred Zubler | Bern

Beirat

Pamela Agazzi | Lugano
Alexandre Datta | Basel
Thomas Grunwald | Zürich
Christian W. Hess | Bern
Anna Marie Hew-Winzeler | Zürich
Günter Krämer | Zürich
Theodor Landis | Genève
Malin Maeder | Lavigny
Klaus Meyer | Tschugg
Andrea O. Rossetti | Lausanne
Stephan Rüegg | Basel
Kaspar Schindler | Bern
Markus Schmutz | Basel
Margitta Seeck | Genève
Urs Sennhauser | Hettlingen
Franco Vassella | Bremgarten
Elmar Zwahlen | Tschugg

Inhalt

Editorial	1 - 3
Vagusnervstimulation in der Epilepsie – Patientenselektion <i>Martinus Hauf, Eirini Tsampikaki und Klaus Meyer</i>	4 - 9
Transcranial Direct-Current Stimulation as Treatment in Epilepsy <i>Markus Gschwind</i>	10 - 18
Deep Brain Stimulation for Epilepsy: an Update <i>Claudio Pollo and Kaspar Schindler</i>	19 - 24
Neurofeedback in der Epilepsie <i>Ute Strehl</i>	25 - 30
The Effects of Transcranial Stimulation on Language Related Large Scale Brain Networks <i>Jochen Kindler, Martinus Hauf and Daniela Hubl</i>	31 - 37
Epilepsie-Liga-Mitteilungen	38 - 46
Kongresskalender	47 - 48



Allgemeines

Epileptologie veröffentlicht sowohl angeforderte als auch unaufgefordert eingereichte Manuskripte über alle Themen der Epileptologie. Es werden in der Regel nur bislang unveröffentlichte Arbeiten angenommen. Die Manuskripte oder wesentliche Teile daraus dürfen auch nicht gleichzeitig anderen Zeitschriften angeboten werden oder anderweitig bereits zur Publikation angenommen worden sein. Alle Manuskripte werden zweifach begutachtet. Von den Beiträgen werden keine Sonderdrucke erstellt, sie werden jedoch als pdf-Datei zusätzlich auf der Liga-Homepage (www.epi.ch) veröffentlicht und können von dort heruntergeladen werden.

Redaktionsanschrift

Unaufgefordert eingereichte Manuskripte (inkl. Briefe an die Herausgeber) sind zu richten an: Frau M. Becker, Redaktion Epileptologie, Schweizerische Liga gegen Epilepsie, Seefeldstr. 84, 8008 Zürich. Tel. 043 477 01 39, Fax 043 488 67 78, e-mail: becker@epi.ch.

Hinweise zur Manuskripterstellung

Manuskripte werden nur akzeptiert, wenn sie den folgenden Kriterien entsprechen. Nicht entsprechend abgefasste Manuskripte werden vor der Begutachtung zurückgesandt.

- 1. Sprache:** Neben deutsch auch englisch und französisch möglich.
- 2. Schreibweise (deutsch):** Als Schreibweise gilt die deutsche Form mit „z“ und „k“ (also z. B. Karzinom), lateinische Fachtermini behalten aber ihre Schreibweise (also z. B. Arteria carotis).
- 3. Form:** Der gesamte Text, einschliesslich Literaturverzeichnis, Tabellen und Abbildungslegenden, ist folgendermassen zu formatieren:
 - DIN-A4-Papier, einseitig (1 1/2- oder 2-zeilig mit max. 30 Zeilen je Seite).
 - Literaturverweise werden gemäss der Reihenfolge, in der sie im Text vorkommen, arabisch nummeriert; im Text erscheinen die Verweiszahlen in eckigen Klammern.
 - Tabellen und Abbildungen haben eine jeweils fortlaufende arabische Nummerierung.
- 4. Reihenfolge:** 1. Titelblatt (ggf. inkl. Danksagung, Förderung durch Hilfe anderer oder Drittmittelfinanzierung), 2. Zusammenfassung in Deutsch, Résumé in Französisch und Summary in Englisch sowie je drei bis fünf Schlüsselwörter, 3. Text, 4. Literatur, 5. Tabellen, 6. Abbildungslegenden und 7. Abbildungen:
 - Das Titelblatt enthält den vollen Titel der Arbeit (deutsch und englisch), Namen und Titel der Autoren, die Kliniken bzw. Institutionen, an denen alle Autoren arbeiten, sowie die vollständige Adresse des federführenden Autors mit Telefon- und Faxnummer sowie e-mail.

- **Zusammenfassung, Résumé und englischer Abstract (mit Titel der Arbeit):** Ohne Literaturzitate und Akronyme sowie unübliche Abkürzungen (je maximal 250 Wörter).
- **Text:** Dabei bei Originalarbeiten Gliederung in Einleitung, Methode (inkl. Untersuchungsmaterial, Patienten, Versuchstiere etc., ggf. auch Angabe über Einwilligung bzw. Einhaltung der Deklaration von Helsinki inkl. Votum einer Ethikkommission), Ergebnisse und Diskussion. Abkürzungen sind bei ihrem ersten Erscheinen im Text voll auszuschreiben.
- **Literaturverzeichnis:** Am Ende der Arbeit werden die Literaturstellen in der im Text zitierten Reihenfolge aufgeführt und nach untenstehendem Muster zitiert. Persönliche Mitteilungen, unveröffentlichte Befunde oder zur Publikation eingereichte Manuskripte werden nicht aufgenommen, sondern entsprechend im Text vermerkt. Zitierungen „im Druck“ bzw. „in press“ beziehen sich nur auf von einer Zeitschrift bereits angenommene Arbeiten (mit Angabe von Zeitschrift und – soweit bekannt – Band und Erscheinungsjahr. Das Zitieren von Arbeiten als „in Vorbereitung“ oder „in preparation“ ist nicht zulässig. Kongressmitteilungen können nur als zitierbare Abstracts oder Beitrag in Proceedings-Bänden berücksichtigt werden.
- **Tabellen:** Jede Tabelle steht auf einer neuen Seite und hat eine kurze erklärende Überschrift. Abkürzungen oder Zeichen sind in einer Fussnote zu erklären.
- **Abbildungslegenden:** Die Legende für jede Abbildung steht auf einer neuen Seite; alle Abkürzungen oder Zeichen sind darin zu erklären.
- **Abbildungen:** Strichzeichnungen, schattierte Zeichnungen oder Fotografien (SW oder Farbe).
- **Zitierweise:** Zeitschriftenartikel: Daoud AS, Batiha A, Abu-Ekteish F et al. Iron status: a possible risk factor for the first febrile seizure. *Epilepsia* 2002; 43: 740-743 (bei bis zu vier Autoren werden alle genannt; Abkürzungen der Zeitschriften nach der „List of Journals indexed in Index Medicus“); Bücher: Shorvon S. Status Epilepticus. Its Clinical Features and Treatment in Children and Adults. Cambridge: Cambridge University Press, 1994; Buchkapitel: Holthausen H, Tuxhorn I, Pieper T et al. Hemispherectomy in the treatment of neuronal migrational disorders. In: Kotagal P, Lüders HO (eds): *The Epilepsies. Etiologies and Prevention*. San Diego, London, Boston et al.: Academic Press, 1999: 93-102

Was ist an die Redaktion einzureichen?

Alle Manuskripte sind inklusive Abbildungen und Tabellen in dreifacher Ausführung einzureichen. Bevorzugt wird eine elektronische Manuskripteinreichung per e-mail (Textverarbeitung: MS Word), alternativ die Zusendung von drei Ausdrucken und einer CD (für Abb. und Tab. ist das verwendete Programm anzugeben).



Liebe Leserin, lieber Leser

Die Hirnstimulation ist eine Methode, die durch Anwendung von elektrischem Strom die Hirnaktivität modifiziert. Die Idee ist bei weitem nicht neu, schon Luigi Galvani und Alessandro Volta haben im späten 18. Jahrhundert Patienten mit Strom behandelt. In den letzten Jahren ist Hirnstimulation aber zu einem echten Headliner geworden, und gerade in der Neurologie ist die tiefe Hirnstimulation (THS) aus der Behandlung des idiopathischen Parkinsonsyndroms nicht mehr wegzudenken. In der Epilepsie sieht es ähnlich aus, neben der schon seit ca. 20 Jahren angewandten Behandlung mittels Vagusnervstimulation (VNS) kommt zunehmend auch die THS zur Anwendung. In den ersten zwei Artikeln wird der aktuelle Wissensstand zu diesen etablierten Behandlungsmethoden zusammengefasst. Im Artikel zur VNS liegt der Schwerpunkt auf den Kriterien der Patientenselektion. Die Autoren diskutieren, ob encephalographische oder bildgebende Methoden hilfreich sein können, den individuellen Therapieerfolg vorauszusagen. Den Einsatz der THS in der Epilepsie diskutiert Prof. Claudio Pollo und fokussiert auf die Vorstellung und Erfahrungen zu den unterschiedlichen Zielpunkten der Elektrodenlage. In dem sich schnell entwickelnden Gebiet der Hirnstimulation ist das, was heute noch experimentell ist, morgen bereits eine etablierte Therapie. Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) ist dafür ein spannender Kandidat. Dr. Markus Gschwind stellt in einem lesenswerten Artikel diese einfach anzuwendende Methode der nicht-invasiven Neuromodulation und die Möglichkeiten in der Epilepsie vor. Eine häufig etwas vergessene Möglichkeit, die Anfallsituation der Patienten mit Epilepsie zu verbessern, ist das Neurofeedback. Ich bin sehr froh über das Update zu dieser Technik der endogenen Hirnstimulation von Frau PD Dr. Ute Strehl, Universität Tübingen.

PD Dr. med. Martinus Hauf

Der abrundende Schluss dieses Heftes ist ein Artikel zur transkraniellen Magnetstimulation (TMS) von PD Dr. Jochen Kindler. Die vorgestellten Daten der neurobiologischen Korrelate zur TMS-Therapie bei psychiatrischen Patienten erinnern immer wieder daran, dass nicht nur die Epilepsien zerebrale Netzwerkerkrankungen sind, und wir von den wissenschaftlichen Erkenntnissen interdisziplinär profitieren können.

Ich wünsche Ihnen eine gute Lektüre.

Martinus Hauf



PD Dr méd. Martinus Hauf

Chère lectrice, cher lecteur,

La stimulation cérébrale est une méthode qui modifie l'activité du cerveau par application d'un courant électrique. L'idée est loin d'être nouvelle, Luigi Galvani et Alessandro Volta, à la fin du 18^e siècle, avaient déjà traité des patients par l'électricité. Ces dernières années, la stimulation cérébrale a cependant pris de l'importance et occupe aujourd'hui véritablement le devant de la scène. En neurologie, justement, la stimulation cérébrale profonde (SCP) est désormais incontournable dans le traitement du syndrome parkinsonien idiopathique. Il en va un peu de même dans l'épilepsie : outre le traitement par stimulation du nerf vague (SNV) appliqué déjà depuis 20 ans environ, la SCP est également de plus en plus utilisée. Les deux premiers articles résumant l'état actuel des connaissances concernant ces deux méthodes thérapeutiques établies. L'article sur la SNV se concentre quant à lui sur les critères de sélection des patients. Les auteurs se demandent si les méthodes encéphalographiques ou d'imagerie pourraient aider à prévoir la réussite individuelle d'un traitement. Prof. Claudio Pollo s'intéresse à l'utilisation de la SCP et plus particulièrement aux premières données à long terme sur cette technique. Le domaine de la stimulation cérébrale évolue rapidement : ce qui est aujourd'hui en phase d'expérimentation sera demain déjà un traitement établi. La stimulation transcrânienne à courant direct (tDCS) est ici un candidat prometteur. Dans un article à lire absolument, Dr Markus Gschwind présente la neuromodulation non invasive, une méthode facile à utiliser, et les possibilités qu'elle offre dans l'épilepsie. Le neurofeedback est une technique thérapeutique trop souvent oubliée qui est utilisée pour améliorer la situation de crise des patients. Je me réjouis donc beaucoup de l'article de PD Dr Ute Strehl, de l'université de Tübingen, qui propose une actualisation des informa-

tions sur cette technique de stimulation cérébrale endogène. Enfin, cette édition se termine par un article de PD Dr Jochen Kindler sur la stimulation magnétique transcrânienne (TMS). Les données de corrélations neurobiologiques exposées sur le traitement par TMS chez les patients psychiatriques nous rappellent que les épilepsies ne sont pas les seules maladies cérébrales dites „de réseaux“. Les résultats présentés de la recherche interdisciplinaire offrent des perspectives nouvelles pour épilepsie également.

Je vous souhaite une bonne lecture.

Martinus Hauf



PD Dr. med. Martinus Hauf

in psychiatric patients provide us with a constant reminder that epilepsies are not the only diseases of the cerebral network and that the presented findings from interdisciplinary research may provide new insights in epilepsies.

I wish you an enjoyable read.

Dear Reader,

Brain stimulation is a method, which modifies brain activity by using electric current. The idea is far from new, Luigi Galvani and Alessandro Volta had already treated patients with electric current in the late 18th century. However, in recent years brain stimulation has really been making the headlines, and it is precisely in neurology that deep brain stimulation (DBS) has now become indispensable as treatment option of idiopathic parkinsonian syndrome. It is similar in epilepsy; in addition to treatment with vagus nerve stimulation (VNS), which has already been used for about 20 years, DBS is also being used increasingly. The first two articles summarise the current level of knowledge about these established methods of treatment. The article on VNS concentrates on the criteria of patient selection. The authors discuss whether encephalographic or imaging methods can be helpful for predicting individual treatment outcomes. Prof. Claudio Pollo discusses the use of DBS in epilepsy and focuses on the first long-term data on this technique. The field of brain stimulation is advancing rapidly: what is still experimental today, is already an established treatment tomorrow. Transcranial direct current stimulation (tDCS) is a promising candidate in this respect. In an article, which is well worth reading, Dr. Markus Gschwind presents this simple-to-use method of non-invasive neuromodulation and the possibilities it offers in epilepsy. A frequently forgotten option for improving the crisis situation of patients with epilepsy is neurofeedback. I am delighted with the update on this endogenous brain stimulation technique from PD Dr. Ute Strehl from the University of Tübingen. Finally, this issue concludes with an article on transcranial magnetic stimulation (TMS) by PD Dr. Jochen Kindler. The data presented on the neurobiological correlates of treatment with TMS

Martinus Hauf

Martinus Hauf^{1,2}, Eirini Tsampikaki² und Klaus Meyer¹

¹ Klinik Bethesda Tschugg, Tschugg

² Universitätsinstitut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Inselspital, Universität Bern

Zusammenfassung

Die Vagusnervstimulation (VNS) ist eine wirksame Behandlungsmethode für pharmakoresistente Epilepsien, die dann in Erwägung gezogen werden kann, wenn ein resektiver epilepsiechirurgischer Eingriff nicht möglich ist oder mit hohen Risiken einhergehen würde. In diesem Artikel werden wir die Wirkungen der VNS-Therapie diskutieren und darlegen, welche klinischen Situationen als besonders geeignet für eine VNS-Therapie zu beurteilen sind. Im zweiten Teil werden wir die vorhandenen Erfahrungen zusammenstellen, wie mit elektrophysiologischen oder bildgebenden Methoden eine Prädiktion der VNS-Wirkung möglich ist.

Epileptologie 2017; 34: 4 – 9

Schlüsselwörter: Vagusnervstimulation, Wirkungsmechanismen, Prädiktion, EEG, funktionelle MRT

Vagus Nerve Stimulation in Epilepsy – Patient Selection

Vagus nerve stimulation (VNS) is an adjunctive treatment for medically refractory epilepsy, which may be considered if a resective epilepsy surgery is not possible or associated to a significant risk of post interventional deficits. In this article, we will review the neurobiological VNS effects and discuss parameters of clinical patient selection for VNS. In the second part electrophysiological and imaging techniques are presented which allow to identify and monitor in vivo VNS effects.

Key words: Vagus nerve stimulation, mode of action, prediction, EEG, functional MRI

La stimulation cérébrale du nerf vague chez l'épilepsie

La stimulation cérébrale du nerf vague (SNV) est un traitement efficace pour les épilepsies réfractaires, qui devrait être envisagé lors qu'une intervention chirur-

gicale de résection n'est pas envisageable ou comporte de grands risques. Nous allons discuter les effets neurobiologiques d'une SNV et les situations cliniques qui sont favorables pour une SNV. Dans la deuxième partie nous allons détailler les données électrographiques et de l'imagerie cérébrale qui peuvent mener dans le future à une présélection de patients pour une SNV plus précise.

Mots clés : Stimulation du nerf vague, effets neurologiques, prédiction, EEG, IRM fonctionnelle

Einleitung

Die Vagusnervstimulation (VNS) ist eine wirksame Behandlungsmethode für pharmakoresistente Epilepsien, die dann in Erwägung gezogen werden kann, wenn ein resektiver epilepsiechirurgischer Eingriff nicht möglich ist oder mit hohen Risiken einhergehen würde. Das Therapieziel mit VNS ist in der Regel eine Anfallsreduktion und primär nicht Anfallsfreiheit. Daher gehört die VNS auch zu den so genannten adjuvanten oder palliativen epilepsiechirurgischen Therapien. Basierend auf mehreren grossen Langzeitstudien ist eine signifikante Reduktion der Anfallsfrequenz bei ca. 50 % der Patienten zu erwarten [1]. Im Umkehrschluss bedeuten diese Studienresultate aber auch, dass bis zu 50 % der behandelten Epilepsie-Patienten in Bezug auf die Anfallsfrequenz keine signifikante Verbesserung ihrer Situation erleben. Die Tatsachen, dass a) für VNS ein operativer Eingriff nötig ist und Fremdmaterial im Körper verbleibt und b) die Verbesserung in Bezug auf die Anfallsfreiheit nur bei jedem zweiten Patient eintritt, haben dazu geführt, dass das Potenzial der VNS nicht ausgeschöpft wird. Diese Entwicklung ist insofern unbefriedigend, da die VNS-Therapie mit vertretbar geringen Risiken und Nebenwirkungen verbunden ist.

In diesem Artikel werden wir die Wirkungen der VNS-Therapie diskutieren und darlegen, welche klinischen Situationen als besonders geeignet für eine VNS-Therapie zu beurteilen sind. Im zweiten Teil werden wir die vorhandenen Erfahrungen zusammenstellen, wie mit elektrophysiologischen oder bildgebenden Methoden eine Prädiktion der VNS-Wirkung möglich ist.

VNS – zerebrale Wirkungen

Die VNS wirkt als Neuromodulation und verändert die Gehirnaktivität kurzfristig, verursacht aber auch längerfristige zerebrale Anpassungsvorgänge. Die zugrundeliegenden Wirkungsweisen einer VNS-Therapie werden weiterhin nur ansatzweise verstanden, und unten beschriebene Effekte treten zum Teil erst nach einigen Monaten der Anwendung auf.

Die elektrische Stimulation des Nervus vagus im Bereich des Halses wird in der Basiseinstellung der VNS in regelmässigen Abständen (alle 5 Minuten für 30 Sekunden) durchgeführt. Dieser Stimulationszyklus wiederholt sich über 24 Stunden am Tag. Die Stimulation führt zu Depolarisationen im peripheren Nerv, die sich insbesondere nach kranial ausbreiten. Der Grossteil der vagalen Nervenfasern projizieren sich in die Kerngebiete im Zentralnervensystem, insbesondere in den Nucleus tractus solitarius (NTS). Dort werden exzitatorische oder erregende Neurotransmitter, insbesondere Glutamat und Aspartat, aber auch inhibitorische Neurotransmitter, insbesondere GABA, ausgeschüttet. Der NTS hat ausgedehnte efferente Verbindungen im Zentralnervensystem, insbesondere zum parabrachialen Nucleus, zur retikulären Formation, zum basalen Vorderhirn, zu Amygdala, Hippokampus und Hypothalamus, dorsaler Raphe, Zerebellum und Rückenmark [2]. NTC-Projektion zu Hirnstammkernen, insbesondere zum Locus coeruleus und den dorsalen Raphekernen modulieren die Serotonin- und Nordrenalin-Ausschüttung im gesamten Gehirn. Diese Modulation der Hirnaktivität führt zu Veränderungen von physiologischen Netzwerken, insbesondere messbar durch Veränderungen des zerebralen Blutflusses und des zerebralen Glutamatgehaltes [3, 4].

Bildgebende Methoden zeigen hämodynamische Korrelate der akuten VNS im Bereich des Nucleus coeruleus wie auch supratentoriell in einer Verteilung, die dem primären Ruhenetzwerk, dem „default network“ (DMN) ähneln [5, 6]. Dieses Ruhenetzwerk nimmt eine wichtige Stellung in der Regulation der globalen und regionalen Hirnaktivität wahr, wenn auch seine Funktionen noch nicht komplett verstanden sind. Die akute Stimulation des Vagusnerves führt zu Aktivierung und Deaktivierung in vielen Gehirnregionen mit einer von der Stimulationsstärke abhängigen überwiegend aber aktivierenden Wirkung [6, 7]. Die chronische VNS wirkt in den subkortikalen Regionen insbesondere Thalamus und Kleinhirn vergleichbar zur akuten VNS, die kortikalen Durchblutungsveränderungen atenuieren oder sind teilweise nicht mehr nachweisbar [8].

Klinische VNS-Wirkungen

Wirkung der akuten VNS

Eine VN-Stimulation kann eingesetzt werden, um ein klinisches Anfallsereignis zu unterbrechen und die Dauer der klinischen Defizite der postiktalen Phase zu verkürzen. Diese Therapieoption ist für die implantierten VNS-Generatoren gegeben, dadurch dass ein externer Magnet über den Generator im linken Thorakalbereich gestrichen wird, und darüber eine akute Stimulation ausgelöst werden kann. Diese Akut-Stimulation ist im Regelfall doppelt so lang und von der Stromstärke um 0.25-0.5 mA höher als die Stimulation im Rahmen der chronischen VNS. Diese akute Stimulation kann vom Patient selber während der Prodromalphase des Anfalls oder während einer Aura ausgelöst werden, alternativ kann auch von Betreuern oder Angehörigen in der frühen Phase eines klinischen Anfalls die akute VNS therapeutisch eingesetzt werden. Im Durchschnitt können 45 % der Patienten durch diese Intervention von dem anfallsunterbrechenden Effekt profitieren [9]. Die Erfassung und Validierung dieses Effektes ist aber eine Herausforderung und die Wirkungshäufigkeit ist in den Studien sehr variabel und reicht von 0 % bis 89 % [9]. Als neue Option, die akute VNS zu nutzen, ist ein neuartiger Generatortyp der VNS verfügbar (Aspire SR 106 R, Livanova). Dieser Generator detektiert prä- oder frühiktale Tachykardien und löst selbstständig im Sinne eines „closed-loop system“ einen akuten VNS-Impuls aus. Die Detektionsrate von anfallsassoziierten Tachykardien ist gut, belastbare Daten zu einer klinischen Verbesserung für diese Patienten liegen jedoch noch nicht vor [10]. Neben den medizinischen Wirkungen auf die Anfälle vermittelt die Möglichkeit der VNS-Selbststimulation in vielen Fällen das Gefühl der Selbstkontrolle, stärkt damit Selbstvertrauen und ermöglicht eine bessere soziale Teilhabe.

Neu verfügbar ist ein tragbares VNS-Gerät, das transkutan im Bereich des Halses appliziert wird und den Vagusnerven an vergleichbarer Stelle wie die implantierte VNS stimuliert (Gamma Core R, Electro core). Technisch wäre dieses Gerät bei Patienten ohne implantierte VNS im Anfall anwendbar. Die Sicherheit und Wirksamkeit in der Epilepsie ist jedoch noch nicht untersucht.

Wirkungen der chronischen VNS auf Anfälle

In den Zulassungs-Studien der 90er Jahre wurde im kurzfristigen Verlauf eine Anfallsreduktion um mehr als 50 % in 30 % der Patienten dokumentiert [11]. Die Erfahrungen der folgenden grossen und relativ langfristigen Therapiestudien berichten eine signifikante Anfallsreduktion um über 50 % in ca. 50 % der behan-

delten Patienten [1]. In der Arbeit von Englot et al. 2011 waren nach 2 Jahren 4,6 % der Patienten anfallsfrei. Die Sturzanfälle zeigen eine Reduktion bis zu 70 %, und generalisierte tonisch klonische Anfälle nahmen stärker als fokale Anfälle ab. In weiteren Langzeitbeobachtungen wurde auch eine signifikante Anfallsreduktion in über 70 % der Patienten publiziert [12]. Weniger gut untersucht, aber wiederholt in der Literatur beschrieben, sind Verkürzungen der postiktalen Phase durch die VNS mit einer schnelleren Reorientierung nach Anfällen. Darüber hinaus zeigen Beobachtungsstudien, und dies konkordant zu unserer persönlichen Erfahrung, dass eine Reduktion der anfallsunterdrückenden Medikation im chronischen Verlauf bei ca. 30 Patienten mit VNS möglich ist [12].

Wirkung der VNS auf Depression und Kognition

VNS hat – wie oben aufgeführt – Wirkungen auf diverse Neurotransmitter und führt zu transsynaptischen Funktionsänderungen in weiten Teilen des Gehirns in kortikalen wie subkortikalen Arealen. Konsekutiv ist eine Wirkung der VNS auf diverse zerebrale Funktionen zu erwarten. Am besten untersucht ist die stimmungsstabilisierende und antidepressive Wirkung der VNS. Die implantierte VNS ist in einigen Ländern, u.a. den USA, als Therapie bei therapieresistenten Depressionen zugelassen. Auch bei Patienten mit Epilepsie und affektiven Störungen konnten wiederholt Verbesserungen der affektiven Störungen im Rahmen der VNS-Therapie dokumentiert werden. Die aktuellen Richtlinien der amerikanischen neurologischen Gesellschaft für Neurologie dokumentieren eine gesicherte positive Wirkung der VNS auf eine Depression bei Patienten mit Epilepsie [13]. Ein positiver Effekt auf einzelne kognitive Eigenschaften wurde wiederholt bei Patienten mit VNS beobachtet, jedoch die Resultate von dezidierten Studien wie auch Metastudien waren negativ in Bezug auf klinisch relevante positive kognitive Effekte der VNS [14, 15]. Bei Patienten mit Epilepsie und Autismus wurde zumindest in einer grossen Untersuchung eine vergleichbare Verbesserung der Anfallssituation unter VNS zur Kontrollpopulation ohne Autismus gefunden. Die Lebensqualität der Patienten mit Autismus zeigte sogar in einigen Aspekten eine überproportionale Verbesserung [16].

Nebenwirkungsprofil der VNS

Neben den perioperativen Komplikationen, hier sind als häufigste die Infektion und die Blutungen insbesondere bei Kindern zu nennen, sind die Nebenwirkungen der VNS abhängig von den Stimulationsparametern und somit individuell anpassbar. Häufig ist die Veränderung der Stimme während der Stimulationsperioden. Es kann zu lokoregionalen Schmerzen kommen,

und Luftnot ist möglich. Es kann insbesondere zu einer Akzentuierung eines Schlafapnoesyndroms kommen. Selten sind bradykarde Herzrhythmusstörungen zum Teil mit Synkopen beschrieben [1, 17].

Prädiktion der VNS-Wirkung

Klinisch

Die längerfristige Anfallssituation verbessert sich signifikant in über 50 % der Patienten mit VNS und insbesondere bei schwerwiegenden Anfallstypen (generalisierte tonisch klonische Anfälle und Anfälle mit Stürzen). Epilepsieformen, die spezifisch nicht auf VNS ansprechen, sind nicht dokumentiert. Primär zugelassen für strukturelle Epilepsien ist eine Anfallsreduktion durch VNS auch bei genetisch generalisierten Epilepsien beobachtet worden [18]. Fontallappenanfälle reagieren möglicherweise besser als Anfälle mit temporalem Anfallsursprung [19, 20]. Als positive Kriterien für das Ansprechen auf VNS sind ein Alter unter 18 Jahren, eine kürzere Dauer der Epilepsieerkrankung, Patienten mit tuberöser Sklerose und strukturellen Epilepsien nach Schlaganfall und Trauma publiziert [21, 22]. Wichtig erscheint den Autoren, das Vorhandensein einer Aura, die eine akute VNS erlaubt, eine präiktale Tachykardie, eine lange postiktale Phase wie auch affektive Störungen bei den Patienten bei der Therapieentscheidung zur VNS zu berücksichtigen, da diese Symptome unabhängig von der Anfallsreduktion durch die VNS verbessert werden können. Die Datenlage erlaubt nicht, eine Verbesserung der kognitiven Leistungen durch die VNS zu erwarten. Patienten mit schweren Epilepsiesyndromen, im Sinne von Lennox-Gastaut-Syndromen, oder Patienten mit Epilepsie und autistischen Symptomen profitieren mindestens in gleichem Umfang von der VNS wie die Vergleichspopulation ohne psychomotorische Beeinträchtigungen.

Prädiktion der VNS-Wirkung aufgrund von bildgebenden und elektrophysiologischen Untersuchungen

Aus der klinischen Patientenselektion für die VNS haben sich in den letzten 20 Jahren keine Kriterien ergeben, die eine Anfallsfrequenzreduktion beim einzelnen Patienten vorhersagen lassen. Wie im ersten Teil des Artikels dargelegt, konnten mit der Entwicklung von quantitativen EEG-Analysen und der funktionellen Bildgebung in den letzten 20 Jahren VNS-Korrelate auf die Hirnfunktion direkt dargestellt werden. Ergänzend sind neuerdings VNS-Generatoren verfügbar, die transkutan, das heisst nicht invasiv und vor der eigentlichen Implantation des VNS-Generators, die akuten VNS-Effekte auslösen können. Erste Arbeiten zeigen, dass die

transkutane und die implantierte VNS vergleichbare Hirndurchblutungsveränderungen auslösen [5]. Hiermit ergibt sich die Möglichkeit, die VNS vor einer Implantation zu testen, und geeignete Prädiktoren für eine Anfallsreduktion zu definieren. Eine erfolgreiche Identifikation von Vorhersageparametern würde die frustrierten Therapieversuche reduzieren.

In interessanten PET-Studien aus den 90er Jahren haben Henry et al. gezeigt, dass bei einer akuten VNS die Durchblutungssteigerung im Thalamus positiv korreliert ist mit einem Ansprechen auf die chronische

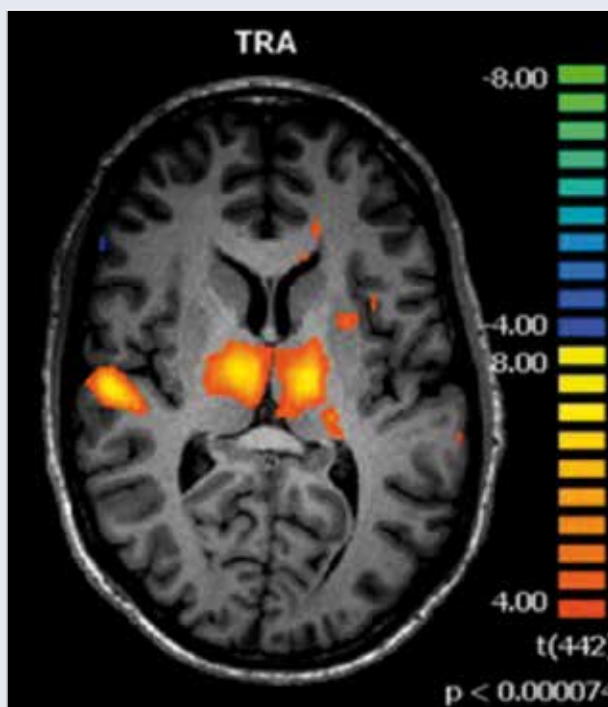


Abbildung 1. Axiale Schicht auf Höhe des Dienzephalons einer simultanen EEG/fMRT-Untersuchung. Daten eines Patienten mit generalisierten Anfällen und interiktalen bifrontalen Spike-Wave-Abläufen. Das Bild illustriert die hämodynamischen Korrelate der interiktalen epileptischen Aktivität in den Basalganglien und dem Thalamus. Zu Details siehe Text.

VNS-Therapie [23]. **Abbildung 1** zeigt exemplarisch die Beteiligung der Basalganglien inklusive des Thalamus im epileptischen Netzwerk eines Patienten mit generalisierten Anfällen. Diese pathophysiologischen Erkenntnisse unterstützen das Konzept, dass Änderungen der Hirnaktivität im Thalamus einen anfallsvermeidenden Effekt haben. Auch bei der Tiefenhirnstimulation in der Epilepsie ist der Thalamus das aktuell bevorzugte Ziel der Elektrodenplatzierung. Eine dezidierte Untersuchungsreihe, die die Effekte der transkutanen VNS auf die Hirndurchblutung misst und Prädiktoren definiert, die das klinische Ansprechen voraussagen, ist noch nicht vorhanden. Hier zu erwähnen ist, dass seit einigen Jahren im MRT eine repetitive und quantifizierbare Hirndurchblutungsmessung mit Arterial Spin Labeling (ASL)

etabliert ist und für diese Untersuchung keine Applikation von radioaktiven Substanzen wie im PET nötig ist.

Im klinischen Kontext wäre ein EEG-basiertes Monitoring der VNS-Wirkung wertvoll. Neben der hier diskutierten Prädiktion ist die Einstellung der optimalen VNS-Parameter komplex und basiert aktuell auf den individuellen Erfahrungen und den Beobachtungen beim einzelnen Patienten. Die Funktionsänderung des Gehirns durch die VNS kann auch im Oberflächen-EEG gemessen werden. EEG-basierte Arbeiten konnten VNS-induzierte Veränderungen in zerebralen Netzwerkaktivitäten durch die Anwendung von quantitativen mathematischen Analysen bei Patienten dokumentieren und Hinweise finden, dass eine Prädiktion des Ansprechens auf VNS möglich ist [24 - 26]. Eine darauf aufbauende Arbeit untersuchte einen methodologisch einfacheren Parameter der kortikalen Synchronisationsmessung („Phase lag index“) und zeigte eine signifikante Assoziation von niedriger Synchronizität im Alpha- und Delta-Band des EEG und positivem Ansprechen auf die VNS [27]. Eine Voraussetzung für einen EEG-basierten Parameter der VNS-Wirkung ist neben der Robustheit auch die Quantifizierbarkeit der Masse. Eine mögliche mathematische Methodik wurde mit Daten aus dem Oberflächen-EEG von einer Gruppe des Neurozentrums des Inselspitals etabliert [28]. Pilotdaten zu einer Analyse mit diesen methodischen Ansätzen zeigt **Abbildung 2**. Eine transkutane VNS wird während eines Standard-EEG angewendet mit einem „on/off“-Design. Die Synchronisationswerte des EEG-Signals zeigen deutliche Veränderungen während der aktiven Stimulation.

Zusammenfassung

Patienten mit pharmakoresistenten Epilepsien, die nicht resezierbar sind, können von einer VNS profitieren. Klinisch schwere Anfälle, insbesondere Sturzanfälle, bessern sich stärker als fokale komplexe Anfallsergebnisse. Positive Kriterien für ein Ansprechen auf VNS sind junges Alter (< 18), kurze Epilepsiedauer, Tuberoöse Sklerose und strukturelle Epilepsien nach Trauma und Schlaganfall. Positiv ist die Einsetzbarkeit der akuten VNS zu werten, die sowohl in der Aura durch den Patienten/Betreuenden, wie auch automatisiert bei präiktaler Tachykardie zur Verbesserung der Anfallsituation beitragen kann. Darüber hinaus wird die Möglichkeit der eigenständigen Anfallsunterbrechung als psychologisch stabilisierender Faktor erlebt. Begleitende affektive Störungen können sich durch die VNS bessern, und eine Reduktion der Medikation ist im chronischen Verlauf bei einem relevanten Anteil der Patienten mit VNS möglich. Die Lebensqualität wird in 80 % der Patienten mit VNS als gebessert geschildert. Das Erreichen einer Anfallsfreiheit ist durch eine VNS-Therapie nicht wahrscheinlich, und ca. 50 % der Patienten zeigen keine signifikante Anfallsreduktion. Hier sind Anstrengungen

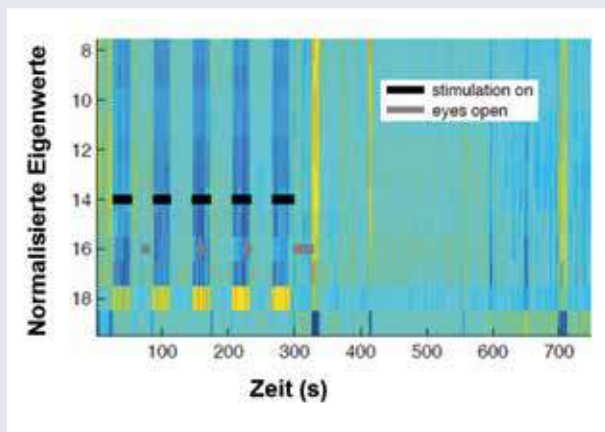


Abbildung 2. Quantitative EEG-Analyse bei Applikation einer transkutanen VNS im „on/off“-Design. Die normalisierten Eigenwerte als Mass der Synchronisation des EEG-Signals zeigen deutliche Veränderungen während der aktiven Vagusnervstimulation (c/o Dr. F. Zubler, Neurologie, Inselspital Bern, Universität Bern).

nötig, die neuen Methoden der EEG-Analyse, der zerebralen Bildgebung und der transkutanen VNS zu evaluieren, und robuste Parameter der Prädiktion der Anfallsreduktion zu definieren.

The Copyright of the images stays with the authors.

Referenzen

- Englot DJ, Chang EF, Auguste KI. Efficacy of vagus nerve stimulation for epilepsy by patient age, epilepsy duration, and seizure type. *Neurosurg Clin N Amer* 2011; 22: 443-448
- Ansari S, Chaudhri K, Al Moutaery KA. Vagus nerve stimulation: indications and limitations. *Acta Neurochir Suppl* 2007; 97: 281-286
- Cheyuo C, Jacob A, Wu R et al. The parasympathetic nervous system in the quest for stroke therapeutics. *J Cereb Blood Flow Metab* 2011; 31: 1187-1195
- Cai PY, Bodhit A, Derequito R et al. Vagus nerve stimulation in ischemic stroke: old wine in a new bottle. *Front Neurol* 2014; 5: 107
- Kraus T, Kiess O, Hosl K et al. CNS BOLD fMRI effects of sham-controlled transcutaneous electrical nerve stimulation in the left outer auditory canal – a pilot study. *Brain Stimul* 2013; 6: 798-804
- Henry TR, Bakay RA, Votaw JR et al. Brain blood flow alterations induced by therapeutic vagus nerve stimulation in partial epilepsy: I. Acute effects at high and low levels of stimulation. *Epilepsia* 1998; 39: 983-990
- Mu Q, Bohning DE, Nahas Z et al. Acute vagus nerve stimulation using different pulse widths produces varying brain effects. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 816-825
- Henry TR, Bakay RA, Pennell PB et al. Brain blood-flow alterations induced by therapeutic vagus nerve stimulation in partial epilepsy: II. prolonged effects at high and low levels of stimulation. *Epilepsia* 2004; 45: 1064-1070
- Fisher RS, Eggleston KS, Wright CW. Vagus nerve stimulation magnet activation for seizures: a critical review. *Acta Neurol Scand* 2015; 131: 1-8
- Fisher RS, Afra P, Macken M et al. Automatic vagus nerve stimulation triggered by ictal tachycardia: Clinical outcomes and device performance – The U.S. E-37 Trial. *Neuromodulation* 2016; 19: 188-195
- Ben-Menachem E, Manon-Espaillat R, Ristanovic R et al. Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 1. A controlled study of effect on seizures. *First International Vagus Nerve Stimulation Study Group. Epilepsia* 1994; 35: 616-626
- Wasade VS, Schultz L, Mohanarangan K et al. Long-term seizure and psychosocial outcomes of vagus nerve stimulation for intractable epilepsy. *Epilepsy Behav* 2015; 53: 31-36
- Morris GL 3rd, Gloss D, Buchhalter J et al. Evidence-based guideline update: vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2013; 81: 1453-1459
- Vonck K, Raedt R, Naulaerts J et al. Vagus nerve stimulation...25 years later! What do we know about the effects on cognition? *Neurosci Biobehav Rev* 2014; 45: 63-71
- Ryvlin P, Gilliam FG, Nguyen DK et al. The long-term effect of vagus nerve stimulation on quality of life in patients with pharmacoresistant focal epilepsy: the PuLSE (Open Prospective Randomized Long-term Effectiveness) trial. *Epilepsia* 2014; 55: 893-900
- Levy ML, Levy KM, Hoff D et al. Vagus nerve stimulation therapy in patients with autism spectrum disorder and intractable epilepsy: results from the vagus nerve stimulation therapy patient outcome registry. *J Neurosurg Pediatr* 2010; 5: 595-602
- Panebianco M, Rigby A, Weston J, Marson AG. Vagus nerve stimulation for partial seizures. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: CD002896
- Ng M, Devinsky O. Vagus nerve stimulation for refractory idiopathic generalised epilepsy. *Seizure* 2004; 13: 176-178
- Burakgazi AZ, Burakgazi-Dalkilic E, Caputy AJ, Potolicchio SJ. The correlation between vagus nerve stimulation efficacy and partial onset epilepsies. *J Clin Neurophysiol* 2011; 28: 380-383
- Englot DJ, Rolston JD, Wright CW et al. Rates and predictors of seizure freedom with vagus nerve stimulation for intractable epilepsy. *Neurosurgery* 2016; 79: 345-353
- Englot DJ, Rolston JD, Wang DD et al. Efficacy of vagus nerve stimulation in posttraumatic versus nontraumatic epilepsy. *J Neurosurg* 2012; 117: 970-977
- Colicchio G, Montano N, Fuggetta F et al. Vagus nerve stimulation in drug-resistant epilepsies. Analysis of potential prognostic factors in a cohort of patients with long-term follow-up. *Acta Neurochir* 2012; 154: 2237-2240
- Henry TR, Votaw JR, Pennell PB et al. Acute blood flow changes and efficacy of vagus nerve stimulation in partial epilepsy. *Neurology* 1999; 52: 1166-1173
- Bartolomei F, Bonini F, Vidal E et al. How does vagal nerve stimulation (VNS) change EEG brain functional connectivity? *Epilepsy Res* 2016; 126: 141-146

25. Fraschini M, Demuru M, Puligheddu M et al. The re-organization of functional brain networks in pharmaco-resistant epileptic patients who respond to VNS. *Neurosci Lett* 2014; 580: 153-157
26. Fraschini M, Puligheddu M, Demuru M et al. VNS induced desynchronization in gamma bands correlates with positive clinical outcome in temporal lobe pharmaco-resistant epilepsy. *Neurosci Lett* 2013; 536: 14-18
27. Bodin C, Aubert S, Daquin G et al. Responders to vagus nerve stimulation (VNS) in refractory epilepsy have reduced interictal cortical synchronicity on scalp EEG. *Epilepsy Res* 2015; 113: 98-103
28. Zubler F, Koenig C, Steimer A et al. Prognostic and diagnostic value of EEG signal coupling measures in coma. *Clin Neurophysiol* 2016; 127: 2942-2952

Address for correspondence:
PD Dr. med. Martinus Hauf
Klinik Bethesda Tschugg
CH 3233 Tschugg
Tel. 0041 32 338 41 25
Hauf.M@klinik-bethesda.ch

Markus Gschwind

Division of Neurology, Department of Clinical
Neurosciences, University Hospitals of Geneva

Summary

Transcranial direct-current stimulation (tDCS) is a widely explored and easy to use technique of non-invasive neuromodulation, which has shown both excitatory and inhibitory effects, depending on the direction of the current flow. Cathodal stimulation has an inhibitory effect on multiple cortical levels, which is of particular interest for the use as treatment of epilepsy. Here, we review the recent literature, especially of 2016, and discuss the important aspects of tDCS, including patient selection, stimulation localization, and evaluation of treatment success, as well as safety, and regulatory aspects.

Epileptologie 2017; 34: 10 – 18

Keywords: Epilepsy, transcranial direct-current stimulation, tDCS, outcome, drug therapy

Transkranielle Gleichstromstimulation als Behandlungsoption bei Epilepsie

Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) ist eine weitverbreitete und einfach zu bedienende Methode der nicht-invasiven Neuromodulation. Je nach Richtung des Stromflusses hat sie exzitatorische oder hemmende Effekte gezeigt. Kathodale Stimulation hat eine kortikal hemmende Wirkung auf mehreren Ebenen, was von besonderem Interesse ist für die Verwendung bei der Behandlung von Epilepsie. Hier besprechen wir die neuere Literatur, insbesondere des Jahres 2016, und diskutieren die wichtigsten Aspekte von tDCS, einschliesslich Patientenauswahl, Lokalisierung der Stimulation und die Evaluation des Behandlungserfolges, sowie sicherheitstechnische und regulatorische Aspekte.

Schlüsselwörter: Epilepsie, transkranielle Gleichstromstimulation, tDCS, Behandlungserfolg, medikamentöse Behandlung

La stimulation transcrânienne à courant continu comme traitement d'épilepsie

La stimulation transcrânienne à courant continu (tDCS) est une technique de neuromodulation non invasive, largement explorée et facile à utiliser. En fonction de la direction du courant, elle a montré à la fois des effets excitateurs et inhibiteurs. La stimulation cathodique a un effet inhibiteur cortical à de multiples niveaux, ce qui est particulièrement intéressant pour l'utilisation dans le traitement de l'épilepsie. Ici, nous passons en revue la littérature récente, en particulier de 2016, et discutons les aspects importants autour de la tDCS, y compris la sélection des patients et la localisation de la stimulation, l'évaluation de l'efficacité du traitement, ainsi que les aspects de sécurité et de réglementation.

Mots clés : Epilepsie, stimulation transcrânienne à courant continu, tDCS, efficacité du traitement, traitement médicamenteux

Introduction

After the initial experiments of Luigi Galvani and Alessandro Volta in the 1790ies, it was discovered that weak galvanic current flowing through different parts of the body could have interesting “physiological effects”, for example relief of musculoskeletal and nociceptive pain (nowadays called Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation, TENS), or relief of mental disorders [1]. During the following centuries electrical stimulation of the brain was part of the psychiatrist's armamentarium, but was largely overshadowed by electroconvulsive therapy and the advent of psychopharmacologic drugs.

Only in the last two decades, this technique, now called transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) was given new scientific basis by fundamental work that promoted growing interest in almost all neurological and psychiatric domains [2 - 5]. In 2016, a review listed 340 published studies (not counting single case reports) on clinical effect of tDCS in patients. TDCS



Figure 1. General Faradization: The physician uses himself as the conductor for the electrical current passing from the machine through to the patient who sits in a chair with his feet on a peddle (New York 1881).

(<https://collections.nlm.nih.gov/catalog/nlm:nlmuid-101436706-img>)

was used in conditions such as mood disorder, schizophrenia, addiction and craving, autism, and attention disorders, tinnitus, pain, cerebral palsy, multiple sclerosis, epilepsy, consciousness disorders, neurodegenerative disorders and post-stroke disability [6]. Today, tDCS has become very popular, and its unsophisticated technique, easy management, and low cost allow an at home use of the device and even self construction by the user, which however raises ethical and legal questions concerning misuse.

A group of European experts recently reviewed the current evidence for therapeutic efficacy of tDCS in all neurologic and psychiatric domains [7]. Class I required studies on 25 patients or more (arbitrary number) having received tDCS treatment, Class II required 10 - 24 patients having received tDCS treatment. Level A (definite efficacy) could not be given for any indication. Level B recommendation (probable efficacy) was given for (1) anodal tDCS of the left primary motor cortex in fibromyalgia; (2) anodal tDCS of the left dorsolateral prefrontal cortex in major depressive episode without drug resistance, and in (3) anodal tDCS of the right DLPFC addiction/craving. Level C recommendation (possible efficacy) was given for anodal tDCS of the motor cortex in chronic lower limb neuropathic pain secondary to spinal cord lesion. On the other hand, Level B recommendation was given for the absence of clinical effects (probable inefficacy) for (1) anodal tDCS of the left

temporal cortex in tinnitus; and (2) anodal tDCS of the left DLPFC in drug-resistant major depressive episode [7]. However, due to the absence of sufficient evidence, no recommendation could be given for migraine, post-operative pain, Parkinson's disease, dystonia, motor stroke, multiple sclerosis, disorders of consciousness, Alzheimer's disease, schizophrenia and epilepsy.

The neurophysiological effect of tDCS

It is important to understand that tDCS applies weak direct-current, which does not induce neuronal firing but modulates the neuronal membrane potentials and alters the cortical activity and excitability [8]. The applied constant electric field induces prolonged neurochemical changes by displacing polar molecules, neurotransmitters and receptors along the cerebral tissue [9, 10], and the current flow provokes a direction (polarity) dependent shift of the membrane potential [2, 11]. Enhanced excitability means an increase of the responsiveness of the neuron to afferent synaptic inputs [12, 13], of the neuronal firing at the surface positive electrode (or decrease at the surface negative electrode) as well as of the size of evoked potentials [14]. Cathodal stimulation (negative, the current flows outwards) leads to cortical inhibition, whereas anodal stimulation (positive, the current flows inward) leads to cortical facilitation with an increase of cortical excitability [5, 15, 16].

Several new studies have recently shed more light on the partially understood effects of tDCS on the cellular targets such as excitatory neuronal somas, axons, dendrites, interneurons, glial cells, and endothelial cells. Neuronal excitability can only be evaluated within subcellular regions because neurons are always simultaneously depolarized and hyperpolarized [17].

For example, using rat hippocampal brain slices and computational modeling, a new study [18] shows that tDCS modulates the likelihood of neuronal firing for a given and fixed synaptic input in an asymmetric way, as under anodal stimulation the opposing polarization of soma and dendrite have a synergistic effect and increase both the spiking probability at the soma as well as the driving force of synaptic activity. Under cathodal stimulation, these opposing effects neutralize each other.

Another new study investigated how tDCS produced task-specific lasting enhancements when applied during training [19]. They analyzed the effects of the application of cathodal and anodal stimulation during plasticity induction of long-term potentiation (LTP) and depression (LTD) at synapses in rat hippocampal slices (between Schaffer collaterals and CA1) in apical and basal dendritic compartments. They showed that both cathodal and anodal stimulation reduced LTD in apical dendrites, but that cathodal stimulation enhanced LTP in apical dendrites while anodal stimulation enhanced LTP in basal dendrites.

In a third study, one-week lasting increases in hippocampal LTP, learning and memory was measured in mice after 20 min of tDCS [20]. These effects were associated with enhancement of acetylation of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) at several levels and enhanced phosphorylation of the C-AMP Response Element-Binding (CREB) protein, suggesting that anodal tDCS increases hippocampal LTP via chromatin remodeling of BDNF regulatory sequences that lead to increased expression of this gene. This gives support to the use of tDCS for the treatment of brain diseases with impaired neuroplasticity, such as Alzheimer's disease and dementia [21, 22], Huntington's disease [22, 23], depression [24, 25], schizophrenia [26], obsessive-compulsive disorder [27], Rett syndrome [22, 28], or anorexia nervosa [29], and it might also explain the effect of tDCS in patients with epilepsy [30, 31].

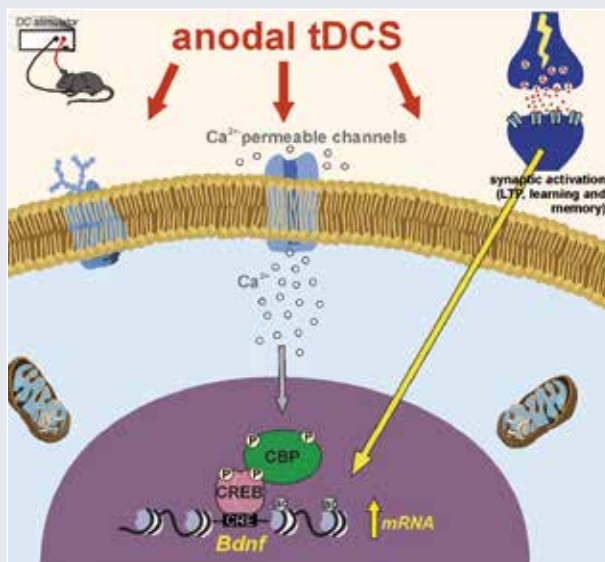


Figure 2. Anodal tDCS (positive, the current flows inward) leads to cortical facilitation with an increase of cortical excitability. The mechanism is via a transient increase in intracellular calcium (Ca²⁺), which initiates molecular cascades that lead to persistent changes in chromatin structure of the Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF), including the phosphorylation of the C-AMP Response Element-Binding (CREB) protein and the recruitment of the CREB-Binding Protein (CBP). As a result, long term potentiation (LTP), as well as learning and memory cause an increased transcription of BDNF [20].

tDCS has promising antiepileptic effects

Five different approaches of brain stimulation are available for treatment of epilepsy, of which today only two are approved in Switzerland, namely Deep Brain Stimulation in the Anterior Thalamic Nuclei (DBS-ANT) and Vagal Nerve Stimulation (VNS). However, Transcranial Magnetic Stimulation (TMS), transcutaneous Vagal Stimulation (tvNS), and tDCS are still in experimental state. So far, the missing evidence of tDCS efficacy in treatment of epilepsy is most likely due to the heterogeneity of the studies (i.e. different stimulation protocols and patient population). In our recent literature review (march 2016 [32]), we found 47 publications of which we counted six case reports [33 - 38] and three sham controlled studies [39 - 41]. In 2016, two new studies were published on patients with mesial-temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis. One was a randomized placebo-controlled, double-blinded clinical trial in 28 adult patients [42], which compared 2mA cathodal tDCS over the epileptic focus during 30 minutes in three consecutive days versus five consecutive days versus placebo stimulation. Seizure frequency and interictal epileptiform discharges (IEDs) were quantified before and after treatment, as well as at 30 and 60 days follow-up. There was a significant reduction of seizure frequency at 30 ($p = 0.001$) and 60 days ($p = 0.0001$) compared to baseline (mean reduction -48%). The reduction was also greater in the five-days group compared to the three-days group. Also a significant short-term reduction of IED was found between baseline and immediately after interventions ($p = 0.041$) in all groups [42]. The other study compared in a cross over design the effect of modulated cathodal stimulation (2mA for 30 min on 3 consecutive days) to sham stimulation in 12 patients [43]. Sham was designed as a short 60 s stimulation that then decreased during 15 s, while the electrodes stayed for 30 minutes over the stimulation site. The mean seizure frequency decreased from 10.58 to 1.67 per month after cathodal tDCS application ($p = 0.003$), and ten patients (83.33%) had more than 50% decrease in their seizure frequency. Six patients (50%) were seizure-free one month after the cathodal tDCS session. However, two patients (16.67%) also showed positive sham effects [43].

Over all, we count now a total of 157 patients that were studied in clinical trials, most of which suffered from mesiotemporal lobe epilepsy (with or without hippocampal sclerosis, $N = 89$, 56%) [41 - 44], followed by dysplasia ($N = 23$, 20%) [45]. The other studies investigated single patients with Rasmussen's encephalitis [34, 35], continuous spikes and waves syndrome during slow sleep (CWSW) or Landau-Kleffner Syndrome [33, 36, 37], epilepsy from vascular lesions ($N = 17$).

tDCS also was evaluated in pediatric population. Although in some studies in patients with CSWS promising results were reported [33, 37], a double-blinded and sham-controlled crossover study in five pediatric

patients with CSWS failed to show a decrease of epileptiform activity with cathodal tDCS [36]. However, suppression of interictal spikes for the duration of 48 hours, together with a small but significant decrease in seizure frequency (-4.8%) during the following four weeks was found in a randomized sham-controlled, unblinded study on 36 children with focal epilepsy (of undefined origin) [40]. Also in 22 children with Lennox-Gastaut syndrome, cathodal stimulation over the motor cortex combined with pharmacologic treatment reduced seizure frequency and IEDs [46].

Regulatory aspects of tDCS

In 2016, a group of experts proposed technical guidelines to ensure a proper and risk free use of tDCS protocols [47]. The safety profile of tDCS is extremely high, if the currently recommended stimulation protocols are respected (stimulation time under 40 min, current under 4 mA, electrical charge under 7.2 Coulombs) [48]. There are only very limited adverse effects, such as local sensory discomfort or mild headache [47 - 49]. Not any serious adverse effect has been reported in more than > 50'000 subjects described in the 340 publications using tDCS in patients [6].

Data from relevant animal models indicate that brain injury by tDCS occurs at predicted brain current densities (6.3 - 13 A/m²) that are over one order of magnitude above those produced by tDCS respecting the guidelines on humans. Moreover, the large body of treated patients included all kinds of neurologically vulnerable individuals, such as children, elderly, patients

suffering from stroke, mood disorders, and epilepsy [48].

In practice, a good contact between electrodes and skin across the whole electrode is important, provided by the use of a gel, cream, or appropriately large, wet electrode, in order to limit excessive current density (which depends on electrode size and shape) and local skin burns [50, 51].

From the regulatory point of view, because tDCS is not yet approved as a treatment for epilepsy, it falls under the requirements for clinical investigations with medical devices. In Switzerland, the requirements for such research carried out prospectively on patients is regarded as clinical trial with medical devices and described by the Human Research Act (HRA 810.30) [52], and Clinical Trials Ordinance (ClinO 810.305) [53], which are the integration of the European regulations into Swiss national laws.

In order to start such a clinical study, the following requirements must be met: Stimulation devices that are not certified for conformity with European standards ("CE marked") must be considered as investigational devices, meaning that, apart from the aspects related to clinical evaluation, a proof of their compliancy with the essential requirements of the European Medical Device Directive (DIR 93/42/EEC) is requested. Currently, many of the tDCS devices available on the market are not approved for human use in Europe. Furthermore, the clinical study documentation must be prepared in compliance with the ISO 14155 standard for clinical investigations (Good Clinical Practice) and needs to be approved by both the competent authority (Swissmedic) and the competent Ethics Committee (Swissethics).

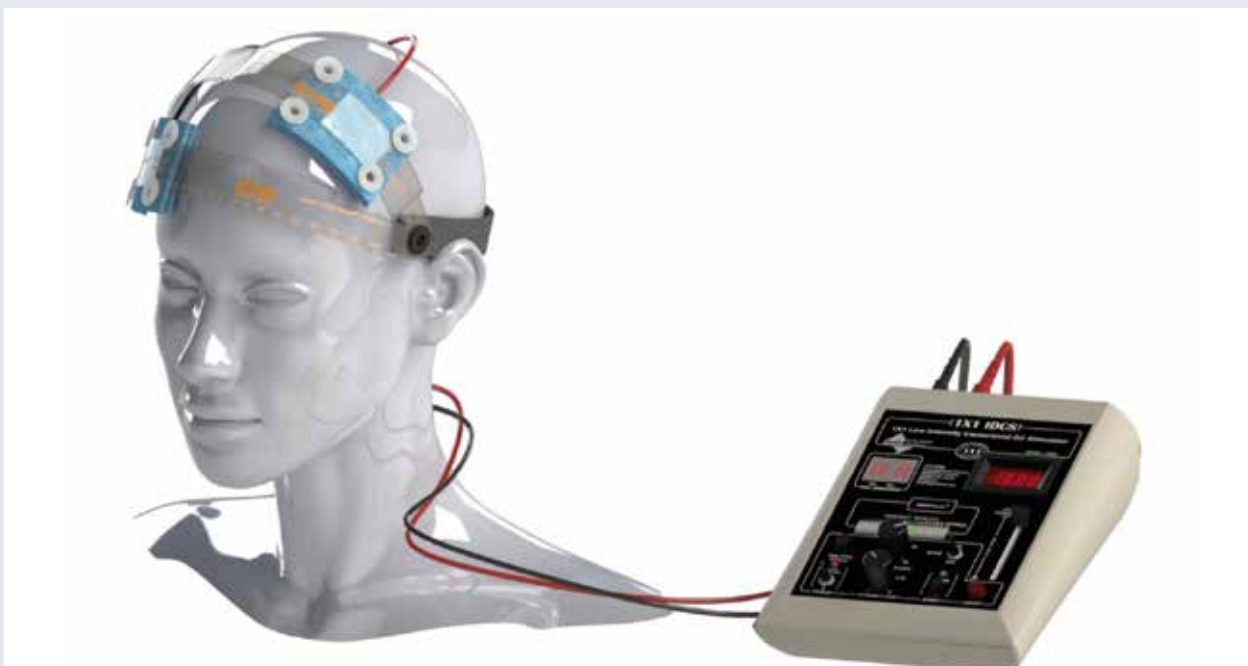


Figure 3. Example of a typical tDCS device comprising the stimulation unit, and 2 sponge electrodes of 5 x 7 cm, mounted on the head with a system of stripes. (<http://soterixmedical.com/research/1x1>).

Careful patient selection

In order to create a homogenous group of patients with the same epilepsy type and localization, patient selection warrants careful consideration. Drug studies have shown that 40 - 50% of patients with focal epilepsy (restricted to one hemisphere only) and about 15% of patients with idiopathic generalized epilepsy (concerning both hemispheres) are refractory to pharmacologic treatment.

“Drug resistant epilepsy” is defined as the absence of complete seizure control despite regular drug intake of 2 or more antiepileptic drugs (AEDs) up to sufficiently high dosages (serum drug level control). With the prescription of a 3rd AED the probability to obtain seizure control increases for not more than 2% [54]. Only in case of drug resistant epilepsy further treatment options need usually to be explored, i.e. epilepsy surgery or neuromodulation. TDCS will come into play only in patients with intractable epilepsy that are not eligible for epilepsy surgery or don't opt for surgery for other reasons [55, 56]. A realistic patient selection will be biased on the drug resistant and inoperable cases. At the current state, neuromodulation techniques are considered as second-line “palliative” treatment, providing additional seizure-control in < 10% of the cases [57].

Important role of ongoing antiepileptic medication

The ongoing antiepileptic medication appears to play a specific role in degree of antiepileptic effects of tDCS and should therefore be controlled during stimulation protocols, or, if not possible, at least reported. Although the enrollment of patients without drug therapy would be the best solution to avoid confounding effects due to the AEDs, this is hardly feasible for ethical reasons, as a withdrawal of AEDs only for the study purpose could not be accepted.

An interesting research line investigated the behavior of neurotransmitters during tDCS, and in relation to this, the effect of concomitant antiepileptic drug treatment (AED). For example, the effects of both anodal and cathodal tDCS were prevented by blocking of glutamate receptors, whereas blocking of sodium and calcium channels inhibited the effects of anodal stimulation only [4, 58]. Moreover, the modulation of GABAergic interneurons was associated to excitatory anodal tDCS effects: the excitatory anodal stimulation effect was decreased by the simultaneous use of tDCS together with lorazepam, resulting in a diminished intracortical activation [59].

Reduced cortical GABA concentrations by decreased GABA synthesis could be demonstrated after the excitatory (anodal) tDCS, using MR spectroscopy, whereas inhibitory (cathodal) stimulation caused a reduction of excitatory glutamatergic neuronal activity [9].

Cathodal stimulation also prevented the normally occurring loss of GABAergic paired-pulse motor inhibition that usually provokes seizures in the context of pentylene-tetrazol use. This shows a further antiepileptic mechanism of cathodal tDCS [60]. The same study also observed a down-shift of EEG frequency spectral power in favor of low EEG frequencies after cathodal tDCS.

Therefore, in order to increase the antiepileptic stimulation effect, it might be suggested to combine cathodal tDCS together with anti-GABAergic AEDs, such as benzodiazepines (or valproic acid, felbamate, topiramate, and barbiturates). The sodium channel blocker carbamazepine selectively eliminated anodal effects by stabilizing the membrane potential voltage-dependently and inhibiting membrane depolarization [4, 58].

The role of localization of the epileptogenic focus

Because the direction of the electrical field influences the tDCS stimulation effect, the exact electrode montage on the head is a primordial factor in the stimulation protocol. The electrical field depends on the polarity of the electrode, as well as on the properties of the scalp and underlying tissue, and the possibility of current shunting by a transgyral or translobar short-cuts [61, 62]. Focality of tDCS is determined by the current density (mA/cm^2), as well as by the distance between the active electrode (over the area of interest) and the reference, and by their sizes.

A more precise and focal control of the current flow might be reached by a multi-electrode approach [63], or even a geodesic guided stimulation localization [64, 65]. However, with an increased focality of tDCS also localization precision of the epileptic focus needs improvement. This can be achieved when taking benefits from electrical high-resolution source localization (ESI) and allowing for in-depth target localization, especially when taking into account the patients individual anatomy [66 - 68].

On the other hand, the advantage of focalization is limited by the sometimes rather diffuse description at hand of the epileptogenic region or even network. The greatest success of neuromodulation is probably deep brain stimulation of the subthalamic nucleus (STN) in Parkinson's disease, which can be explained by the association of several factors: (1) the small size of the STN (< 1 cm), which is precisely localizable in MR scans; (2) the STN being a hub of the major cortico-basal loops; (3) the clear connectivity model of these loops explaining precisely clinical presentation. None of these conditions are given in epilepsy, being a symptom of different heterogeneous conditions covering different brain regions. The different etiologies (cortical dysplasia or brain lesion of variable size, non-lesional epilepsy, variable foci) require different approaches. Although epileptic activity has been shown to not only represent a local process, but is also abnormal neuronal activity

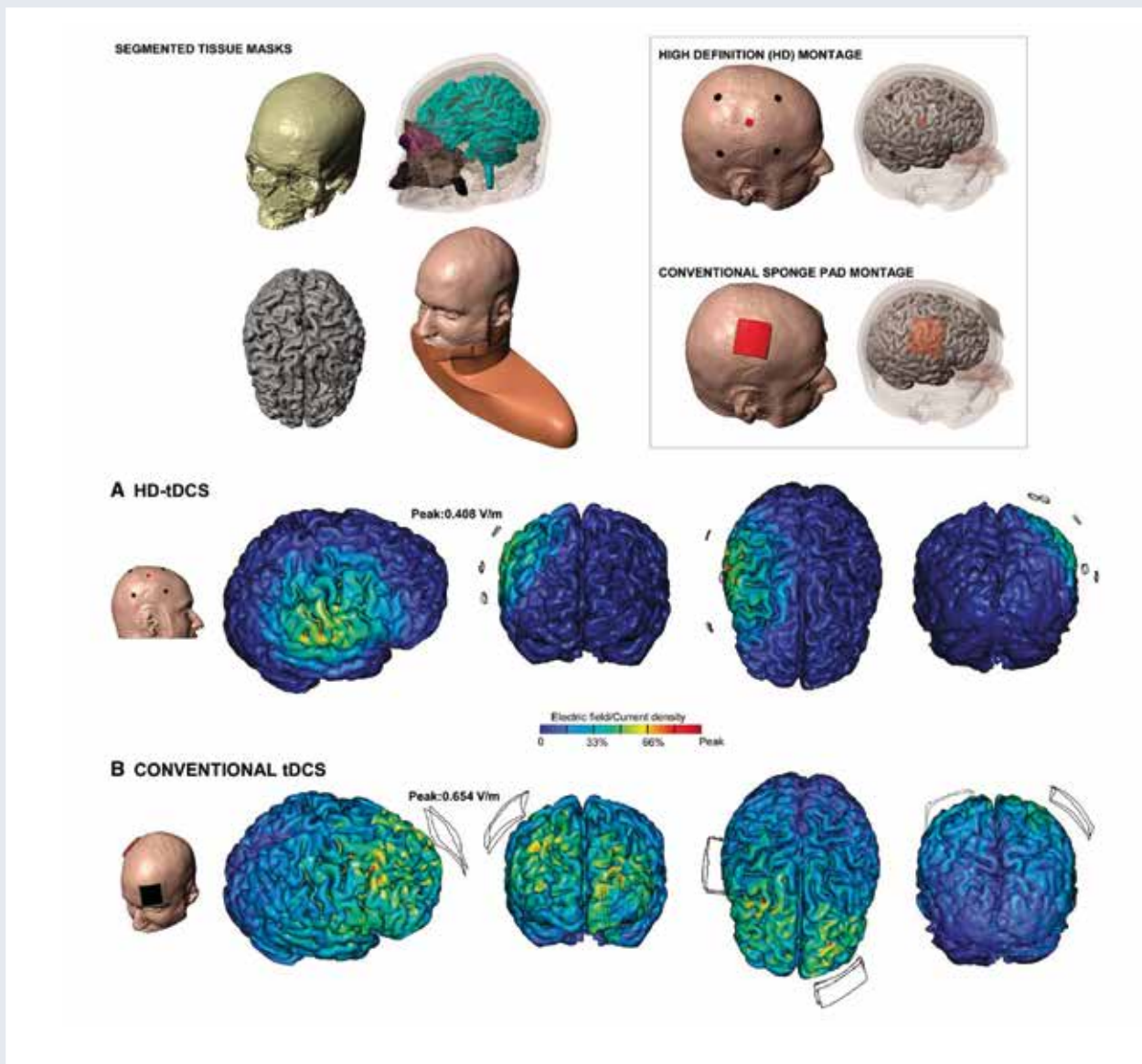


Figure 4. Simulation of the effects of high-definition tDCS (HD-tDCS), using a combination of dot shaped electrodes across the head, compared to conventional tDCS using a bipolar sponge montage. Top left: An individual anatomical head model is created using 4 - 8 tissue segments with different electrical properties. Boxed Right Panel: The distribution of anode and cathode in HD-tDCS (the anode, positioned over the motor region is surrounded by 4 cathodes), and conventional tDCS (anode centered over the motor region and cathode over the contralateral supraorbital region). A: HD-tDCS shows a restricted current flow compared to B: conventional tDCS where the current flow is largely diffuse (reprinted from [71] with permission of Elsevier).

in connected regions [69, 70], it is still very difficult to make use of these connections in order to stimulate the target area remotely. Moreover, the target areas are sometimes extending across several centimeters.

The evaluation of treatment success

Like for pharmacological studies, also in tDCS studies the evaluation of treatment success is based on seizure frequency and IEDs. To observe a significant decrease of seizure is a question of statistical power; for this result the patient needs to present a sufficient amount of seizures in a short time, and the observation period covered

by the study needs to be long enough. Three studies couldn't find change of seizure frequency in the stimulation group compared to the sham group [45] or compared to baseline [36, 44]. Although, Liu et al. [44] had focused on patients with well-controlled TLE, in which no further improvement was actually to be expected.

However, San-Juan et al. used a 60-days observation period on a very homogeneously selected patient group with TLE, in which the monthly seizure frequency at baseline was median of 6 (range 3 - 30). In the group with 3-days stimulation, they observed a > 50% reduction of seizures in 50% of the patients, and in the group with 5-days stimulation even in 62.5% of the patients, however, the same effect was also observed in

25% of patients in the placebo group [42]. The study of Tektürk et al. found a similar result, i.e. a decrease of > 50% seizure frequency, in 10 out of 12 patients with TLE (83.33%), whereas 6 patients (50%) were even seizure-free during one month after stimulation. Nonetheless also here, a positive effect under the sham condition was found in two patients [43].

The effect of tDCS on IEDs is less clear. A significant reduction in IED was found only in one study, immediately after treatment, as well as persisting after 24 and after 48 h [40]. In another study, the focal decrease of 40 - 50%, was measured ipsilateral, but not on the contralateral side [37]. In the other studies it either did not reach significance [45], or no reduction of IEDs was found [36]. The most recent studies did not find any reduction, possibly due to infrequent IEDs at baseline [42, 44]. While interictal spikes are a marker of epileptic activity, their relationship to seizure frequency is not evident. On the other hand, the presence of IEDs in a routine EEG has been shown to be related to a two-fold higher risk of active epilepsy [72], suggesting therefore some prognostic information for clinical efficacy.

Conclusion

So far, tDCS has been investigated in a large spectrum of neurologic and psychiatric disorders in > 50.000 patients, with no reported complications at all. Concerning epilepsy a few studies have demonstrated seizure frequency reduction and IED decrease, however data are not sufficient to provide evidence of its antiepileptic efficacy. The currently most used stimulation protocol consists of a 20 - 40 minutes cathodal stimulation on three to five consecutive days. EEG is monitored before and after stimulation, as well as after one and after two months for long-term effects. When further evaluating tDCS in an antiepileptic purpose, larger studies are warranted across homogenous groups of patients. Very importantly, the ongoing antiepileptic medication plays an important role in tDCS effects and should be taken into account. Several new approaches have been developed to increase stimulation focality (high-definition-tDCS) which parallel the most recent algorithms allowing better localization of the epileptogenic focus (ESI), based on inverse solutions, and the patient's individual anatomy.

Acknowledgements

My thank goes to Professor Margitta Seeck, Geneva, for inspiration and support, and to Dr Agustina Lascano, Geneva, for valuable feedback.

References

1. Zago S, Ferrucci R, Fregni F et al. Bartholow, Sciamanna, Alberti: pioneers in the electrical stimulation of the exposed human cerebral cortex. *Neuroscientist* 2008; 14: 521-528
2. Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol* 2000; 527(Pt 3): 633-639
3. Nitsche MA, Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology* 2001; 57: 1899-1901
4. Liebetanz D, Nitsche MA, Tergau F et al. Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain* 2002; 125: 2238-2247
5. Priori A, Berardelli A, Rona S et al. Polarization of the human motor cortex through the scalp. *Neuroreport* 1998; 9: 2257-2260
6. Lefaucheur JP. A comprehensive database of published tDCS clinical trials (2005-2016). *Neurophysiol Clin* 2016; 46: 319-398
7. Lefaucheur JP, Antal A, Ayache SS et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clin Neurophysiol* 2017; 128: 56-92
8. Purpura DP, McMurtry JG. Intracellular activities and evoked potential changes during polarization of motor cortex. *J Neurophysiol* 1965; 28: 166-185
9. Stagg CJ, Best JG, Stephenson MC et al. Polarity-sensitive modulation of cortical neurotransmitters by transcranial stimulation. *J Neurosci* 2009; 29: 5202-5206
10. Cogiamanian F, Vergari M, Pulecchi F et al. Effect of spinal transcutaneous direct current stimulation on somatosensory evoked potentials in humans. *Clin Neurophysiol* 2008; 119: 2636-2640
11. Nitsche MA, Cohen LG, Wassermann EM et al. Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimul* 2008; 1: 206-223
12. Jefferys JG. Influence of electric fields on the excitability of granule cells in guinea-pig hippocampal slices. *J Physiol* 1981; 319: 143-152
13. Bikson M, Inoue M, Akiyama H et al. Effects of uniform extracellular DC electric fields on excitability in rat hippocampal slices in vitro. *J Physiol* 2004; 557: 175-190
14. 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: 369-382
15. Creutzfeldt OD, Fromm GH, Kapp H. Influence of transcortical d-c currents on cortical neuronal activity. *Exp Neurol* 1962; 5: 436-452
16. 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: 369-382
17. Jackson MP, Rahman A, Lafon B et al. Animal models of transcranial direct current stimulation: Methods and mechanisms. *Clin Neurophysiol* 2016; 127: 3425-3454
18. Lafon B, Rahman A, Bikson M et al. Direct current stimulation alters neuronal input/output function. *Brain Stimul* 2017; 10: 36-45
19. Kronberg G, Bridi M, Abel T et al. Direct current stimulation modulates LTP and LTD: Activity dependence and dendritic effects. *Brain Stimulation* 2017; 10: 51-58
20. Podda MV, Cocco S, Mastrodonato A et al. Anodal transcranial direct current stimulation boosts synaptic plasticity and memory in mice via epigenetic regulation of Bdnf expression. *Sci Rep* 2016; 6: 22180
21. Arancio O, Chao MV. Neurotrophins, synaptic plasticity and dementia. *Curr Opin Neurobiol* 2007; 17: 325-330

22. Zuccato C, Cattaneo E. Brain-derived neurotrophic factor in neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurol* 2009; 5: 311-322
23. Zajac MS, Pang TY, Wong N et al. Wheel running and environmental enrichment differentially modify exon-specific BDNF expression in the hippocampus of wild-type and pre-motor symptomatic male and female Huntington's disease mice. *Hippocampus* 2010; 20: 621-636
24. Brunoni AR, Lopes M, Fregni F. A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008; 11: 1169-1180
25. Dwivedi Y. Brain-derived neurotrophic factor: role in depression and suicide. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2009; 5: 433-449
26. Xiu MH, Hui L, Dang YF et al. Decreased serum BDNF levels in chronic institutionalized schizophrenia on long-term treatment with typical and atypical antipsychotics. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009; 33: 1508-1512
27. Maina G, Rosso G, Zanardini R et al. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in drug-naive obsessive-compulsive patients: a case-control study. *J Affect Disord* 2010; 122: 174-178
28. Zeev BB, Bebbington A, Ho G et al. The common BDNF polymorphism may be a modifier of disease severity in Rett syndrome. *Neurology* 2009; 72: 1242-1247
29. Mercader JM, Fernandez-Aranda F, Gratacos M et al. Blood levels of brain-derived neurotrophic factor correlate with several psychopathological symptoms in anorexia nervosa patients. *Neuropsychobiology* 2007; 56: 185-190
30. Gall C, Lauterborn J, Bundman M et al. Seizures and the regulation of neurotrophic factor and neuropeptide gene expression in brain. *Epilepsy Res Suppl* 1991; 4: 225-245
31. Tanaka T, Saito H, Matsuki N. Inhibition of GABA_A synaptic responses by brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in rat hippocampus. *J Neurosci* 1997; 17: 2959-2966
32. Gschwind M, Seeck M. Transcranial direct-current stimulation as treatment in epilepsy. *Expert Rev Neurother* 2016; 1-15
33. Yook SW, Park SH, Seo JH et al. Suppression of seizure by cathodal transcranial direct current stimulation in an epileptic patient – a case report. *Ann Rehabil Med* 2011; 35: 579-582
34. Tekturk P, Erdogan ET, Kurt A et al. Transcranial direct current stimulation improves seizure control in patients with Rasmussen encephalitis. *Epileptic Disord* 2016; 18: 58-66
35. San-Juan D, Calcano Jde D, Gonzalez-Aragon MF et al. Transcranial direct current stimulation in adolescent and adult Rasmussen's encephalitis. *Epilepsy Behav* 2011; 20: 126-131
36. Varga ET, Terney D, Atkins MD et al. Transcranial direct current stimulation in refractory continuous spikes and waves during slow sleep: a controlled study. *Epilepsy Res* 2011; 97: 142-145
37. Faria P, Fregni F, Sebastiao F et al. Feasibility of focal transcranial DC polarization with simultaneous EEG recording: preliminary assessment in healthy subjects and human epilepsy. *Epilepsy Behav* 2012; 25: 417-425
38. Assenza G, Campana C, Formica D et al. Efficacy of cathodal transcranial direct current stimulation in drug-resistant epilepsy: a proof of principle. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2014; 2014: 530-533
39. Fregni F, Otachi PT, Do Valle A et al. A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with refractory epilepsy. *Ann Neurol* 2006; 60: 447-455
40. Auvichayapat N, Rotenberg A, Gersner R et al. Transcranial direct current stimulation for treatment of refractory childhood focal epilepsy. *Brain Stimul* 2013; 6: 696-700
41. Del Felice A, Magalini A, Masiero S. Slow-oscillatory transcranial direct current stimulation modulates memory in temporal lobe epilepsy by altering sleep spindle generators: A possible rehabilitation tool. *Brain Stimul* 2015; 8: 567-573
42. San-Juan D, Espinoza Lopez DA, Vazquez Gregorio R et al. Transcranial direct current stimulation in mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis. *Brain Stimul* 2017; 10: 28-35
43. Tekturk P, Erdogan ET, Kurt A 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
44. Liu A, Bryant A, Jefferson A 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
45. Fregni F, Thome-Souza S, Nitsche MA et al. A controlled clinical trial of cathodal DC polarization in patients with refractory epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47: 335-342
46. Auvichayapat N, Sinsupan K, Tunkamnerdthai O et al. Transcranial direct current stimulation for treatment of childhood pharmacoresistant Lennox-Gastaut Syndrome: A pilot study. *Front Neurol* 2016; 7: 66
47. Woods AJ, Antal A, Bikson M et al. A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools. *Clin Neurophysiol* 2016; 127: 1031-1048
48. Bikson M, Grossman P, Thomas C et al. Safety of transcranial direct current stimulation: Evidence based update 2016. *Brain Stimul* 2016; 9: 641-661
49. Brunoni AR, Amadera J, Berbel B et al. A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011; 14: 1133-1145
50. Loo CK, Martin DM, Alonzo A et al. Avoiding skin burns with transcranial direct current stimulation: preliminary considerations. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011; 14: 425-426
51. Palm U, Feichtner KB, Hasan A et al. The role of contact media at the skin-electrode interface during transcranial direct current stimulation (tDCS). *Brain Stimul* 2014; 7: 762-764
52. <https://www.admin.ch/opc/en/classified-compilation/20061313/index.html>.
53. <https://www.admin.ch/opc/en/classified-compilation/20121176/index.html>.
54. Brodie MJ, Barry SJ, Bamagous GA et al. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 2012; 78: 1548-1554
55. Hakimi AS, Spanaki MV, Schuh LA et al. A survey of neurologists' views on epilepsy surgery and medically refractory epilepsy. *Epilepsy Behav* 2008; 13: 96-101
56. Uijl SG, Leijten FS, Moons KG et al. Epilepsy surgery can help many more adult patients with intractable seizures. *Epilepsy Res* 2012; 101: 210-216
57. Fisher RS, Velasco AL. Electrical brain stimulation for epilepsy. *Nat Rev Neurol* 2014; 10: 261-270
58. Nitsche MA, Fricke K, Henschke U et al. Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *J Physiol* 2003; 553: 293-301

59. Nitsche MA, Liebetanz D, Schlitterlau A et al. GABAergic modulation of DC stimulation-induced motor cortex excitability shifts in humans. *Eur J Neurosci* 2004; 19: 2720-2726
60. Dhamme SC, Ekstein D, Zhuo Z et al. Acute seizure suppression by transcranial direct current stimulation in rats. *Ann Clin Transl Neurol* 2015; 2: 843-856
61. Miranda PC, Lomarev M, Hallett M. Modeling the current distribution during transcranial direct current stimulation. *Clin Neurophysiol* 2006; 117: 1623-1629
62. Wagner T, Fregni F, Fecteau S et al. Transcranial direct current stimulation: a computer-based human model study. *Neuroimage* 2007; 35: 1113-1124
63. Shin YI, Foerster A, Nitsche MA. Transcranial direct current stimulation (tDCS) – Application in neuropsychology. *Neuropsychologia* 2015; 69: 154-175
64. Turovets S, Volkov V, Zherdetsky A et al. A 3D finite-difference BiCG iterative solver with the Fourier-Jacobi preconditioner for the anisotropic EIT/EEG forward problem. *Comput Math Methods Med* 2014; 2014: 426902
65. Dannhauer M, Brooks D, Tucker D et al. A Pipeline for the Simulation of Transcranial Direct Current Stimulation for Realistic Human Head Models Using SCIRun/BioMesh3D. San Diego, California USA: 34th Annual International Conference of the IEEE EMBS; 28 August - 1 September, 2012
66. Birot G, Spinelli L, Vulliemoz S et al. Head model and electrical source imaging: A study of 38 epileptic patients. *NeuroImage Clinical* 2014; 5: 77-83
67. Lascano AM, Perneger T, Vulliemoz S et al. Yield of MRI, high-density electric source imaging (HD-ESI), SPECT and PET in epilepsy surgery candidates. *Clin Neurophysiol* 2016; 127: 150-155
68. Brodbeck V, Spinelli L, Lascano AM et al. Electroencephalographic source imaging: a prospective study of 152 operated epileptic patients. *Brain* 2011; 134: 2887-2897
69. Engel J, Thompson PM, Stern JM et al. Connectomics and epilepsy. *Curr Opin Neurol* 2013; 26: 186-194
70. Vollmar C, O'Muircheartaigh J, Symms MR et al. Altered microstructural connectivity in juvenile myoclonic epilepsy: the missing link. *Neurology* 2012; 78: 1555-1559
71. Borckardt JJ, Bikson M, Frohman H et al. A pilot study of the tolerability and effects of high-definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS) on pain perception. *J Pain* 2012; 13: 112-120
72. Marson A, Jacoby A, Johnson A et al. Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: a randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 2007-2013

Address for correspondence:
Dr. med. Markus Gschwind
Division of Neurology
Department of Clinical Neurosciences
Hôpitaux Universitaires de Genève
Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4
CH 1211 Genève
Tel. 0041 22 372 82 94
markus.gschwind@gmail.com

Claudio Pollo¹ and Kaspar Schindler²

¹ Neurosurgery and

² Neurology Departments, University Hospital Bern, Inselspital, Bern

Summary

Deep brain stimulation (DBS) has shown efficacy in achieving significant seizure reduction in patients with refractory epilepsy not suitable for resective surgery. Based on the identification of several cortico-subcortical networks involved in epilepsy, several anatomical targets have been proposed for different epileptic syndromes. Among these targets, the most extensively investigated and also showing the most promising results are the anterior nucleus (ANT) as well as the centro-median (CMT) nucleus of the thalamus, and the hippocampus (Hipp). This paper provides a review of the literature in DBS for epilepsy focused on these targets with available data on efficacy as well as side effects. Technological advancements like responsive stimulation (RNS) are also underlined.

Although promising results were reported for these different targets in specific epileptic syndromes, only ANT and RNS were tested on larger series of patients and could reach class I evidence level of efficacy. Moreover, overall data suggest that seizure outcome improves over time.

We suggest that Hipp stimulation should be restricted to MTLE, whereas ANT stimulation could be properly performed also in multifocal seizures with predominant limbic involvement and CMT in generalized epilepsy. RNS should be proposed in focal epilepsy especially from extratemporal origin, even if closed-loop technology could be applied to propagation nodes, such as ANT, Hipp or CMT, thus extending its use to multifocal or even generalized epilepsy.

The complex physiopathology of seizure onset and propagation justifies further electrophysiologic and clinical research for the better understanding of the precise correlations existing between clinical manifestations and the structural and functional networks involved in the control of epileptogenicity. Together with a deeper understanding of the mechanisms of action of DBS at cortico-subcortical, this will certainly be helpful for the refinement of patient selection criteria, anatomical targets and stimulation parameters.

Epileptologie 2017; 34: 19 – 24

Keywords: Deep brain stimulation, epilepsy, anterior nucleus, centro-median nucleus, hippocampus, closed-loop stimulation

Tiefe Hirnstimulation bei Epilepsie: ein Update

Die Tiefe Hirnstimulation (THS) erzielt eine effektive Reduktion der Anfallshäufigkeit bei Patienten, die nicht für resezierende chirurgische Massnahmen geeignet sind. Verschiedene anatomische Zielpunkte wurden aufgrund der Identifizierung von neuronalen kortikalen und subkortikalen Netzwerken als Grundlage für unterschiedliche epileptische Syndrome vorgeschlagen. Unter diesen Zielpunkten wurden die anteriore Thalamuskerngruppe (ANT), der Nucleus centromedianus (CMT) sowie der Hippokampus (Hipp) umfangreich untersucht und zeigen dabei zudem die vielversprechendsten Ergebnisse. Diese Arbeit liefert einen Literaturüberblick über die THS zur Behandlung von Epilepsie mit Augenmerk auf diese drei Zielstrukturen unter Berücksichtigung von Daten über die Wirksamkeit als auch Nebenwirkungen. Innovative Technologien wie die responsive Neurostimulation (RNS) werden ebenfalls thematisiert.

Obwohl vielversprechende Ergebnisse für alle drei Zielpunkte für verschiedene spezifische Epilepsiesyndrome berichtet wurden, gibt es lediglich zur Stimulation des ANT und für die RNS grössere Untersuchungen und eine Klasse-1-Evidenz der Wirksamkeit. Darüber hinaus deuten die Zahlen darauf hin, dass sich die Anfallsergebnisse über die Zeit verbessern.

Wir schlagen vor, dass eine Stimulation des Hipp auf Fälle einer mesialen Temporallappenepilepsie beschränkt werden sollte, wohingegen die Stimulation des ANT im Falle einer multifokalen Epilepsie mit überwiegender Beteiligung des limbischen Systems angewendet und die Stimulation des CMT bei generalisierter Epilepsie durchgeführt werden sollte. RNS sollte für fokale Epilepsieformen mit überwiegendem Anfallsursprung ausserhalb des Temporallappens vorgesehen werden, auch im Falle der Anwendung der adaptiven Stimulation im Bereich von Knotenpunkten der Anfallsausbreitung wie zum Beispiel der ANT, Hipp und CMT und damit einer möglichen Erweiterung der Anwendung im Bereich der generalisierten Epilepsie.

Schlüsselwörter: Tiefe Hirnstimulation, Epilepsie, Nucleus anterior, zentro-medianer Nucleus, Hippocampus, „closed-loop“-Stimulation

La stimulation cérébrale profonde: une revue de la littérature

La stimulation cérébrale profonde (DBS) a démontré son efficacité à réduire la fréquence des crises chez les patients souffrant d'épilepsie réfractaire et qui ne sont pas des candidats à la chirurgie ablative. Basé sur l'identification de différents circuits cortico-sous-corticaux impliqués dans le contrôle de l'épilepsie, plusieurs cibles anatomiques ont été proposées pour différents syndromes épileptiques. Parmi elles, le noyau antérieur (ANT) et le noyau centro-médian (CMT) du thalamus, ainsi que l'hippocampe ont été investiguées de manière plus extensive et ont démontré les résultats les plus prometteurs. Ce travail propose une revue de la littérature concernant la DBS appliquée à l'épilepsie, focalisée sur ces cibles anatomiques, d'après les données sur les résultats et les effets secondaires de cette thérapie disponibles dans la littérature. Les avancées technologiques telles que la stimulation réactive (RNS) sont également soulignées. Bien que des résultats encourageants ont été rapportés pour ces différents cibles dans des syndromes épileptiques spécifiques, seules les stimulation du ANT et la RNS ont été testées à des séries de patients plus larges et ont pu ainsi atteindre un niveau d'évidence d'efficacité de classe I. De plus, l'ensemble des données suggère une augmentation de l'efficacité dans le temps.

Nous suggérons de réserver la stimulation hippocampique aux patients souffrant d'épilepsie réfractaire d'origine méso-temporale, alors que la stimulation du ANT peut être proposée lors d'épilepsies multifocales impliquant principalement le circuit limbique. Enfin la stimulation du CMT pour les épilepsies généralisées. La RNS devrait être proposée pour les épilepsies focales d'origine extratemporale, même si cette technologie pourrait être appliquée à différents nœuds de propagation, tels que le ANT, le CMT ou même à l'hippocampe, étendant ainsi son indication à l'épilepsie multifocale ou voire même généralisée. La physiopathologie complexe de l'origine et de la propagation des crises justifie la continuation de recherches électrophysiologiques et cliniques pour permettre de mieux comprendre les corrélations existant entre les manifestations cliniques et les circuits structurels et fonctionnels impliqués dans le contrôle de l'épileptogénicité. De pair avec une meilleure compréhension des mécanismes d'action de la DBS au niveau cortico-sous-cortical, cette recherche sera certainement utile à la meilleure sélection des patients, des cibles anatomiques et des paramètres de stimulation.

Mots clés : La stimulation cérébrale profonde, épilepsie, noyau antérieur, noyau centro-médian, hippocampe, stimulation « closed-loop »

Introduction

Epilepsy is a potentially devastating neurological disorder affecting more than 50M people world-wide. People with uncontrolled epilepsy are subject to many consequences, such as falls and related injuries, driving restrictions, work limitations, lack of independence, the need of constant supervision, frequent medical consultations, hospital admissions and medically-related expenses. These result in a significant impact on the quality of life, leading to school absenteeism, unemployment, depression and other psychiatric conditions, such as generalized anxiety and phobic disorder, often leading to social isolation and even suicide [1]. Antiepileptic drugs (AEDs) remain the first option for treating epilepsy. However, 20% to 40% of patients will suffer poor control from best medical treatment [2 - 4]. Standard of care for drug-resistant epilepsies in case of focal seizure onset is resective surgery [5]. Seizure freedom can be achieved in 60 - 90% of MTL, glioneuronal tumors, vascular malformations and focal cortical dysplasias [6, 7]. The success of resective surgery is highly dependant on the ability to detect and resect a focal epileptogenic lesion or epileptogenic brain area as well as to interrupt an epileptogenic network. Thus, up to 30 - 40% of medically resistant epileptic patients may not benefit from a resective surgical approach, due to multifocal epilepsy, or high risks of neurological deficits associated with lesion or cortex resection in highly eloquent brain areas. These patients may benefit from vagus nerve stimulation (VNS) in addition to continued medical therapy. VNS offers a mean seizure reduction of 28% for patients in whom it is employed with 23% of patients having a greater than 50% reduction in seizure frequency (Class 1 evidence) [8, 9].

Development of EEG signal analysis has improved our understanding in the neuronal pathways involved in seizure propagation, such as the limbic circuit of Papez [10 - 11] and the diffuse reticulo-thalamo-cortical pathway [12 - 14]. Consequently, the anterior thalamic nucleus (ANT), the hippocampus (Hipp) and the centromedian nucleus of the thalamus (CMT) have been proposed and investigated for Deep Brain Stimulation (DBS) in epilepsy. Other targets have been reported such as the subthalamic nucleus (STN), the caudate nucleus, the mamillothalamic tract, the nucleus ventro-oralis posterior (Vop) of the thalamus, the globus pallidus internus and the nucleus accumbens. Despite increasing interest in DBS for epilepsy, the exact mechanism of DBS is still poorly understood with regard to one specific target or specific network involved in a given epileptic syndrome. The mechanism of DBS induced attenuation of seizure activity possibly mimics that of high frequency DBS for movement disorders. Specifically, neurons adjacent to stimulating electrodes appear to undergo long term inactivation following stimulation, leading to interruption of pathologic network activity [15, 16].

This paper provides an update in DBS for epilepsy, with special attention on the most extensively investigated targets and showing the most promising results, i.e. the ANT, Hipp and CMT.

Targets

ANT stimulation

The ANT is an important hub within the circuit of Papez. It receives projections from the mammillary bodies via the mammillothalamic tract and projects to the cingulate, orbito-frontal and mesial prefrontal cortex [10, 17]. The role of ANT in seizure propagation was investigated in animal models of epilepsy [18]. Previous clinical studies have shown efficacy of high frequency bilateral ANT stimulation in achieving seizure reduction particularly in generalized tonic-clonic seizures (GTCS) as well as complex partial seizures (CPS) with or without secondarily generalized complex partial seizures (SGCPS) sustaining the hypothesis that ANT stimulation could interfere with ictal propagation rather than with seizure onset [19 - 23].

More recent studies conducted on larger series of patients have confirmed the efficacy of ANT stimulation in epilepsy [24 - 27]. The SANTE study group [26] investigated in a prospective double-blind trial the long-term effects of high frequency (145 Hz, 90 μ s, alternating 1 minute on - 5 minutes off) bilateral ANT stimulation in a series of 110 refractory patients with partial seizures suggesting a focal onset, with or without secondary generalization (CPS in 92.7% and SGTCS in 77.3%), originating from different brain areas (TL in 60% and FL in 27.3%). The median seizure reduction was 49% at 1 year and 69% at 5 years follow-up. Accordingly, the responder rate (patients with > 50% seizure reduction) was increased in long-term follow-up (68% at 5 years vs. 43% at 1 year follow-up). These results confirmed that the ANT stimulation efficacy in drug-resistant epilepsy improves over time and that short-term responses may be predictive for long-term outcome. The study also suggested better outcomes in patients with TL (76%) and FL (68%) seizure onset compared to those with seizures originating in other lobes or multifocal epilepsy. Correlation between involvement of the limbic system in the epilepsy genesis/propagation and better seizure control was suggested and confirmed by other groups [22].

Krishna et al. have recently shown that the most efficacious site of stimulation appears to be in the anteroventral part of the nucleus [28].

Hippocampal stimulation

Interest in performing DBS directly in the hippocampus is related to the fact that

- (1) the hippocampus is a major component of the limbic system and the circuit of Papez [10, 11],
- (2) MTLE associated with hippocampal sclerosis is the most common cause of therapy-resistant epilepsy,
- (3) resection of the temporomesial structures is associated with the most favorable seizure outcome, and
- (4) resection of temporomesial structures have been reported to be associated with severe neuropsychological deficits [29 - 30].

High-frequency Hipp stimulation has been shown to significantly decrease afterdischarges duration in stimulated rats versus controls [31].

Velasco et al. were the first to report the effects of high-frequency Hipp stimulation in a series of 10 patients with refractory MTLE. Subacute stimulation (2 weeks) was delivered after invasive seizure recordings, allowing the abolition of both CPS and SGTCS in 7/10 patients. The same group reported later the long-term effects (median follow-up: 18 months) of chronic Hf stimulation in 9 patients with refractory MTLE. The responder rate was 55% with a mean seizure reduction of 80%. The authors observed better responses in patients with normal MRI (4/5 of them became seizure free) compared to those with hippocampal sclerosis. They suggested that neuronal pauperization and/or higher impedance in sclerotic hippocampi could explain less favourable outcomes in this subcategory of patients [32, 33].

Subsequently, the Ghent group [34 - 36] as well as the Lausanne-Geneva group [37 - 38] confirmed long-term effects of Hipp stimulation. In the former group, the responder rate was 70% with a mean seizure reduction of 50% with an average follow-up period of 31 months and responder rate of 80% with mean seizure reduction of 70% after an average follow-up period of 96 months, also suggesting that the antiepileptic effects of Hipp stimulation may improve with time.

The latter group reported a series of 8 MTLE, with a follow-up period of 12 - 24 months with similar results on the seizure rate reduction. The subgroup of 2 patients with hippocampal sclerosis obtained a significant decrease (65 - 75%) in seizure rate only with higher voltage bipolar DBS (≥ 1 V) or with quadripolar stimulation compared to the group without hippocampal sclerosis. They also suggested that better efficacy may be correlated with a biphasic pulse waveform compared to pseudomonophasic stimuli in reducing interictal epileptiform activity during acute stimulation.

The only closed label trial examining hippocampal stimulation, by Tellez-Zenteno et al., included only four patients but imposed a rigorous randomization pattern

for stimulation that continued throughout the duration of seizure assessment [39]. Their results indicate a more modest improvement in seizure outcomes (overall 15% reduction, than the open label trials.

The optimal site of stimulation within the hippocampal structure is still not known. Velasco et al. observed that better seizure suppressive effects were reported in patients with stimulating contacts located in the anterior hippocampus/parahippocampal gyrus, through a possible polysynaptic inhibition on the CA1-CA4 epileptogenic neurons [32]. More recently, Bondallaz et al. [40] reported more favorable antiepileptic effects (seizure reduction > 50%) in patients with the active contacts located close (< 3 mm) to the subiculum, supporting the concept that DBS may rather modulate the epileptogenic network than playing a direct effect on the hippocampal neurons.

CMT stimulation

The rationale for CMT as a potential target for DBS in therapy-resistant epilepsy correlates with its role of important anatomical thalamic relay within the diffuse reticulo-thalamo-cortical activating system, with diffuse projections to the frontal cortex, which contribute to arousal and attention and participate to cortical excitability [41].

Fisher et al. [42] were the first to investigate the effect of bilateral CMT stimulation in a series of 6 patients with intractable focal or generalized onset seizures in a double-blind, sham stimulation controlled design study. The authors reported an average seizure reduction of 30% from baseline in on-stimulation condition (60Hz, 0,5- 10V, 90 μ s, a 1 min on - 4 min off, 2 h/day) compared to 8% decrease when stimulation was turned off. The results did not achieved statistical significance. Nevertheless, in an open-label extension of the trial with stimulation conducted for 24 h/day, 3/6 patients (50%) experienced a \geq 50% reduction of seizures (GTCS).

Velasco et al. [43] observed a significant seizure reduction in patients suffering from Lennox-Gastaut syndrome (80% median seizure reduction after a mean follow-up period of 46 months). Subsequently, Cukiert et al. [44] reported effectiveness of CMT stimulation also in idiopathic generalized epilepsy (and Lennox-like syndrome with a 65 - 98% seizure reduction (mean 80%). Since all patients had received prior callosotomy, the authors were unable to clearly show the real impact of each procedure on seizure frequency.

Recently, Valentin et al. [45] investigated the effect of CMT stimulation in patients suffering from generalized seizures compared with frontal onset CPS (mean follow-up 24 months). They observed an average seizure reduction of 82% (with a 83% responders rate) in generalized seizures compared to 49% (20% responders rate) in frontal CPS.

Specific side effects

Assuming that inhibition of neural pathways could be the underlying mechanism of DBS for better controlling epileptic seizures, one could expect a deterioration of the specific function of the target/network modulated by the electrical current.

ANT stimulation

Oh et al. [27] studied the long-term neuropsychological outcomes in a series of 9 patients who underwent bilateral ANT DBS. The authors did not report any substantial cognitive impairment after chronic ANT stimulation (mean follow-up 34.6 months). They actually observed an improvement in word fluency and delayed verbal memory, suggesting a possible collateral positive effect of ANT stimulation on the limbic memory circuit.

The SANTE study group [26] recently reported subjective depression and memory impairment during the blinded phase in a minority of patients that were not accompanied by significant objective cognitive declines or worsening of depression scores, long-term neurobehavioral worsening either through the blinded phase or in open-label at 7 years. Higher scores were observed at 7 years on measures of executive functions and attention. The overall quality of life of stimulated patients was also improved. Nevertheless, they recommend monitoring and neuropsychological assessment of depression and memory from a theoretical standpoint and because more memory and depression adverse events occurred in the active stimulation than control group.

Hippocampal stimulation

Here also there is no evidence for a significant deterioration of the memory function, even in patients with bilateral implantation. Velasco et al. found a slight improvement in verbal and nonverbal memory [33, 35, 46].

CMT stimulation

Cognitive impairment is usually associated with Lennox Gastaut syndrome as well as idiopathic generalized epilepsy. The assessment of the real stimulation-induced neuropsychological effects may be more difficult. Interestingly, in this population, the seizure reduction was associated with improved ability scale scores and patients with normal development before the onset of epilepsy tended towards a better recovery of their abilities, suggesting that an early approach could allow better psychomotor outcome [43].

Technological advancements

Closed loop stimulation (or responsive neurostimulation: RNS) is defined as the delivery of electrical current to a target, exclusively in response to a specific cue or command (seizure detection by a defined algorithm), compared to open-loop in which electrical current is delivered independently of seizure occurrence time. After a first pivotal study showing promising results [47] Bergey et al. [48] reported their long-term experience using NeuroPace RNS system (NeuroPace, Inc., Mountain View, CA, U.S.A.) on 256 patients. Approximately 1/3 had previous resective surgery and/or VNS. Mesial temporal onset was found in 111/256 of patients (bilateral in 72% of them) whereas neocortical in 126/256 cases (45% temporal and 38% frontal onset). Two epileptic foci had been identified in 48% of cases. Compared to the pivotal trial (37.9% seizure reduction), results at 6-year follow-up showed increased efficacy (mean seizure reduction of 66%).

The ability of reducing seizure rate was independent from seizure onset (neocortex vs. mesial temporal lobe), from the number of epileptic foci as well as from previous invasive recordings or surgical treatments. RNS was approved by the US Food and Drug Administration (FDA) in November 2013 for the treatment of refractory partial seizures.

Conclusion

DBS represents a promising treatment option for a subgroup of carefully selected patients suffering from intractable epilepsy who are not candidates for resective surgery. So far, only ANT stimulation has achieved class I evidence of efficacy for partial onset seizures with or without secondary generalization. The small sample sizes reported prevents conclusive statements on efficacy of Hipp stimulation for MTLE and CMT stimulation for generalized epilepsy. Overall data suggest that seizure outcome improves over time.

As several distinct neuronal networks seem to be involved in the control of epileptogenicity, electrical stimulation delivered at different important nodes of these networks may, at least theoretically, show efficacy on seizure control. The complex physiopathology of seizure onset and propagation justifies further electrophysiologic and clinical research for the understanding of the precise correlations existing between clinical manifestations, epileptogenic brain pathologies, as well as structural and functional networks involved in the control of epileptogenicity. Furthermore, a deeper understanding of the mechanisms of action of DBS at cortico-subcortical levels will certainly be helpful for the refinement of patient selection criteria, anatomical targets and stimulation parameters. In addition, closed-loop technology could be applied to propaga-

tion nodes, such as ANT, Hipp or CMT, thus extending its use to multifocal epilepsy.

References

1. Terra VC, D'Andrea-Meira I, Amorim R et al. Neuromodulation in refractory epilepsy: Brazilian specialists consensus. *Arq Neuropsiquiatr* 2016; 74: 1031-1034
2. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *New Engl J Med* 2000; 342: 314-319
3. Hodaie M, Wennberg RA, Dostrovsky JO, Lozano AM. Chronic anterior thalamus stimulation for intractable epilepsy. *Epilepsia* 2002; 43: 603-608
4. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. A randomized, controlled trial of surgery for temporal lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001; 345: 311-318
5. Engel J, Jr. Why is there still doubt to cut it out? *Epilepsy Curr* 2013; 13: 198-204
6. Morace R, Di Gennaro G, Quarato P et al. Deep brain stimulation for intractable epilepsy. *J Neurosurg Sci* 2016; 60: 189-198
7. Tellez-Zenteno F, Dhar R, Wiebe S. Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Brain* 2005; 128: 1188-1198
8. DeGiorgio CM, Schachter SC, Handforth A et al. Prospective long-term study of vagus nerve stimulation for the treatment of refractory seizures. *Epilepsia* 2000; 41: 1195-1200
9. Lega BC, Halpern CH, Jaggi JL, Baltuch GH. Deep brain stimulation in the treatment of refractory epilepsy: update on current data and future directions. *Neurobiol Dis* 2010; 38: 354-360
10. Papez JW. A proposed mechanism of emotion. *Arch Neurol Psychiatry* 1937; 38: 725-734
11. Oikawa H, Sasaki M, Tamakawa Y, Kamei A. The circuit of Papez in mesial temporal sclerosis: MRI. *Neuroradiology* 2001; 43: 205-210
12. Guye M, Régis J, Tamura M et al. The role of corticothalamic coupling in human temporal lobe epilepsy. *Brain* 2006; 129: 1917-1928
13. Mueller SG, Laxer KD, Barakos J et al. Involvement of the thalamocortical network in TLE with and without mesiotemporal sclerosis. *Epilepsia* 2010; 51: 1436-1445
14. Detre JA, Alsop DC, Aguirre GK, Sperling MR. Coupling of cortical and thalamic ictal activity in human partial epilepsy. Demonstration by functional magnetic resonance imaging. *Epilepsia* 1996; 37: 657-661
15. Lee KH, Roberts DW, Kim U. Effect of high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus on subthalamic neurons: an intracellular study. *Stereotact Funct Neurosurg* 2003; 80: 32-36
16. McIntyre CC, Savasta M, Kerkerian-Le Goff L, Vitek JL. Uncovering the mechanism(s) of action of deep brain stimulation: activation, inhibition, or both. *Clin Neurophysiol* 2004; 115: 1239-1248
17. Child ND, Benarroch EE. Anterior nucleus of the thalamus: functional organization and clinical implications. *Neurology* 2013; 81: 1869-1876
18. Mirski MA, Ferrendelli JA. Anterior thalamic mediation of generalized pentylene-tetrazol seizures. *Brain Res* 1986; 399: 212-223
19. Kerrigan Jf, Litt B, Fisher RS et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of the thalamus for the treatment of intractable epilepsy. *Epilepsia* 2004; 45: 346-354
20. Upton AR, Cooper IS, Springman M, Amin I. Suppression of seizures and psychosis of limbic system origin by chronic stimulation of anterior nucleus of the thalamus. *Int J Neurol* 1985-1986; 19-20: 223-230

21. Lim SN, Lee ST, Tsai YT et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of the thalamus for intractable epilepsy: a long-term follow-up study. *Epilepsia* 2007; 48: 342-347
22. Osorio I, Overman J, Giftakis J, Wilkinson SB. High frequency thalamic stimulation for inoperable mesial temporal epilepsy. *Epilepsia* 2007; 48: 1561-1571
23. Andrade DM, Hamani C, Iozano AM, Wennberg RA. Dravet syndrome and deep brain stimulation: seizure control after 10 years of treatment. *Epilepsia* 2010; 51: 1314-1316
24. Lee KJ, Shon YM, Cho CB. Long-term outcome of anterior thalamic nucleus stimulation for intractable epilepsy. *Stereotact Funct Neurosurg* 2012; 90: 379-385
25. Lehtimäki K, Möttönen T, Järventausta K et al. Outcome based definition of the anterior thalamic deep brain stimulation target in refractory epilepsy. *Brain Stimul* 2016; 9: 268-275
26. Salanova V, Witt T, Worth R et al. Long-term efficacy and safety of thalamic stimulation for drug-resistant partial epilepsy. *Neurology* 2015; 84: 1017-1025
27. Oh YS, Kim HJ, Lee KJ et al. Cognitive improvement after long-term electrical stimulation of bilateral anterior thalamic nucleus in refractory epilepsy patients. *Seizure* 2012; 21: 183-187
28. Krishna V, King NK, Sammartino F et al. Anterior nucleus deep brain stimulation for refractory epilepsy: Insights into patterns of seizure control and efficacious target. *Neurosurgery* 2016; 78: 802-811
29. Dulay MF, Busch RM. Prediction of neuropsychological outcome after resection of temporal and extratemporal seizure foci. *Neurosurg Focus* 2012; 32: E4 doi: 10.3171/2012.1.FOCUS11340
30. Sherman EM, Wiebe S, Fay-McClymont TB et al. Neuropsychological outcomes after epilepsy surgery: systematic review and pooled estimates. *Epilepsia* 2011; 52: 857-869
31. Wyckhuys T, De Smedt T, Claeys P et al. High frequency deep brain stimulation in the hippocampus modifies seizure characteristics in kindled rats. *Epilepsia* 2007; 48: 1543-1550
32. Velasco M, Velasco F, Velasco AL et al. Subacute electrical stimulation of the hippocampus blocks intractable temporal lobe seizures and paroxysmal EEG activities. *Epilepsia* 2000; 41: 158-169
33. Velasco AL, Velasco F, Velasco M et al. Electrical stimulation of the hippocampal epileptic foci for seizure control: a double-blind, long-term follow-up study. *Epilepsia* 2007; 48: 1895-1903
34. Vonck K, Boon P, Achten E et al. Long-term amygdalohippocampal stimulation for refractory temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2002; 52: 556-565
35. Vonck K, Boon P, Claeys P et al. Long-term deep brain stimulation for refractory temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2005; 46: 98-99
36. Vonck K, Sprengers M, Carrette E et al. A decade of experience with deep brain stimulation for patients with refractory medial temporal lobe epilepsy. *Int J Neural Syst* 2013; 23: 1250034. doi: 10.1142/S0129065712500347
37. Boëx C, Seeck M, Vulliémot S et al. Chronic deep brain stimulation in mesial temporal lobe epilepsy. *Seizure* 2011; 20: 485-490
38. Tyrand R, Seeck M, Spinelli I et al. Effects of amygdala-hippocampal stimulation on interictal epileptic discharges. *Epilepsy Res* 2012; 99: 87-93
39. Tellez-Zenteno JF, McLachlan RS, Parrent A et al. Hippocampal electrical stimulation in mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2006; 66: 1490-1494
40. Bondallaz P, Boëx C, Rossetti AO et al. Electrode location and clinical outcome in hippocampal electrical stimulation for mesial temporal lobe epilepsy. *Seizure* 2013; 22: 390-395
41. Lüttjohann A, van Luijtelaar G. The dynamics of cortico-thalamo-cortical interactions at the transition from pre-ictal to ictal LFPs in absence epilepsy. *Neurobiol Dis* 2012; 47: 49-60
42. Fisher RS, Uematsu S, Krauss GL et al. Placebo-controlled pilot study of centromedian thalamic stimulation in treatment of intractable seizures. *Epilepsia* 1992; 33: 841-851
43. Velasco AL, Velasco F, Jiménez F et al. Neuromodulation of the centromedian thalamic nuclei in the treatment of generalized seizures and the improvement of the quality of life in patients with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 2006; 47: 1203-1212
44. Cukiert A, Burattini JA, Cukiert CM et al. Centro-median stimulation yields additional seizure frequency and attention improvement in patients previously submitted to callosotomy. *Seizure* 2009; 18: 588-592
45. Valentin A, García Navarrete E, Chelvarajah R et al. Deep brain stimulation of the centromedian thalamic nucleus for the treatment of generalized and frontal epilepsies. *Epilepsia* 2013; 54: 1823-1833
46. McLachlan RS, Pigott S, Tellez-Zenteno JF et al. Bilateral hippocampal stimulation for intractable temporal lobe epilepsy: impact on seizures and memory. *Epilepsia* 2010; 51: 304-307
47. Heck CN, King-Stephens D, Massey AD et al. Two-year seizure reduction in adults with medically intractable partial onset epilepsy treated with responsive neurostimulation: final results of the RNS System Pivotal trial. *Epilepsia* 2014; 55: 432-441
48. Bergey GK, Morrell MJ, Mizrahi EM et al. Long-term treatment with responsive brain stimulation in adults with refractory partial seizures. *Neurology* 2015; 84: 810-817

Address for correspondence:
Prof. Dr. med. Claudio Pollo
Stv. Chefarzt
Stereotactic, functional and epilepsy neurosurgery
Department of Neurosurgery
University Hospital Bern
Inselspital
CH 3010 Bern
Tel. 0041 31 632 08 10
claudio.pollo@insel.ch

Zusammenfassung

Neurofeedback für Patienten mit einer Epilepsie beruht auf Studien in der ersten Hälfte des letzten Jahrhunderts, in denen gezeigt wurde, dass elektrophysiologische Hirnaktivität willentlich gesteuert werden kann. Gut 30 Jahre später wurde diese Methode erstmals erfolgreich in einer klinischen Population angewendet. Für das Feedback der langsamen kortikalen Potenziale wurde wiederholt und in einer kontrollierten Studie beobachtet, dass dies bei therapieresistenten Patienten mit fokalen Anfällen zu einer Kontrolle und Verringerung von Anfällen eingesetzt werden kann. Sowohl die Selbstregulation der langsamen Potenziale als auch der Rückgang der Anfälle erwies sich 10 Jahre nach Ende der Behandlung als stabil. Bildgebende Untersuchungen stützen die Annahme, dass mit Hilfe des Neurofeedbacks eine „endogene Stimulation“ ermöglicht wird, die zu einer Hemmung der sich vor einem Anfall ausbreitenden Erregung führt.

Epileptologie 2017; 34: 25 – 30

Schlüsselwörter: Neurofeedback, EEG, langsame kortikale Potenziale, Epilepsie, Therapieresistenz, fokale Anfälle

Neurofeedback en épilepsie

Le neurofeedback pour les patients épileptiques repose sur des études de la première moitié du siècle dernier qui ont montré que l'activité électrophysiologique du cerveau peut être sciemment contrôlée. 30 ans plus tard, cette méthode a été appliquée pour la première fois avec succès auprès d'une population clinique. Concernant le feedback des potentiels corticaux lents, une étude contrôlée a permis d'observer une nouvelle fois que cette technique peut être utilisée chez les patients souffrant de crises focales et résistant au traitement pour contrôler et réduire les crises. Aussi bien l'autorégulation des potentiels lents que le recul des crises se sont avérés stables 10 ans après la fin du traitement. Les examens d'imagerie confirment l'hypo-

Ute Strehl,

Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie, Medizinische Fakultät; Eberhard Karls Universität Tübingen, Deutschland

thèse selon laquelle le neurofeedback permet une « stimulation endogène » entraînant une inhibition de l'excitation qui se propage avant une crise.

Mots clés : neurofeedback, EEG, potentiels corticaux lents, épilepsie, résistance au traitement, crises focales

Neurofeedback for Patients with Epilepsy

Already during the first half of the 20th century the possibility to self-regulate brain activity was reported. It took 30 more years to demonstrate that patients with epilepsy might benefit from this treatment. A successful study of feedback of slow cortical potentials (SCP) was replicated in a controlled design and yielded control of slow cortical potentials and reduction of focal seizures in patients with refractory epilepsy. These results turned out to be stable 10 years after the end of treatment. An imaging study supports the assumption that SCP-neurofeedback works as “endogenous on-off stimulation” allowing inhibition of spreading excitation that normally would lead to a seizure.

Key words: Neurofeedback, EEG, slow cortical potentials, refractory epilepsy, focal seizures

In der Einleitung ihres Übersichtsartikels zu neuen Entwicklungen im Verständnis der Epilepsie und hieraus abzuleitenden therapeutischen Strategien verweisen Lerche und Kollegen darauf, dass die bisherige Behandlung von Epilepsien abgesehen von der Epilepsiechirurgie rein symptomatisch erfolgt. Trotz Zulassung zahlreicher neuer Medikamente sei der Anteil von etwa 30 % therapieresistenter Menschen mit Epilepsie seit Jahren unverändert. Entsprechend fordern die Autoren, therapeutische Strategien mit völlig neuen Ansätzen zu entwickeln [1]. Anders als die Autoren, die sich dabei auf verschiedene grundlegende Aspekte der Epileptogenese beziehen, soll im vorliegenden Artikel die Behandlung mit Hilfe von Neurofeedback als neuer Ansatz vorgestellt werden. In der abschliessenden Diskussion wird dann die Frage aufgegriffen, ob und

inwiefern sich Neurofeedback von symptomatischen Behandlungsansätzen unterscheidet.

Was ist Neurofeedback?

Neurofeedback bezieht sich auf die Rückmeldung neuronaler Vorgänge in Echtzeit. Das Ziel ist, dass der Patient diese Vorgänge selbst zu regulieren lernt und damit in die Lage versetzt wird, bestimmte Parameter seiner Hirnaktivität endogen zu stimulieren. Es handelt sich dabei um einen Lernprozess, der auf den Prinzipien der klassischen und operanten Konditionierung beruht. Die ersten Experimente zur klassischen Konditionierung von EEG-Aktivität wurden bereits 1935 [2] und 1936 [3] publiziert. Über die Konditionierung der Alpha-Blockade wurde in den 40er Jahren berichtet [4, 5], es folgten die Arbeiten von Kamiya, der zunächst zeigte, dass Probanden das Auftreten von Alpha-Aktivität korrekt wahrnehmen, und dass sie diese Aktivität willentlich beeinflussen können [6]. Erstmals bei einem Patienten mit Epilepsie verwendeten Serman und Friar [7] ein Feedback des sensomotorischen Rhythmus (SMR), das zu einer deutlichen Reduktion der Anfallshäufigkeit führte. Seitdem wurde in weiteren Studien an Patienten die Wirksamkeit eines Feedbacks oszillatorischer Aktivität, aber auch die des Feedbacks der langsamen kortikalen Potenziale, das direkt das Erregungsniveau des Kortex zu regulieren vermag, untersucht. Auf die verschiedenen Vorgehensweisen und ihre pathophysiologische Begründung wird im Detail weiter unten eingegangen.

An dieser Stelle ist anzumerken, dass „Neuro“- und „EEG“-Feedback zwar häufig synonym verwendet werden, es aber nicht sind. So ermöglicht ein Feedback mit Hilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT-Feedback) die lokale Veränderung des Sauerstoffgehalts im Blut, der im engen Zusammenhang mit neuronaler Aktivität steht. Auch die Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) erfasst hämodynamische Aspekte kortikaler Aktivität. Beide Verfahren kommen bislang nur in der Epilepsie-Diagnostik, nicht aber als Feedback-Methode zum Einsatz, was möglicherweise auf die eher eng umschriebenen Zielgebiete dieser Verfahren zurückzuführen ist.

Warum Neurofeedback?

Abgesehen von der eher unspezifischen Forderung, dass in Anbetracht des nicht unerheblichen Prozentsatzes therapieresistenter Patienten weitere therapeutische Optionen entwickelt und erprobt werden sollten, werden die Gründe für Neurofeedback spezifisch in Abweichungen oszillatorischer Aktivität und der Pathophysiologie einer Epilepsie bzw. eines Anfalls gesehen.

So hatten Serman und Mitarbeiter zunächst in Tierstudien zeigen können, dass zunehmende Synchro-

nizität des sensomotorischen Rhythmus (SMR; 12 - 15 Hz, abgeleitet an der sensomotorischen Rinde) mit vermehrter thalamokortikaler Hemmung einhergeht. Patienten zeigten nach einem SMR-Training nicht nur weniger Anfälle, sondern auch mehr Schlafspindeln und eine Konsolidierung des Schlafs sowie bessere kognitive Leistungen [8]. Neuere Ansätze melden jene Oszillationen zurück, die im Vergleich mit gesunden Kontrollgruppen [9] über- oder unterrepräsentiert sind. Auch der Abgleich mit einer normativen Datenbasis und/oder die Verringerung von Kohärenzen zwischen den Hemisphären wird als Grundlage von Feedback-Protokollen gewählt [10]. Abgesehen davon, dass es für diese Protokolle nur Fallberichte, aber keine kontrollierten Studien gibt, werden die an normativen Datenbanken ausgerichteten Ansätze wegen ihrer fraglichen Validität kritisiert [11, 12].

Während Veränderungen in der oszillatorischen Aktivität allenfalls als Begleitphänomene oder Folgen epileptischer Aktivität anzusehen sind, sind die langsamen kortikalen Potenziale (LP) direkt am Anfallsgeschehen beteiligt. LP gehören zur Familie der ereigniskorrelierten Potenziale (EKP) und regulieren die Erregungsbereitschaft kortikaler Areale. Sie sind Phänomene im EEG, die zwischen mehreren hundert Millisekunden bis zu einigen Sekunden andauern können (und daher oft auch Gleichspannungspotenziale genannt werden). Neurophysiologisch repräsentieren sie den Depolarisationsgrad der apikalen Dendriten kortikaler Pyramidenzellen. Eine elektrisch negative Potentialschwankung erleichtert aufmerksame, schnelle und zugleich korrekte motorische und kognitive Antworten. Eine elektrisch positive Potentialschwankung „beendet“ die Erregungsbereitschaft und ist vermutlich auf somanahe Hemmprozesse zurückzuführen. Grundsätzlich wird eine Übererregung des Kortex durch negative Rückmeldeschleifen zwischen Kortex und Basalganglien verhindert [13]. Dass diese Hemmprozesse im Fall eines epileptischen Anfalls versagen, zeigt sich in negativen Potenzialen vor und während eines Anfalls [14 - 17]. Da nach einem Anfall positive Potentialschwankungen beobachtet werden [17], sollen die Selbstregulation der LP und insbesondere die Veränderungen in Richtung einer Positivierung dem Mangel an Hemmung entgegenwirken.

Feedback der langsamen kortikalen Potenziale

Im Folgenden wird ausschliesslich das Feedback der LP vorgestellt. Wie dargestellt, gibt es hier eine pathophysiologische Begründung des Vorgehens und kontrollierte Studien zur Wirksamkeit, auf die weiter unten eingegangen wird.

Für das Training werden als technische Komponenten ein Computer, ein Bildschirm für den Patienten sowie ein Verstärker benötigt. Der Verstärker muss die Daten mit einer Zeitkonstante von mindestens 10

Sekunden aufzeichnen. Die Rückmeldung erfolgt in Echtzeit. Das EEG wird an Cz gegen eine inaktive Referenz abgeleitet. Da Augenbewegungen als Artefakte im EEG erkannt werden müssen, wird mit je zwei vertikal und horizontal angebrachten Elektroden ein Elektrokulogramm aufgezeichnet. Die Anbieter kommerzieller Systeme haben unterschiedliche Algorithmen entwickelt, um eine online-Kontrolle zu ermöglichen. In der Regel bieten die Verstärker weitere Optionen zur polygraphischen Ableitung etwa von Muskelaktivität und/oder der Atmung an.

Die Software für das Training der LP sieht N Durchgänge à jeweils 8 Sekunden vor, in denen eine Veränderung des Potenzials nach negativ oder positiv vorzunehmen ist. Eine einzelne Sitzung umfasst etwa 120 bis 140 Durchgänge. Die Baseline wird unmittelbar vor jedem einzelnen Durchgang neu bestimmt. Neben dem unmittelbaren Feedback, das durch beliebige Animationen erfolgt, kann am Ende des Durchgangs eine Verstärkung (zum Beispiel eine Sonne oder ein Smiley) angeboten werden, wenn der Durchgang als Ganzer als erfolgreich eingestuft wurde (siehe **Abbildung 1**). Neben den beiden Aufgaben (Positivierung/Negativierung), die mit einfachen Symbolen angezeigt werden, unterscheidet man die Bedingungen Feedback und Transfer. In den Transfer-Durchgängen wird kein

Feedback gegeben, sondern nur am Ende die Verstärkung gezeigt, wenn die Regulation erfolgreich war. Transfer-Durchgänge sollen den Patienten möglichst von Beginn an daran gewöhnen, die Regulation der Potenziale auch ohne Feedback anzuwenden. Die Fähigkeit zur Selbstregulation ohne Feedback hat sich sowohl für Patienten mit einer Epilepsie [18] als auch bei Kindern mit ADHS [19, 20] als prädiktiv für den klinischen Erfolg erwiesen.

Die Anzahl notwendiger Sitzungen ist bislang nicht empirisch systematisch bestimmt, sondern leitet sich vor allem aus der Konvention ab. In kontrollierten Studien werden zwischen 25 und 35 Sitzungen durchgeführt, wobei das Training in Blöcken von 10 bis 15 Sitzungen während 2 bis 4 Wochen mit einer etwa 6-wöchigen Pause zwischen den Blöcken stattfindet. In der Praxis wird das Training meist in geringerer Frequenz durchgeführt. Im Hinblick auf den (schnellen) Lernfortschritt sollten zumindest für den Beginn mehrere Sitzungen pro Woche vorgesehen werden.

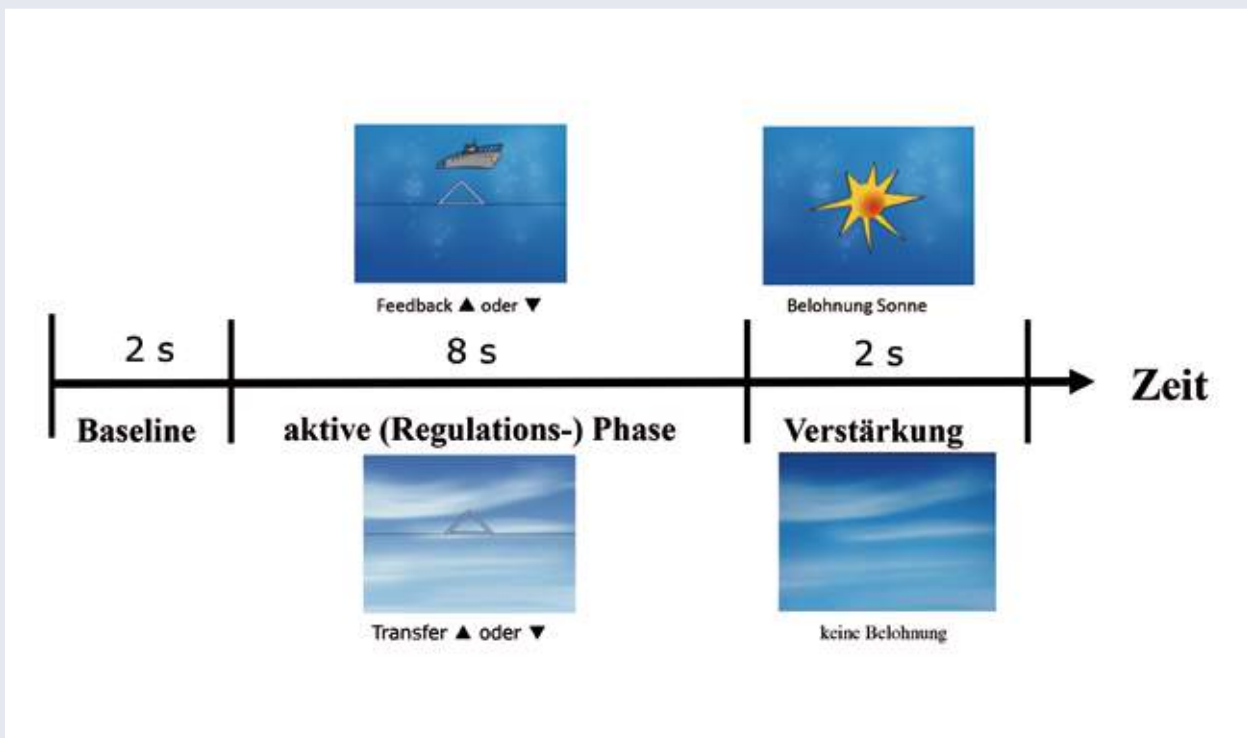


Abbildung 1: Aufgaben, Bedingungen und zeitlicher Ablauf eines Durchgangs

Die Abbildung zeigt den Verlauf eines Durchgangs. ▲ bedeutet, dass gegenüber der Baseline eine Negativierung hergestellt werden soll. Das Feedback-Objekt bewegt sich bei korrekter Regulierung in der oberen Hälfte des Bildschirms von links nach rechts. Entsprechend fordert ▼ zu einer positiven Potenzialverschiebung auf. Das Objekt soll sich in der unteren Hälfte von links nach rechts bewegen. Bei Transfer-Durchgängen wird das Objekt nicht gezeigt. War die Regulation erfolgreich, wird eine Sonne am Ende des Durchgangs gezeigt (oben rechts). War der Durchgang nicht erfolgreich, bleibt der Bildschirm leer (unten rechts). Bilder mit freundlicher Genehmigung der neuroCare group.

Verhaltensmedizinisches Therapieprogramm

Mit Hilfe des Neurofeedback-Trainings können Patienten lernen, ihre neuronale Erregbarkeit zu regulieren. Ein verhaltensmedizinisch orientierter Rahmen vermittelt darüber hinaus weitere Schritte zur Reduzierung der Anfallshäufigkeit. Mit Hilfe detaillierter Tagebücher werden mögliche externe und interne Auslöser von Anfällen erfasst, die Vermeidung oder Bewältigung dieser Auslöser erarbeitet sowie positive wie negative Konsequenzen von Anfällen aufgedeckt und, wo möglich und nötig, geändert. Im Mittelpunkt aber steht die Vermeidung des Ausbreitens paroxysmaler Aktivität durch die gezielte Herbeiführung elektrischer Potenzialverschiebungen bzw. der Hemmung von negativen Potenzialschwankungen. Die Möglichkeit der Selbstkontrolle von Anfällen wurde erstmals 1772 von einem englischen Landarzt beschrieben. Er beobachtete bei einem Patienten, dass dieser von fokalen Anfällen ausgelöste Missempfindungen im Bein mit einer Ligatur „unterbinden“ und das Ausbreiten des Anfalls vermeiden konnte [21]. Berichte und Publikationen zu solchen „Gegenmassnahmen“ finden sich immer wieder in der Literatur. So variierten Helmstaedter und Kollegen bei einer Patientin mit einem okzipitalen Fokus verschiedene Möglichkeiten zur Unterdrückung der paroxysmalen Aktivität. Im Ergebnis zeigte sich, dass Blickbewegungen und Vermeidung längerer Fixation eine signifikante Verringerung dieser Aktivität zur Folge hatten [22]. Während es sich bei dieser sensorischen Kontrolle um Gegenmassnahmen handelt, die spezifisch auf die jeweils vom Fokus ausgehenden Änderungen in der Wahrnehmung und/oder dem Verhalten beziehen, steht mit der Selbstkontrolle der LP ein allgemeines Mittel zur Verfügung, das dem Versagen von Mechanismen der Hemmung entgegen wirkt und ganz unabhängig von dem jeweiligen konkreten Erleben ist.

Wirksamkeit

Die Ergebnisse einer ersten Studie, mit der gezeigt wurde, dass ein Training der LP die Zahl der Anfälle reduziert [23], wurde mit einem grösseren Patientenkollektiv in einem kontrollierten Design und im Rahmen einer multizentrischen Studie bestätigt [24]. Eine stärkere Berücksichtigung der verhaltensmedizinischen Prinzipien sollte zudem einen besseren Transfer in den Alltag ermöglichen. Insgesamt 63 Patienten mit therapieresistenter fokaler Epilepsie und einer mittleren Krankheitsdauer von 23 Jahren konnten zwischen drei verschiedenen Gruppen wählen: eine Umstellung der Medikation im teil-stationären Setting (MED), ein Feedback von Parametern der Atmung im stationären Setting (RESP) oder ein LP-Feedback (LP) im ambulanten oder teil-stationären Rahmen. Die Medikation in RESP und LP blieb bis zum Ende des Follow-ups stabil. Während sich die Zahl der Anfälle pro Woche in der 12

Monate dauernden Follow-up-Phase in MED und LP gegenüber einer 12-wöchigen Baseline signifikant verringerte, zeigten sich keine Änderungen in RESP. In allen Gruppen verbesserte sich die psychosoziale Anpassung, und zwischen den Gruppen gab es keine Unterschiede in der Zufriedenheit mit der Therapie. Ebenfalls unabhängig von der Intervention verlagerten sich die Kontrollüberzeugungen von externer zu interner Kontrolle und gingen die Depressionswerte zurück.

Nach 35 Sitzungen mit jeweils 140 Durchgängen Selbstregulation der LP hatten die Patienten gelernt, Potenzialverschiebungen gemäss den Aufgaben sowohl mit als auch ohne Feedback vorzunehmen. Bei der Nachuntersuchung 6 Monate nach Ende des Trainings war diese Fähigkeit weiter konsolidiert. Hervorzuheben ist, dass zwischenzeitlich keine Auffrischungssitzungen stattgefunden hatten.

Nur in der LP-Gruppe zeigte sich eine hoch signifikante Verbesserung des IQ, die aber nicht im Zusammenhang mit einer Veränderung der Anfallshäufigkeit stand. Eine Analyse der ereigniskorrelierten Potenziale im Verlauf der Trainingssitzungen ergab, dass die Verbesserung des IQ mit einer Veränderung des P2N2P3-Komplexes korreliert. Es wird angenommen, dass die Selbstregulation der LP Aufmerksamkeitsressourcen freisetzt, die dem Patienten erlauben, sein kognitives Potenzial besser zu nutzen, das zuvor durch die epileptogene Aktivität oder deren Folgen beeinträchtigt war [25].

Ergänzende Analysen untersuchten den Zusammenhang zwischen Selbstkontrolle und Selbstwahrnehmung. Anders als beim Feedback peripherer Parameter, bei dem die (Schulung und Verbesserung der) Selbstwahrnehmung als wichtige Wirkvariable angesehen wird, sind für die Wahrnehmung elektrophysiologischer Aktivität im Gehirn keine Rezeptoren bekannt. Im Ergebnis zeigte sich, dass die Patienten im Lauf des Trainings immer besser in der Lage waren, ihre Leistung richtig einzuschätzen. Zunächst bildete sich die Selbstkontrolle und dann die Selbstwahrnehmung heraus [26]. Hierzu passen auch Berichte von Patienten, ob, wann und wie es ihnen gelungen ist, mit Hilfe der Selbstregulation einen Anfall zu vermeiden.

Hinterberger und Kollegen zeigten mit Hilfe des fMRT, dass bei negativen und positiven Potenzialverschiebungen unterschiedliche kortikale Areale aktiviert bzw. deaktiviert werden. So gehen Positivierungen mit einer Aktivierung primär inhibitorischer Strukturen der Basalganglien und einer Deaktivierung präfrontaler Areale einher [27]. Die gezielte Herstellung einer Positivierung kann daher als konditionierte Hemmung von Aktivität in einem grossen neuronalen System verstanden werden, die Anfälle in ihrer Entstehung und Ausbreitung unterdrücken kann.

Eine erneute Katamnese zehn Jahre nach Ende der Behandlung bestätigte die statistisch signifikante Reduktion der Anfälle und die erhaltene Fähigkeit zur Regulation der LP [28].

Fazit

Mit dem Feedback der langsamen kortikalen Potenziale steht eine Behandlungsoption zur Verfügung, die bei langjährig therapieresistenten Patienten mit einer Epilepsie zu einer statistisch signifikanten und anhaltenden Verringerung von Anfällen führt. Da die Selbstregulation physiologischer Parameter als Fertigkeit angesehen wird, die nach dem Prinzip des motorischen Lernens erworben wird, ist davon auszugehen, dass diese Fertigkeit sich mit der Zeit automatisiert und im impliziten Gedächtnis gespeichert ist. Der Abruf muss nicht mehr bewusst erfolgen, die Fertigkeit steht bei Bedarf zur Verfügung. Es kann sogar spekuliert werden, dass die im fMRT gezeigten Prozesse der aktiven Hemmung vermutete Defizite in den negativen Rückmelde-schleifen zwischen Kortex und Basalganglien reduzieren. Damit unterscheidet sich Neurofeedback von rein symptomatischen Therapien, wie sie eingangs für den Bereich der fokalen Epilepsien als nach wie vor unzureichend bezeichnet wurden.

Eine kürzlich publizierte Studie liefert neue Hinweise, wonach die mit dem Neurofeedback vermittelte endogene Stimulation ein sinnvolles Vorgehen gerade bei fokalen Epilepsien ist. Lehnertz und Kollegen stellen im Rahmen ihrer Forschung zur Prognose eines Anfalls fest, dass sich dieser auch bei therapieresistenten Patienten mit multiplen Herden bis zu vier Stunden im Voraus relativ gut vorhersagen lässt. Allerdings zeigten sich die Veränderungen nicht im Fokus, sondern im scheinbar gesunden Gewebe. Dies weist auf umfassende epileptogene Netzwerke hin, in die mit verschiedenen Methoden, wie zum Beispiel mit elektrophysiologischer oder am Verhalten orientierter Stimulation eingegriffen werden könne, um Anfälle zu vermeiden [29].

Trotz der positiven Ergebnisse einer ersten Pilotstudie, der darauf folgenden kontrollierten Studie und den neurophysiologischen Zusammenhängen zwischen der Selbstregulation und einer verbesserten Anfallskontrolle wird diese Therapieoption eher selten angeboten. So schreiben Birbaumer und Kollegen [30]: „Die Behandlung und Rehabilitation neurologischer Erkrankungen mit verhaltensmedizinischen Methoden ist ein besonders erfolgreicher Abschnitt der Lernpsychologie. Allerdings mehr in wissenschaftlicher Hinsicht als in der Verbreitung der Anwendung, die häufig trotz nachgewiesener Effizienz an mangelnden Kenntnissen und Fertigkeiten der in Neurologie und Psychologie Tätigen scheitert.“ (Seite 45).

In der Tat stellt sich die Frage, warum Neurofeedback für Patienten mit einer Epilepsie nach wie vor wenig verbreitet ist. So bietet keines der an den beiden Tübinger Studien beteiligten Epilepsiezentren noch Neurofeedback als Behandlungsoption an. Was wird benötigt, um ein solches Angebot zu realisieren? Im Rahmen einer Klinik und selbst einer neurologischen Praxis sollten die Kosten für die erforderliche Technik eher zu vernachlässigen sein. Auch mangelt

es sicher nicht – anders als im obigen Zitat behauptet – an Kenntnissen und Fertigkeiten. Diese sind, so nicht ohnehin vorhanden (zum Beispiel EEG), relativ einfach und schnell zu erwerben. Wichtiger scheinen die notwendigen Veränderungen im Arbeitsablauf und in der Therapeut-Patienten-Interaktion zu sein, die das verhaltensmedizinische Modell erfordert. Ohne ein speziell für diese Aufgabe ausgebildetes therapeutisches Fachpersonal ist die Integration von Neurofeedback in das Angebot einer Klinik oder Praxis kaum vorstellbar. Die ebenfalls oben gescholtenen Psychologen böten sich hier eigentlich als Partner an, sei es aufgrund ihrer neuropsychologischen und/oder ihrer psychotherapeutischen Qualifikation. Möglicherweise können hier die Erfahrungen nützlich sein, die in den letzten Jahren mit der Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) gewonnen wurden. Psychologen, Psychiater, Ergotherapeuten und Lerntherapeuten bieten selbstständig oder in Kooperation Neurofeedback an. Für Deutschland wurde inzwischen erreicht, dass sowohl Ergotherapeuten als auch Psychotherapeuten mit der Fachkunde in Verhaltenstherapie Neurofeedback mit der gesetzlichen Krankenversicherung abrechnen können. Es bleibt abzuwarten, wie sich dies langfristig auf das Angebot auswirkt.

Referenzen

1. Lerche H, Vezzani A, Beck H, Blümcke J et al. Neue Entwicklungen der Epileptogenese und therapeutische Perspektiven. *Nervenarzt* 2011; 82: 978-985
2. Durup G, Fessard A. L'électroencéphalogramme de l'homme. Observations psycho-physiologiques relatives à l'action des stimuli visuels et auditifs. *L'année Psychologique* 1935; 36: 1-32
3. Loomis AL, Harvey EN, Hobart G. Electrical potentials of the human brain. *J Exp Psychol* 1936; 19: 249-279
4. Jasper H, Shagass C. Conditioning the occipital alpha rhythm in man. *J Exp Psychol* 1941; 28: 373-387
5. Knott JR, Henry CE. The conditioning of the blocking of the alpha rhythm of the human electroencephalogram. *J Exp Psychol* 1941; 28: 134-144
6. Kamiya J. Conscious control of brain waves. *Psychol Today* 1968; 1: 56-60
7. Stermann MB, Friar L. Suppression of seizures in an epileptic following sensorimotor EEG biofeedback training. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1972; 33: 89-95
8. Stermann MB. Sensorimotor EEG feedback training in the study and treatment of epilepsy. In: Mostofsky D, Løyning Y (eds): *The Neurobehavioral Treatment of Epilepsy*. Hillsdale, NJ: Earlbaum 1993; 1-17
9. Diaz GF, Virues T, San Martin M et al. Generalized background qEEG abnormalities in localized symptomatic epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 106: 501-507
10. Walker JE, Kozlowski GP. Neurofeedback treatment of epilepsy. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2005; 14: 163-176
11. Romano-Micha J. Databases or specific training protocols for neurotherapy? A proposal for a „clinical approach to neurotherapy“. *J Neurother* 2003; 7: 69-85
12. Bauer H. Quantitative Elektroenzephalographie (QEEG) und Neurofeedback. In: Strehl U (Hrsg.): *Neurofeedback*. Stuttgart: Kohlhammer, 2013: 53-66

13. Elbert T, Rockstroh B, Canavan A et al. Self-regulation of slow cortical potentials and its role in epileptogenesis. In: Carlson J, Seifert AR (eds): *International Perspectives on Self-Regulation and Health*. New York: Plenum Press, 1991; 65-94
14. Chatrian GE, Somasundaram M, Tassinari CA. DC changes recorded transcranially during „typical“ 3/sec spike and wave discharges in men. *Epilepsia* 1968; 9: 185-209
15. Cohn R. DC recordings of paroxysmal disorders in men. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1964; 17: 17-24
16. Stodieck SR, Wieser HG. Epicortical DC changes in epileptic patients. In: Wolf P, Dam M, Janz D, Dreifuss E (eds): *Advances in Epileptology*. Vol. 16. New York: Raven Press 1987; 123-128
17. Ikeda A, Taki W, Kunieda T et al. Focal ictal direct current shifts in human epilepsy as studied by subdural and scalp recording. *Brain* 1999; 122: 827-838
18. Rockstroh B, Elbert T, Birbaumer N et al. Cortical self-regulation in patients with epilepsies. *Epilepsy Res* 1993; 14: 63-72
19. Strehl U, Leins U, Goth G et al. Self-regulation of slow cortical potentials: A new treatment for children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2006; 118: e1530-1540
20. Drechsler R, Straub M, Doehnert M et al. Controlled evaluation of a neurofeedback training of slow cortical potentials in children with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). *Behav Brain Funct* 2007; 3: 35
21. Lysons D. *Practische Abhandlungen („Practical Essays upon Intermittent Fevers“ aus dem Englischen übersetzt)*. Leipzig: Caspar Fritsch, 1774: 108-111
22. Helmstaedter C, Riedel R, Stefan H. Behandlung einer pharmakoresistenten fokalen Epilepsie mit Hilfe visueller Orientierungsaktivität. *Klin Neurophysiol* 1988; 19: 92-95
23. Birbaumer N, Elbert T, Rockstroh B et al. Clinical-Psychological Treatment of Epileptic Seizures: a Controlled Study. In: Ehlers A (ed): *Perspectives and Promises of Clinical Psychology*. New York: Plenum Press, 1991; 81-96
24. Kotchoubey B, Strehl U, Uhlmann C et al. Modification of slow cortical potentials in patients with refractory epilepsy: a controlled outcome study. *Epilepsia* 2001; 42: 406-416
25. Strehl U, Kotchoubey B, Martinetz S, Birbaumer N. Why do patients with partial epilepsy improve their IQ after training to self-regulate slow cortical potentials? *J Neurotherapy* 2011; 15: 200-213
26. Kotchoubey B, Kübler A, Strehl U et al. Can humans perceive their brain states? *Conscious Cogn* 2002; 11: 98-113
27. Hinterberger T, Veit R, Strehl U et al. Brain areas activated in fMRI during self-regulation of slow cortical potentials (SCPs). *Exp Brain Res* 2003; 152: 113-122
28. Strehl U, Birkle SM, Wörz S, Kotchoubey B. Sustained reduction of seizures in patients with intractable epilepsy after self-regulation training of slow cortical potentials – 10 years after. *Front Hum Neurosci* 2014; 8: 604
29. Klaus Lehnertz K, Dickten H, Porz S et al. Predictability of uncontrollable multifocal seizures – towards new treatment options. *Scientific Reports* 2016; 6: 24584
30. Birbaumer N, Strehl U, Kübler K et al. *Verhaltensmedizin neurologischer Erkrankungen*. In: Flor H, Hahlweg K, Birbaumer N (eds): *Enzyklopädie der Psychologie. Anwendungen der Verhaltensmedizin*. Göttingen: Hogrefe, 2001: 45-96

Korrespondenzadresse:

PD Dr. Ute Strehl, M.sc.

Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie

Medizinische Fakultät; Eberhard Karls Universität Tübingen

Silcherstr.5

D 72076 Tübingen

Tel. 0049 7071 2973244

Fax 0049 7071 295956

ute.strehl@uni-tuebingen.de

Teile dieses Artikels beruhen auf Strehl U, Kotchoubey B, Birbaumer N. Epilepsien. In: Rief W, Birbaumer N (Hrsg.): *Biofeedback*. Stuttgart: Schattauer, 2011: 261-280

Jochen Kindler¹, Martinus Hauf^{2,3} and Daniela Hubl⁴

¹ University Hospital of Child and Adolescent Psychiatry and Psychotherapy, University of Bern

² Support Center for Advanced Neuroimaging (SCAN), Institute for Diagnostic and Interventional Neuroradiology, University of Bern

³ Epilepsy Clinic, Bethesda, Tschugg

⁴ Translational Research Center, University Hospital of Psychiatry, University of Bern

Summary

The potential of brain stimulation techniques, such as transcranial magnetic stimulation (TMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS), for therapeutic purposes in neurologic and psychiatric diseases is currently intensively investigated. The current article provides a framework about the nature of long term effects of TMS and tDCS, as seen after therapeutic brain stimulation. Using auditory verbal hallucinations as a specific example of language network computation error, we demonstrate that brain stimulation changes language network activity, simultaneously with clinical improvements. Furthermore, we show that these stimulation effects are propagated from the directly stimulated region to structurally and functionally connected remote areas. Thus, we conclude hypothesizing that brain stimulation induces neuronal plasticity via disrupting pathological network connectivity. This principle of action needs to be further investigated in epilepsy: as a diagnostic tool for the detection of essential nodes (hubs) within the epileptic large scale network in the workup for disconnective surgery and as a potential therapeutic option for modifying non-invasively the pathological activity within the epileptic network.

Epileptologie 2017; 34: 31 – 37

Key words: Connectivity, transcranial stimulation, large scale networks, language system, auditory hallucinations

Die Effekte von transkraniellen Stimulationsverfahren auf Sprachnetzwerke

Das therapeutische Potenzial von Hirnstimulationstechniken wie der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) und der transkraniellen Gleichstromstimulation

(tDCS) für psychiatrische und neurologische Erkrankungen wird aktuell intensiv untersucht. Der vorliegende Artikel stellt die Grundlagen der langandauernden Effekte von TMS und tDCS auf das Gehirn dar, wie sie im Rahmen von therapeutischen Anwendungen der Hirnstimulationen beschrieben wurden. Bei verbalen auditorischen Halluzinationen, als spezifisches Beispiel einer Verarbeitungsstörung im Sprachsystem, zeigen wir, dass TMS und tDCS Hirnaktivität im Sprachnetzwerk verändert und dies zu Verbesserungen der klinischen Symptome führt. Wir zeigen, dass sich die Stimulationseffekte vom eigentlichen Stimulationsort zu strukturell und funktionell verbundenen Hirnregionen ausbreiten. Eine zusammenfassende Hypothese besagt, dass Hirnstimulation neuronale Plastizität durch die Unterbrechung pathologischer Netzwerk-Konnektivität verursacht. Dieses Wirkprinzip soll für die Epilepsie weiter untersucht werden: Als diagnostisches Mittel, um Hauptknoten (Hubs) des epileptischen Netzwerkes zu detektieren, zum Beispiel im Rahmen der Planung diskonnektiver Operationen, und als potenzielle therapeutische Option im Sinne einer nicht-invasiven Therapie, die pathologische epileptische Hirnaktivität modifiziert.

Schlüsselwörter: Konnektivität, transkranielle Stimulation, „large scale“-Netzwerke, Sprachsystem, auditive Halluzinationen

Effets de la stimulation transcrânienne sur les réseaux cérébraux à grande échelle liés au langage

Le potentiel des techniques de stimulation cérébrale, telles que la stimulation magnétique transcrânienne (TMS) et la stimulation transcrânienne à courant direct (tDCS), dans le traitement des affections psychiatriques et neurologiques fait l'objet d'études approfondies. Le présent article expose les bases des ef-

fets à long terme de la TMS et de la tDCS sur le cerveau, tels qu'ils sont constatés dans le cadre des stimulations cérébrales thérapeutiques. Dans les hallucinations auditives verbales, exemple spécifique d'un trouble du traitement dans le système du langage, nous montrons que la stimulation du cerveau modifie l'activité cérébrale dans le réseau du langage tout en induisant une amélioration simultanée des symptômes cliniques. Nous montrons également que les effets de la stimulation se propagent de l'endroit d'origine aux régions cérébrales présentant une connexion structurelle et fonctionnelle. L'hypothèse émise pour résumer est que la stimulation cérébrale entraîne une plasticité provoquée par l'interruption de la connectivité pathologique du réseau. Ce principe d'action doit faire l'objet d'autres recherches en épilepsie : comme moyen diagnostique, pour détecter les nœuds essentiels (hubs) du réseau épileptique, par exemple dans le cadre de la planification d'interventions chirurgicales de déconnexion, et comme option thérapeutique potentielle pour modifier l'activité épileptique pathologique dans le cerveau de manière non invasive.

Mots clés : Connectivité, stimulation transcrânienne, réseaux « large scale », système de langage, hallucinations auditives

Introduction

The present article aims to provide a survey of the effects of non invasive brain stimulation techniques such as transcranial magnetic and direct current stimulation (TMS and tDCS) on the human brain with a special focus on the language system. We will show that transcranial stimulation not only influences the directly stimulated area but also structurally and functionally connected large scale brain networks.

The article starts giving a definition and introduction of brain networks and thereafter centers on language related brain networks. Subsequently, we will focus on aberrations and processing failures in language brain network using auditory verbal hallucinations (AVH) as one specific example of speech related network errors and will conclude describing their treatment with transcranial stimulation.

Brain networks and their structural and functional connectivity

Since more than a century, anatomical connections between different brain areas via long- and short-range white matter fiber tracts have been matter of research. It is a well-known fact that structure and function of the brain are closely intertwined in mammalian brain. Recent methodological advances in non-invasive brain imaging such as diffusion tensor and functional brain

imaging in combination with novel statistical tools for network modeling have increased our understanding of these brain networks and their structural and functional basis. Spatially distant brain areas that are functionally and structurally connected are organized in networks that share and exchange information. One major goal of the brain's network architecture is to facilitate functional flexibility despite a relatively fixed structure [1]. Large scale brain networks are defined as widespread brain regions showing specific functional connections. The functional connections can be measured with e.g. BOLD fMRI signal fluctuations and are defined as synchronized brain activity or, simply put, co-activation of different brain areas. Most importantly, coordinated and orchestrated functional activity of different brain areas varies with cognitive functions. Furthermore, functional connectivity during cognitive activity has to be distinguished from functional connectivity without any cognitive task. Among the most influential concepts of the last 2 decades are the so-called resting state networks (RSN) [2, 3]. These RSN are defined by synchronized spontaneous oscillations between the cortical areas in the absence of any cognitive demands. Several specific RSN have been identified in a bulk of studies, e.g. an executive control network, a salience network, a sensorimotor network, an auditory network, a visual network, a speech related network and a default mode network (DMN) [2, 3]. As mentioned above, these networks can also be measured during task related activity. The DMN is a RSN that is highly active during rest and becomes deactivated during any goal-oriented activity [2]. It is therefore also called "task-negative network". The deactivation during goal oriented activity distinguishes the DMN from the above mentioned other RSN, which show increased activity during cognitive tasks. The cerebral structures involved in the DMN comprise the posterior cingulate cortex, the precuneus, the inferior parietal cortex, the medial prefrontal cortex and the medial temporal lobe [2 - 6]. DMN activity is reflecting processes like internal mentation, the generation of self-referential spontaneous thoughts and task-independent introspection. For an efficient interaction with the environment the translation between the self-referential resting state (default mode) and non-self-referential goal-directed processes is important [7].

Summing up, brain networks are spatially distant brain areas with functional and structural connections and the goal to integrate specific, especially cognitive, brain functions.

Brain networks of the language system

Language processing demands a functional interaction of an extended set of cortical regions to accomplish at least two major functions: language comprehension and language production [8]. Any incoming auditory

sensory information is collected via the primary auditory cortex (PAC; Brodmann area (BA) 41) located in the transverse temporal gyrus, also called Heschl's gyrus. Traditionally, major language related cortical areas include Broca's area, consisting of the pars opercularis (BA 44) and the pars triangularis (BA 45) located in the inferior frontal gyrus, and Wernicke's area (BA 22, 42), localized in the superior temporal gyrus, the middle temporal gyrus, the inferior parietal gyrus and the angular gyrus.

Here, we will describe the "dual stream model" of the functional organization of language processing as published by Hickok and Poeppel [9]. See **Figure 1 B** for a rough schematic overview. This model assumes two distinct computational networks to process incoming acoustic speech information:

First, early spectrotemporal analysis of the acoustic stimulus in the PAC, phonological processing is performed in the middle and posterior parts of the superior temporal sulcus. Consecutively, the system diverges in the two subsystems, the dorsal and the ventral stream. The dorsal stream involves structures of the frontal lobe (Broca's area) and the premotor cortex and relates acoustic speech signals to frontal lobe articulatory networks. It is responsible for phonological processing and word production (sound to action).

The ventral stream consists of the posterior middle and inferior portions of the temporal lobes (lexical interface, partly Wernicke's area), which links phonological and semantic information and a more anterior portion (combinatory network). Functionally, the ventral stream links acoustic speech signals with conceptual-semantic representations and is thus responsible for speech comprehension (sound to meaning).

One important functionally defined region in this language network is the area Spt (Sylvian parietotemporal), located in the Sylvian fissure at the parietotemporal boundary. It is considered to be a sensorimotor interface between the sensory and motor speech systems [9]. It is located strongly left dominant, and is activated equally by the perception and reproduction of aurally or visually presented words (**Figure 1**).

These language areas are heavily connected via white matter fiber tracts. The most prominent fronto-temporal white matter bundles are the arcuate fascicle and the superior longitudinal fascicle connecting the superior temporal gyrus with the premotor cortex and the superior temporal gyrus with Broca (BA 44) via the dorsal pathway. Furthermore, on the ventral way, the extreme fiber capsule system connects the temporal cortex with Broca (BA 45) and finally, the uncinate fascicle connects the frontal operculum of Broca's area with the temporal gyrus and the superior temporal sulcus. Even though dorsal and ventral stream are computationally distinct, the core concept of the dual stream model recognizes a highly dynamic interaction of language areas, as the acoustic speech network must interface with a conceptual system and the motor/articulatory system to successfully accomplish language comprehension and production [9].

Most importantly, functional connectivity analysis using BOLD fMRI revealed significant functional connectivity between Broca's area in the inferior frontal gyrus and Wernicke's area in the temporal cortex [10]. Thus, the structurally related speech areas also show intensive functional connections.

Abberations of the language system

Hallucinations, found in various neuropsychiatric disorders, are sensory deceptions, commonly defined as conscious perceptions that occur in the absence of a corresponding adequate external sensory stimulus. Neurobiological data on AVH are mainly collected in schizophrenia patients, as here AVH found in above 70% of the patients and even count as a diagnostic symptom. Studies demonstrated that AVH are associated with increased neuronal activity in cerebral areas responsible for language production and perception [11]. These observations not only apply for schizophrenia patients, but have also been found in patients with partial epilepsy suffering from concomitant hallucinations, and thus are understood as being independent of the

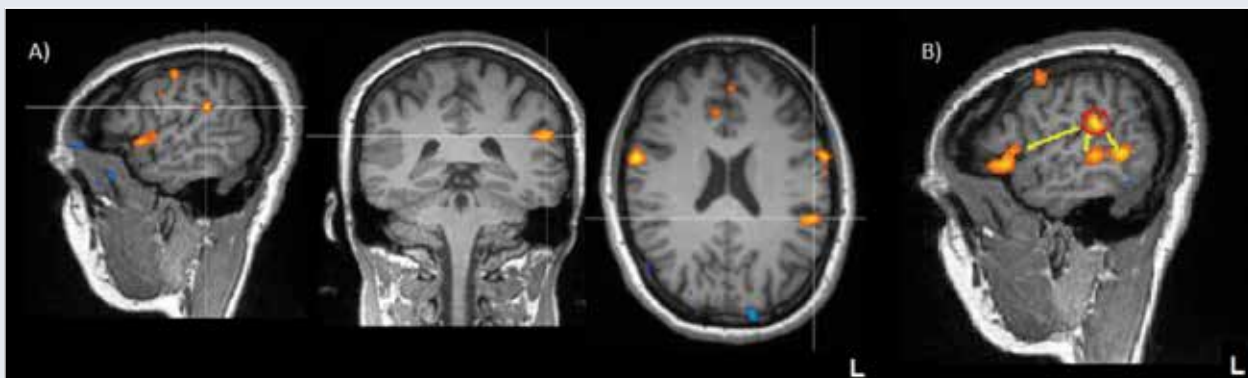


Figure 1: (A) Individual localisation of language areas during BOLD fMRI using a speech production task in a single subject. (B) Area Spt (red circle) serves as a sensomotoric language interface and is functionally connected (yellow arrows) to Broca's and Wernicke's area.

underlying disorder [12, 13]. Importantly, in AVH, activation of the PAC has been reported [11], interpreted as an integrative component of false perception that contributes to the physical quality of the hallucination and forming the subjective conviction that the perceived stimulus must come from any external side. Thus, PAC activation seems to be a constituting element of AVH generation, not only an epiphenomenon. Activation of Broca's and Wernicke's areas, or their contralateral homologs, during AVHs, have also been reported. Further, deep brain structures and the limbic system are involved with the cortical network, probably contributing to the affective and mnemonic features of AVH in psychosis. Finally, the anterior insula and the anterior cingulate cortex show increased activity during AVH, both of them are critically involved in the discrimination of self versus external generated stimuli [14, 15]. Within the language network an increased functional connectivity between key players in the generation of AVH, namely the PAC, Wernicke's and Broca's area has been reported in resting state functional connectivity studies [16].

These functional alterations might be facilitated by structural changes in the brain fibers interconnecting the cortical language regions [17]. Thus, AVH might be caused by increased structural connections and pathologically increased activity within the language network.

Transcranial stimulation modifies brain networks

Whereas the effects of repetitive (r)TMS are due to depolarization of neurons and consecutive neuronal long-term depression or potentiation, tDCS modulates the neuronal membrane potential and consequently its cortical excitability, potentially via shifts in Ca²⁺ and various neurotransmitters. High frequency TMS and anodal tDCS have excitatory effects, low frequency TMS and cathodal tDCS have inhibitory effects on cerebral cortex [18]. Importantly, short-term effects, occurring during or immediately after stimulation, and long-term effects, measurable hours and days after brain stimulation, have to be differentiated. In the following section, we will refer to long-term effects and, thus, the induction of neuroplasticity as observable when using brain stimulation techniques for therapeutic purposes.

Even though pharmacological treatment is the common therapeutic approach for AVH in schizophrenia, approximately 1/3 of the hallucinating patients are non-responders. In these patients, rTMS has been demonstrated as an effective therapy [19]. Recent studies have also demonstrated beneficial effects on AVH using tDCS [14, 20]. Pursuing a translation approach, the pathological increased brain activity in language related brain regions involved in the generation of AVH is targeted with brain stimulation techniques. Importantly, stimulation protocols with inhibitory effects are used to reduce and rebalance increased activity

with the aim to normalize psychopathology, or in other words to diminish or extinguish the voices.

Brain activity can be measured by magnetic resonance (MR) arterial spin labeling (ASL), providing a quantitative measure of cerebral perfusion that is related to neuronal activity [21]. Compared with the estimation of cerebral blood flow (CBF) by positron emission tomography, no radiotracers have to be injected. ASL can, therefore, be applied in situations that require repeated examination and allows additional structural and functional MRIs to be measured within the same session. Robust changes to regional (r) CBF in motor and premotor areas have been demonstrated after rTMS to the motor cortex [18, 22]. However, a bulk of studies indicated that TMS not only affects the directly stimulated regions but also remote areas that are functionally and structurally connected [18, 23]. Furthermore, the ASL technique has successfully measured differences in rCBF between healthy individuals and schizophrenia patients [7] and more specifically, while psychopathological phenomena were present [24].

Hereafter, we describe an experiment where we investigated the effects of inhibitory rTMS [25] on cortical neuronal activity to treat AVH, using MR-ASL to measure rCBF before and after TMS [15]. Patients with pharmacoresistant AVH received a 10-day rTMS treatment to the left temporoparietal cortex. The stimulation location was individually defined using a language task during fMRI (**Figure 1**), which identified the sensorimotor language area Spt [9]. Navigation of the TMS coil was done with a neuronavigation system, targeting area Spt in each subject individually (**Figure 2**). Patients treated with rTMS showed positive clinical effects, which were indicated by a reduction in AVH scores [19]. rCBF significantly decreased in the PAC, Broca's area, Wernicke's area and the cingulate gyrus (**Figure 3**). Furthermore, the decrease in CBF in the PAC correlated with the decrease in AVH. Importantly, clinical response to rTMS therapy could be predicted by rCBF in the left superior temporal gyrus, identifying patients with the most impressive decrease of AVH after TMS, as having a significantly higher rCBF before TMS [26].

The main finding of the above mentioned study was a reduction of neuronal activity primarily within language related areas supporting AVH, as reflected by a CBF decrease after rTMS therapy, concurrently with a reduction of hallucinations. The CBF decreases are not explained by direct TMS effect, because they were remote from the directly stimulated temporoparietal area. Thus, our results strongly suggest a propagation of rTMS effects by functional and structural connections from the directly stimulated area Spt to Broca's area and the PAC.

As commented earlier in this article, area Spt serves as a sensorimotor interface between the frontally and temporally distributed language network. In fact, the data suggest that area Spt serves as a gateway into the hallucination-generating cerebral network that can be

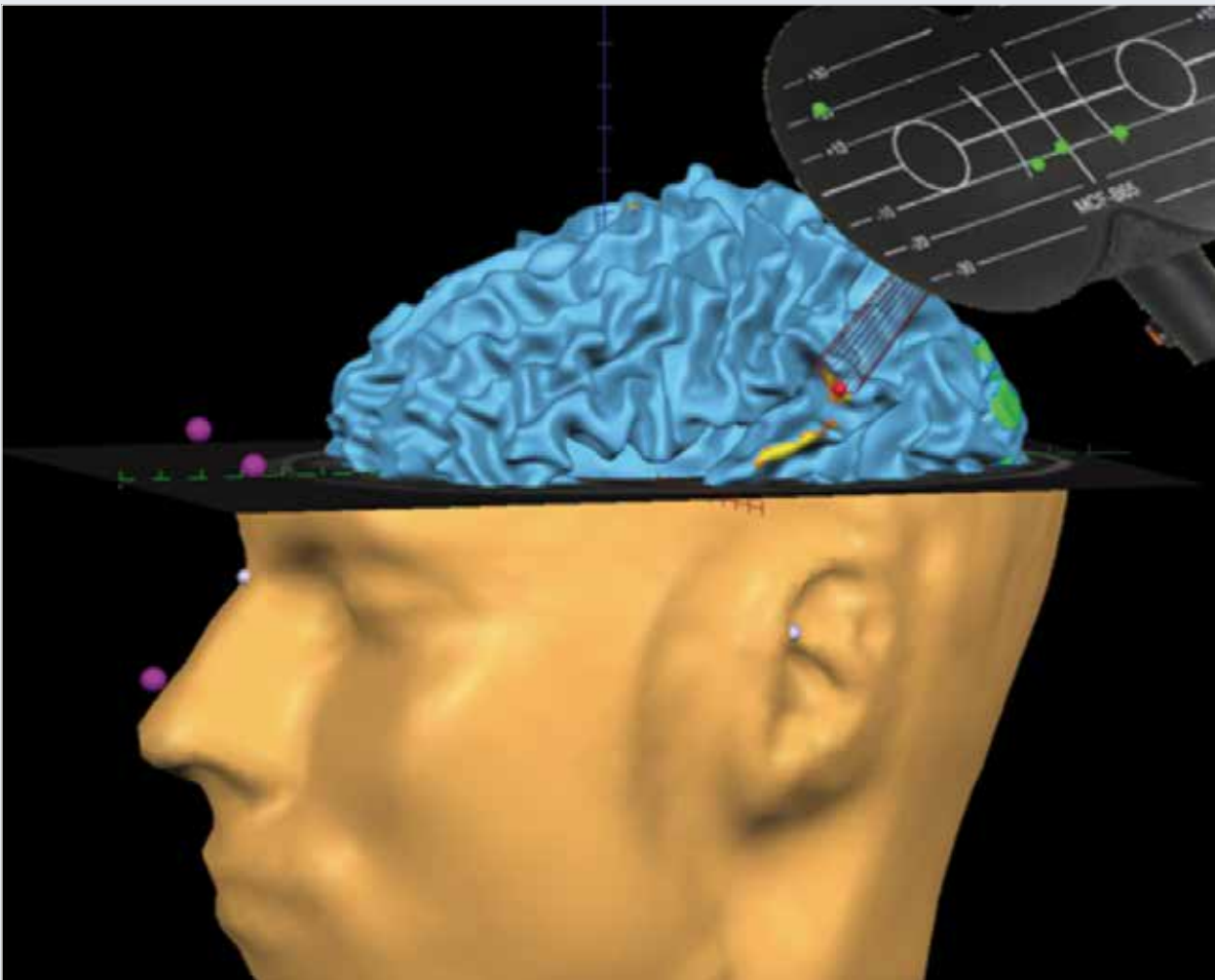


Figure 2: Neuronavigation to area Spt (red sphere) in a single subject. The individually defined language area Spt served as target point for rTMS in patients suffering from hallucinations.

modulated by rTMS. Moreover, the findings of the study further support the hypothesis of a key role of the PAC.

However, it remains possible that rTMS is inducing functional changes somewhere else in the “hallucination network” that itself produces a reduction in AVH and a secondary, downstream reduced activation of the PAC. In this framework, rTMS intervention would curtail signal propagation via the arcuate fasciculus between Broca’s area, superior temporal gyrus and the PAC. Consequently, the disconnection, and not reduced PAC activity, would cause the improvement [15].

Next to TMS, also tDCS can be used to modulate the pathological brain activation seen during AVH and leading on the clinical level to improved psychopathology [14, 20]. In tDCS for AVH, the cathode is usually placed over the left temporal cortex and the anode over the left (or right) prefrontal cortex. Stimulation intensity varies from 1 - 2mA, applying daily sessions for about 10 days, 20min/day. A recent study investigated the effects of frontotemporal tDCS for the treatment of AVH on resting state connectivity, using seed based BOLD fMRI functional connectivity [14]. The authors reported altered functional connectivity between

the brain regions of the language networks. Thus they found a reduction of AVH in combination with a reduction of resting state functional connectivity between the left temporoparietal junction with the left anterior insula and the right inferior frontal gyrus (Broca) but also increased connectivity between left temporoparietal junction with the left dorsolateral prefrontal cortex. Only the reduction of functional connectivity between left temporoparietal junction and the left anterior insula correlated to a reduction of AVH severity. Here again, this study clearly indicated that tDCS for the treatment of AVH induces modulations of resting state connectivity in brain networks, including speech and language networks and an accordance between the neurobiological and psychopathological findings

Discussion

The language system opens an interesting route to the understanding of the functional long-term effects of TMS and tDCS, as it is highly functionally specialized and intensively investigated in healthy populations and

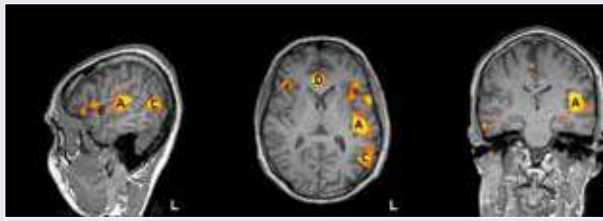


Figure 3: Cerebral blood perfusion (CBF) before vs. after 10 sessions of rTMS treatment of auditory verbal hallucination, group effects of 12 subjects, whole brain voxel wise analysis. CBF measured with MR-ASL, paired t-test, $p < 0.05$ (uncorrected), extended voxel threshold 250.

A significant decrease of CBF has been detected in [A] left the auditory cortex ($x/y/z=-46/-22/10$), the [B] motor speech area bilaterally (Broca, $x/y/z=38/26/8$ and $x/y/z=-39/22/5$), the [C] left temporal cortex (Wernicke $x/y/z=-54/-59/7$) and [D] the anterior cingulate cortex ($x/y/z=2/34/7$).

diseases states. Previous studies demonstrated that brain stimulation with TMS or tDCS does influence entire brain networks when used for therapeutic purposes, not only in AVH [14, 15] but also in aphasia, neglect and motor recovery after stroke [27]. In AVH, the studies showed that pathologically increased language network activity and/or connectivity are reduced, concurrently with symptomatic improvements. From a brain physiological and methodological point of view, study results strongly suggest a propagation of brain stimulation effects, spreading from the directly stimulated “gateway area” (here: area Spt) into the entire network (here: language network), most likely via structural and functional connections. Future studies will have to demonstrate, whether there is an optimal entry port into the network, yielding the best clinical results or whether the stimulation site is less important as effects are further disseminated into the network. Based on the available data, we hypothesize that brain stimulation is disrupting pathological brain network activity, thereby forcing the network to form alternative connections and finally producing neuroplastic changes. When using brain stimulation for the treatment of AVH, studies indicate that clinical improvements last for up to 3 months. We believe that at the end of this 3-month period the network steadily relapses, more and more employing former pathological brain circuits.

In a case series, we reported a pathological brain network in acoustic hallucinations of epileptic origin that matches the spatial distribution of the psychotic AHV network as reviewed here [12]. This observation strengthens the concept of clinically brain function being linked to specific anatomically defined networks. Pathological brain activity of different etiology and character would develop and propagate – at least in part – within these predefined networks.

Epilepsy has been conceptualized as a network disease, representing a system of nodes and hubs involved in seizure generation, propagation, maintenance and

termination [28]. With the emergence of new diagnostic tools in the clinical workup of epilepsies as quantitative EEG measures, electrical source imaging and simultaneous EEG/fMRI recordings, large scale epileptic networks are detected with a precision that allows to specifically target hubs by TMS in individual patients.

Recently, a protocol combining EEG with TMS, which aims at assessing both the diagnostic accuracy and the response to antiepileptic treatment in Genetic Generalized Epilepsy (GGE), resulted in an accuracy of 0.84 for the classification of healthy controls versus GGE and 0.76 for the classification of responder versus non-responder to antiepileptic medication [29]. Recent TMS work has shown that hyperexcitability of the motor cortex may predict resistance to pharmacological treatment in epileptic patients [30]. Currently, the therapeutic potential of transcranial magnetic stimulation techniques for the diagnostic issues and treatment of epilepsy is intensively investigated. A Pubmed search in January 2017 using the terms “transcranial stimulation” and “epilepsy” yields 645 published studies. However, the evidence for efficacy of rTMS for seizure reduction is still in discussion [31].

Conclusion

Summing up, studies suggest that transcranial stimulation techniques cause clinical improvements by interrupting pathological network activity via small electromagnetic impulses, thereby changing network connectivity and ultimately inducing neuronal plasticity in the entire network.

TMS is a technique that allows safely, noninvasively to probe virtually any cortical areas and by these entry gateways, modulate large-scale networks in physiology and pathology. Applied with simultaneous quantified EEG-measures and functional imaging technics TMS is promising as diagnostic tool to precisely detect network connectivity by inducing remote effects throughout the brain. Results may allow targeting of invasive diagnostic or treatment options in psychiatry as well as in epilepsy.

The results from rTMS in drug-resistant AHV in psychosis represent a translational approach having demonstrated a clinically benefit for the individual patient. In epilepsy the potential of rTMS as a non-invasive treatment of pathological epileptic network activity needs to and will be explored further in the future.

References

1. Park HJ, Friston K. Structural and functional brain networks: from connections to cognition. *Science* 2013; 342: 1238411
2. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ et al. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 676-682
3. Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, Menon V. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 253-258
4. Greicius MD, Menon V. Default-mode activity during a passive sensory task: uncoupled from deactivation but impacting activation. *J Cogn Neurosci* 2004; 16: 1484-1492
5. Jann K, Dierks T, Boesch C et al. BOLD correlates of EEG alpha phase-locking and the fMRI default mode network. *Neuroimage* 2009; 45: 903-916
6. Jann K, Kottlow M, Dierks T et al. Topographic electrophysiological signatures of fMRI resting state networks. *PLoS One* 2010; 5: e12945
7. Kindler J, Jann K, Homan P et al. Static and dynamic characteristics of cerebral blood flow during the resting state in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2015; 41: 163-170
8. Friederici AD. The brain basis of language processing: from structure to function. *Physiol Rev* 2011; 91: 1357-1392
9. Hickok G, Poeppel D. The cortical organization of speech processing. *Nat Rev Neurosci* 2007; 8: 393-402
10. Lohmann G, Hoehl S, Brauer J et al. Setting the frame: the human brain activates a basic low-frequency network for language processing. *Cereb Cortex* 2010; 20: 1286-1292
11. Dierks T, Linden DE, Jandl M et al. Activation of Heschl's gyrus during auditory hallucinations. *Neuron* 1999; 22: 615-621
12. Hauf M, Wiest R, Schindler K et al. Common mechanisms of auditory hallucinations-perfusion studies in epilepsy. *Psychiatry Res* 2013; 211: 268-270
13. Hubl D, Hauf M, van Swam C et al. Hearing dysphasic voices. *Lancet* 2007; 370: 538
14. Mondino M, Jardri R, Suaud-Chagny MF et al. Effects of fronto-temporal transcranial direct current stimulation on auditory verbal hallucinations and resting-state functional connectivity of the left temporo-parietal junction in patients with schizophrenia. *Schizophr Bull* 2016; 42: 318-326
15. Kindler J, Homan P, Jann K et al. Reduced neuronal activity in language-related regions after transcranial magnetic stimulation therapy for auditory verbal hallucinations. *Biol Psychiatry* 2013; 73: 518-524
16. Curcio-Blake B, Ford JM, Hubl D et al. Interaction of language, auditory and memory brain networks in auditory verbal hallucinations. *Prog Neurobiol* 2017; 148: 1-20
17. Hubl D, Koenig T, Strik W et al. Pathways that make voices: white matter changes in auditory hallucinations. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 658-668
18. Ridding MC, Rothwell JC. Is there a future for therapeutic use of transcranial magnetic stimulation? *Nat Rev Neurosci* 2007; 8: 559-567
19. Hoffman RE, Hawkins KA, Gueorguieva R et al. Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex and medication-resistant auditory hallucinations. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 49-56
20. Homan P, Kindler J, Federspiel A et al. Muting the voice: a case of arterial spin labeling-monitored transcranial direct current stimulation treatment of auditory verbal hallucinations. *Am J Psychiatry* 2011; 168: 853-854
21. Homan P, Kindler J, Hubl D, Dierks T. Auditory verbal hallucinations: imaging, analysis, and intervention. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2012; 262(Suppl 2): S91-95
22. Orosz A, Jann K, Wirth M et al. Theta burst TMS increases cerebral blood flow in the primary motor cortex during motor performance as assessed by arterial spin labeling (ASL). *Neuroimage* 2012; 61: 599-605
23. Hubl D, Nyffeler T, Wurtz P et al. Time course of blood oxygenation level-dependent signal response after theta burst transcranial magnetic stimulation of the frontal eye field. *Neuroscience* 2008; 151: 921-928
24. Homan P, Kindler J, Hauf M et al. Repeated measurements of cerebral blood flow in the left superior temporal gyrus reveal tonic hyperactivity in patients with auditory verbal hallucinations: a possible trait marker. *Front Hum Neurosci* 2013; 7: 304
25. Kindler J, Homan P, Flury R et al. Theta burst transcranial magnetic stimulation for the treatment of auditory verbal hallucinations: results of a randomized controlled study. *Psychiatry Res* 2013; 209: 114-117
26. Homan P, Kindler J, Hauf M et al. Cerebral blood flow identifies responders to transcranial magnetic stimulation in auditory verbal hallucinations. *Transl Psychiatry* 2012; 2: e189
27. Kindler J, Schumacher R, Cazzoli D et al. Theta burst stimulation over the right Broca's homologue induces improvement of naming in aphasic patients. *Stroke* 2012; 43: 2175-2179
28. Zubler F, Gast H, Abela E et al. Detecting functional hubs of ictogenic networks. *Brain Topogr* 2015; 28: 305-317
29. Kimiskidis VK, Tsimpiris A, Ryvlin P et al. TMS combined with EEG in genetic generalized epilepsy: A phase II diagnostic accuracy study. *Clin Neurophysiol* 2016; pii: S 1388-2457(16)30669-1 Epub ahead of print
30. Badawy RA, Vogrin SJ, Lai A, Cook MJ. Does the region of epileptogenicity influence the pattern of change in cortical excitability? *Clin Neurophysiol* 2015; 126: 249-256
31. Chen R, Spencer DC, Weston J, Nolan SJ. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 8: CD011025

Address for correspondence:

PD Dr. med. Jochen Kindler
University Hospital of Child and Adolescent Psychiatry
and Psychotherapy
University of Bern
Bolligenstrasse 111
CH 3000 Bern 60
Tel. 0041 31 932 85 54
jochen.kindler@puk.unibe.ch

Die nächste Generation der VNS Therapy® für Epilepsie

Mehr Schutz vor Anfällen durch automatische Anfallserkennung und -intervention mit AspireSR®

Warum immer mehr Medikamente versuchen bei medikamentenresistenter Epilepsie?

Weitere Informationen zur Vagus-Nerv-Stimulation mit dem VNS Therapy®-System finden Sie unter: www.vnstherapy.de



VAGUSNERV STIMULATION - INDIKATIONEN INNERHALB EUROPA

Das VNS Therapy®-System ist als Zusatztherapie zur Reduzierung von Anfällen bei Patienten indiziert, deren epileptische Störung entweder hauptsächlich durch partielle Anfälle (mit oder ohne sekundärer Generalisierung) oder durch generalisierte Anfälle gekennzeichnet ist, die therapieresistent gegenüber antikonvulsiven Medikamenten sind. Das Modell 106 AspireSR™ (Seizure Response) verfügt über einen automatischen Stimulationsmodus und ist für Patienten vorgesehen, bei denen Anfälle mit einer erhöhten Herzfrequenz einhergehen (der sogenannten ictalen Tachykardie).

GEGENANZEIGEN: Das VNS Therapy®-System darf nicht bei Patienten angewendet werden, bei denen eine bilaterale oder linke zervikale Vagotomie vorgenommen wurde. Patienten mit implantiertem VNS Therapy®-System dürfen nicht mit Kurzwellen-Diathermie, Mikrowellen-Diathermie oder therapeutischer Ultraschall-Diathermie behandelt werden. Nur Modell 106: Die Funktion „AutoStim-Modus“ (automatische Stimulation) darf nicht bei Patienten angewendet werden, bei denen klinisch signifikante Rhythmusstörungen vorliegen oder die eine Therapie erhalten, die die normale intrinsische Herzfrequenzreaktion beeinflusst.

WARNHINWEISE: Ärzte müssen Patienten über alle potenziellen Risiken und Nebenwirkungen aufklären, die in VNS Therapy®-Anweisungen für Ärzte beschrieben sind. Sie müssen außerdem darauf hinweisen, dass epileptische Anfälle auch trotz VNS Therapy® auftreten können. Eine Fehlfunktion des VNS Therapy®-Systems kann eine schmerzhafte oder Gleichstromstimulation verursachen, die eine Nervenschädigung zur Folge haben kann.

BITTE LESEN SIE SICH DIE KNAPPE ZUSAMMENFASSUNG DER SICHERHEITSGEWINNUNGEN DURCH. ©2016 LIVANOVA PLC. ALLE RECHTE VORBEHALTEN. VNS THERAPY® IST EINE EINGETRAGENE MARKE VON LIVANOVA PLC. E16ASRAD1DE

Ein Entfernen oder ein Austausch des VNS Therapy®-Systems erfordert einen zusätzlichen chirurgischen Eingriff. Patienten mit Herzunregelmäßigkeiten und Schluck- und Atembeschwerden in der Anamnese (einschließlich, aber nicht begrenzt auf, obstruktives Schlafapnoesyndrom und chronische Lungenerkrankung) sollten mit ihrem Arzt sprechen, ob die VNS Therapy® für sie geeignet ist. Eine Stimulation kann ihre Erkrankung möglicherweise verschlechtern. Bei Patienten mit bestimmten Grunderkrankungen in Bezug auf Herzrhythmusstörungen kann eine postoperative Bradykardie auftreten. MRT ist zulässig und sicher, vorausgesetzt, es werden eine besondere Ausrüstung und entsprechende Methoden angewandt. **NEBENWIRKUNGEN:** Zu den am häufigsten im Zusammenhang mit einer Stimulation gemeldeten Nebenwirkungen zählen Heiserkeit (Stimmänderung), Parästhesie (kribbelndes Gefühl auf der Haut), Dyspnoe (Atemnot), Halsschmerzen und Hustenreiz. Häufigste Nebenwirkungen der eigentlichen Implantationsprozedur waren Infektionen. Im Rahmen der klinischen Prüfung der AutoStim-Funktion gemeldete Nebenwirkungen sind vergleichbar.

***DIESE INFORMATION IST EIN TEILWEISER AUSZUG WICHTIGER VERSCHREIBUNGSGEWINNUNGEN AUS DER PRODUKTBE-SCHREIBUNG. PATIENTEN MÜSSEN DIE RISIKEN UND VORTEILE DER VNS THERAPY® MIT IHREM BEHANDELNDEN ARZT BESPRECHEN. WEITERE INFORMATIONEN FINDEN SIE UNTER www.VNSTherapy.com.**

LivaNova

Epilepsie-Liga



forscht - hilft - informiert

Werden Sie Mitglied der Epilepsie-Liga.
Unterstützen Sie Menschen mit Epilepsie.

Adhérez en tant que membre de la Ligue Suisse contre l'Épilepsie.
Aidez les personnes atteintes d'épilepsie.

Sostenete le persone affette da epilessia.
Associandovi alla Lega contro l'Epilessia.



Epilepsie-Diagnostik in Zürich

Ist es Epilepsie oder nicht? Lassen sich Ursache und Epilepsieherd finden? Ist mit einem weiteren Anfall zu rechnen und wenn ja, wann? Beim Beantworten dieser Fragen helfen EEG, MRI und – vielleicht – in Zukunft moderne Smartphone-Apps.

Drei erfahrene Spezialisten stellen auf unserer Fachveranstaltung „Epilepsie-Diagnostik 2017“ bewährte Methoden und aktuelle Trends vor, im Anschluss bleibt Zeit für Fragen und Diskussion. Mitveranstalter ist die Schweizerische Epilepsie-Klinik der Klinik Lengg, deren medizinischer Direktor Prof. Dr. Dr. med. Thomas Grunwald durch die Veranstaltung führt.

Fachveranstaltung der Schweizerischen Epilepsie-Liga, gratis

Donnerstag, 1. Juni 2017, 17.00 Uhr bis 18.40, anschl. Apéro
Schweizerische Epilepsie-Klinik der Klinik Lengg, Gründerhaus, Park-Saal
Zürich, Bleulerstrasse 60

2 Credits SNG, SGAIM bzw. 16,5 FPH-Points

Vollständiges Programm und Anmeldung: www.epi.ch/fach



Bestellgutschein

Senden Sie mir bitte:

D	F	I	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Flyer „Epilepsie im Alter“
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Flyer „Mann und Epilepsie“
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Flyer „Was ist Epilepsie“
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Flyer „Ursachen von Epilepsien“
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Flyer „Merkmale von Anfällen“
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Flyer „Häufige Anfallformen bei Kindern“
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Flyer „Medikamentöse Behandlung“
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Flyer „Erste Hilfe bei Epilepsie“
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Flyer „Frau und Epilepsie“
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Flyer „Kinderwunsch und Epilepsie“
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Flyer „Reisen und Epilepsie“
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Flyer „Nichtepileptische Anfälle“
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Programmheft Veranstaltungen der Epilepsie-Liga
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Flyer „Führerschein und Epilepsie“
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Flyer „Sport und Epilepsie“
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Flyer „Arbeit und Epilepsie“
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Fachzeitschrift „Epileptologie“
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Flyer „Ketogene Diäten“
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Einzahlungsschein(e) zur Unterstützung der Epilepsie-Liga
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Ratgeber für Legate
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Ratgeber „Epilepsie und Versicherungen“
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Flyer „Vagusnervstimulation“
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Flyer „Compliance“

DVDs und übrige Publikationen siehe www.epi.ch

Ich (wir) möchte(n):

- Einzelmitglied der Epilepsie-Liga werden und bezahlen mindestens 50 Franken jährlich.
- Kollektivmitglied der Epilepsie-Liga werden und bezahlen mindestens 100 Franken jährlich.



L'épilepsie au 3e âge

Que ce soit dans les soins aigus ou de longue durée, le personnel soignant devrait disposer des informations essentielles sur l'épilepsie chez la personne âgée. Il a en effet, plus souvent que les médecins, l'occasion d'être témoin de crises non convulsives.

Si les soignants possèdent la formation nécessaire dans ce domaine, les chances de diagnostic précoce d'une épilepsie ou de traitement adéquat d'un état de mal épileptique non convulsif chez la personne âgée augmentent.

C'est pourquoi la Ligue contre l'Epilepsie s'engage pour la formation dans ce domaine :

Une nouvelle formation continue « L'épilepsie chez la personne âgée » pour personnel infirmier et aides-soignants aura lieu le mardi 21 novembre 2017, à Fribourg. Elle est organisée en collaboration avec la Haute école de santé Fribourg.

Veuillez attirer l'attention de la direction des soins de votre établissement hospitalier ou des soignants de votre entourage sur cette offre importante !

Plus d'informations : www.epi.ch/vieillesse

Bitte frankieren

Absender/in

Name | Vorname

Strasse | Nr.

PLZ | Ort

Telefon

eMail

Schweizerische Epilepsie-Liga

Seefeldstrasse 84
CH 8008 Zürich

Forschungsförderungspreis

Förderung der wissenschaftlichen Forschung im Bereich der Epilepsie (vorwiegend Starthilfen) durch die Schweizerische Epilepsie-Liga

Die Epilepsie-Liga unterstützt wissenschaftliche Projekte im Bereich der Epileptologie im Gesamtbetrag von

CHF 25'000.—

pro Jahr. Insbesondere soll die Erforschung von Ursachen und Behandlungen der Epilepsie gefördert werden.

Stipendien für Aus- oder Weiterbildung oder Auslandsaufenthalte werden nicht ausgerichtet. Hingegen können Reise- und Aufenthaltskosten (ohne Salär) für Kurzaufenthalte (maximal einige Wochen) finanziert werden, sofern sie dem Erlernen von Methoden dienen, welche im Rahmen eines unterstützten Projektes in der Schweiz eingesetzt werden.

Falls der Antragsteller/die Antragstellerin bereits anderswo Anträge für Unterstützung gestellt hat, ist offen zu legen, bei wem und mit welchem Ergebnis.

Termin für die Einreichung von Gesuchen: 31. Dezember 2017

Gesuche sind in elektronischer Form einzureichen an info@epi.ch

Siehe Richtlinien www.epi.ch/forschungsfoerderung

Schweizerische Epilepsie-Liga
Seefeldstrasse 84
8008 Zürich
Tel. 043 488 67 77 | Fax 043 488 67 78
info@epi.ch

Bitte vormerken:

Die nächste Mitgliederversammlung findet am **18. Mai 2017** um **13.15 Uhr**, **Hôtel de la Rose, rue de Morat 1 in Fribourg** statt.

Vorschau Epileptologie 2 | 2017 Aktuelles aus der Pharmakotherapie der Epilepsie

Initiierung, Implementierung, Abbruch –
Die neue Taxonomie der Adhärenz und ihre Bedeutung im Alltag

Isabelle Arnet und Kurt E. Hersberger | Basel

Die Bedeutung der galenischen Formulierung bei Antiepileptika

Kurt E. Hersberger und Isabelle Arnet | Basel

Placebo – die Apotheke im Kopf

Georg Schönbacher | Zürich

Brivaracetam

Günter Krämer | Zürich

Zukünftige Antiepileptika

Stephan Rüegg | Basel

Promotionspreis

Die Schweizerische Epilepsie-Liga vergibt alle 3 Jahre einen Preis in Höhe von

CHF 1'000.—

für die beste Dissertation auf dem Gebiet der Epileptologie.

Bewerbungen sind aus allen Fachbereichen und Berufsgruppen möglich und erwünscht, sowohl aus Grundlagen- als auch klinischen Fächern. Eine Altersbeschränkung erfolgt nicht.

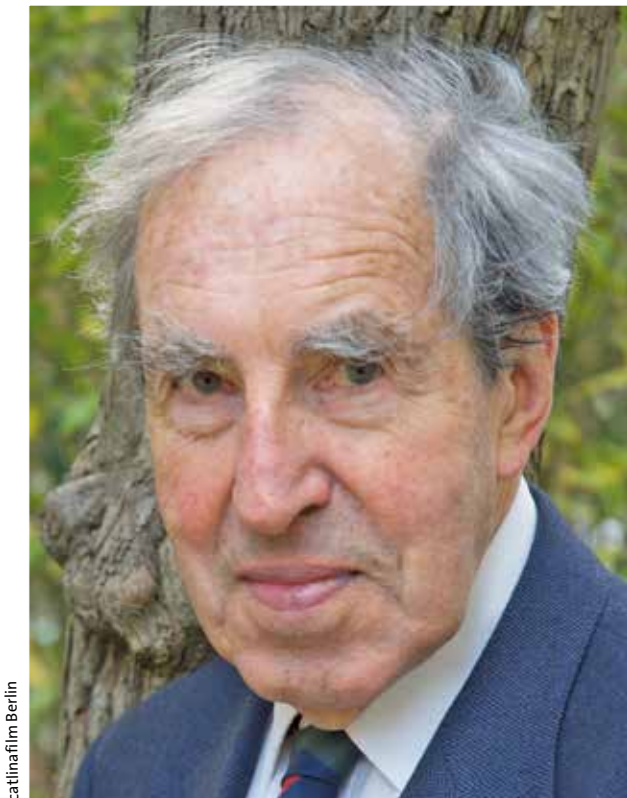
Das Preisrichterkollegium setzt sich aus drei Vorstandsmitgliedern der Epilepsie-Liga zusammen, das bei Bedarf zusätzlich externe Gutachter hinzuziehen kann. Es trifft seine Entscheidung in geheimer Wahl.

Falls der Antragsteller/die Antragstellerin bereits anderswo Anträge für Unterstützung gestellt hat, ist offen zu legen, bei wem und mit welchem Ergebnis.

Die Preisverleihung erfolgt jeweils im darauf folgenden Jahr anlässlich der Jahrestagung oder Mitgliederversammlung der Epilepsie-Liga. Bewerbungen sind elektronisch oder in fünf Exemplaren bis zum **31.12.2018**

an die Geschäftsstelle der Epilepsie-Liga (Seefeldstrasse 84, 8008 Zürich, info@epi.ch) einzureichen und müssen beinhalten:

die abgeschlossene und beim Dekanat eingereichte Dissertation und die Stellungnahme des Doktorvaters (dabei kann es sich auch um das entsprechende Gutachten für die Dissertation handeln).



Am 25. Dezember 2016 hat die deutsche und internationale Epileptologie einen ihrer ganz Grossen verloren, als Prof. Dieter Janz im Alter von 96 Jahren von uns gegangen ist. Er hat wie kein anderer die Entwicklung der Epileptologie in Deutschland nach 1945 gefördert und in vieler Hinsicht geprägt und nahm bis zu seinem Ende an allen Entwicklungen lebhaften Anteil.

Dieter Janz' wissenschaftlicher Zugang zur Neurologie und Epilepsie fusste ganz und gar auf der sorgfältigen klinischen Beobachtung und Analyse. Hilfsmethoden wie das EEG spielten eine wichtige, aber untergeordnete Rolle. Der Begriff „elektroklinisches Syndrom“ war ihm daher ein Gräuel. Welche Gegebenheiten steckten vielmehr hinter der tageszeitlichen Bindung und den Wiederholungsmustern mancher Anfälle, der Altersbindung bestimmter Epilepsien oder den Bewegungsschablonen der verschiedenen motorischen Anfälle? Warum kamen bestimmte Anfallsarten wie Absenzen, myoklonische Anfälle und grosse Anfälle vom Aufwachtyp einerseits, Schlaf-Grand mal und psychomotorische Anfälle andererseits regelmässig zusammen vor, während andere Kombinationen selten waren und zufällig wirkten? Was mit einer solchen biologischen Betrachtungsweise zu erreichen war, wurde nirgends deutlicher als 1953 in der klinischen Beschreibung des Syndroms, für das er und sein Mitautor Walter Christian zunächst den Namen Impulsiv-Petit Mal vorschlugen und das heute Juvenile Myoklonische Epilepsie heisst, oft aber auch als Janz-Syndrom bezeichnet wird. Die Beschreibung war umfassend und reichte

bis zu typischen Verhaltensauffälligkeiten, die erst ein halbes Jahrhundert später als Ausdruck subtiler Dysfunktionen des Frontalhirns erkannt wurden.

1969 erschien sein Buch „Die Epilepsien. Spezielle Pathologie und Therapie“, das die Summe seiner klinischen Analysen darstellt und sich durch einen einmaligen Reichtum an profunden, präzise beschriebenen klinischen Beobachtungen auszeichnet. Gleichzeitig markiert diese grosse Monographie auch das Ende einer Epoche, denn Janz war der Letzte, der den Versuch unternommen hat, das gesamte Gebiet der Epilepsien als Einzelner umfassend darzustellen.

Als nächstes grosses Projekt nach dem Buch nahm er eine ausgedehnte genetische Studie in Angriff, in der die Nachkommen der von ihm ambulant betreuten Patienten über Jahre hinweg klinisch und elektroenzephalographisch untersucht wurden, beginnend in Heidelberg und kontinuierlich weitergeführt nach seiner Berufung in 1973 auf den Lehrstuhl für Neurologie am Klinikum Charlottenburg der Freien Universität Berlin. Dies führte u.a. dazu, dass er für 1986-1993 zum Vorsitzenden der Genetik-Kommission der International League Against Epilepsy (ILAE) berufen wurde.

Dabei hatte er anfangs geögert, den Ruf nach Berlin anzunehmen und sein geliebtes Heidelberg zu verlassen. Erst als sein Lehrer Paul Vogel ihm sagte, nun gelte es, aus der Enge Heidelbergs und der Epilepsie in die Weite Berlins und der ganzen Neurologie hinauszutreten, war die Sache entschieden. In Berlin entwickelte er sich zu dem grossen klinischen Lehrer, als den seine Schüler ihn immer im Gedächtnis behalten werden. Hier war am Krankenhaus Westend eine neue neurologische Abteilung aufzubauen, die sich unter den Berliner Neurologen vor allem durch einen Akzent auf der Rehabilitation auszeichnen sollte. Denn als Neurologe war Dieter Janz in seiner Generation einer der prominentesten Vertreter der Heidelberger Schule der anthropologischen Medizin, in der es mit Victor v. Weizsäcker darum geht, den Patienten und sein Kranksein im leib-seelischen Kontext und seinen sozialen Bezügen zu verstehen. Viele der Jungen fühlten sich von dieser ungewohnten, über das rein Naturwissenschaftliche hinausgehenden Sicht lebhaft angesprochen. Dies hinderte aber nicht daran, an der jungen Abteilung die damals aktuellsten Methoden der Epileptologie, die Antiepileptikamessung im Blut und die Video-EEG-Doppelbilddiagnostik einzuführen und sich damit international zur Geltung zu bringen. Bei der ILAE übte Janz dann auch von 1973 - 1981 das Amt des Vizepräsidenten aus.

Parallel zu seiner Forschungstätigkeit war ihm immer darum zu tun, die Rahmenbedingungen für die Betroffenen auf allen Ebenen zu verbessern. So war er 1957 massgeblich an der Gründung einer deutschen Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie beteiligt, der heutigen DGfE. Durch die Einrichtung einer speziellen Anfallsambulanz an der Universitätsklinik Heidelberg gab er den ersten Anstoss zum Aufbau eines bundesweiten Netzes von Anfallsambulanzen, die

im Zusammenhang der Epilepsieliga zu einem wesentlichen Instrument der Verbesserung der Versorgung der Epilepsiepatienten in Deutschland wurden.

Wichtige Unterstützung bei dieser Entwicklung gab die Stiftung Michael, die 1962 von Dr. Fritz Harzendorf, dem Vater eines seiner Patienten, gegründet worden war. Mit Dieter Janz als Mentor entwickelte sie sich bald zu einem Instrument, mit dem immer wieder weiterführende Akzente gesetzt wurden: Stipendien für eine Spezialisierung in Epilepsie von Ärzten und anderen Berufsgruppen, ein Geräteprogramm zur adäquaten Ausstattung der Ambulanzen, Starhilfen für die Selbsthilfebewegung, Unterstützung von Fachtagungen zur Qualifizierung der Sozialarbeit für Epilepsie. Besonders am Herzen lag ihm die Entwicklung einer Reihe von Aufklärungsschriften über viele Aspekte der Epilepsie. Die Stiftung ergriff auf seine Anregung die Initiativen zur Gründung eines Informationszentrums Epilepsie und zur Einrichtung eines Epilepsiekuratoriums, das die Lage der Epilepsie in Deutschland kritisch beobachtete und Berichte darüber veröffentlichte. Der von ihm angeregte Michael-Preis für die beste wissenschaftliche Arbeit konzentrierte sich zunächst auf die deutschsprachige Epileptologie, hat sich aber seither zur wichtigsten internationalen Auszeichnung in unserem Fach gemauert.

Die Stiftung entwickelte sich zunehmend zu seinem Lieblingskind mit dem Filetstück der seit 1988 jährlich stattfindenden Praxis-Seminare für Epilepsie in Gargnano am Gardasee, bei denen er nie fehlte, und die er auch noch in den letzten Jahren durch Abendvorlesungen voller Weisheit bereicherte.

Als Emeritus widmete Dieter Janz sich zunehmend der anthropologischen Medizin Victor v. Weizsäcker. Er war massgeblich an der Gründung der Weizsäcker-

gesellschaft beteiligt und gehörte zu ihrem Gründungs-vorstand. Er war Mitherausgeber der Gesammelten Werke Weizsäcker und arbeitete in den letzten Jahren konzentriert an der Edition seines Schriftwechsels.

Im Laufe der Jahre wurde Prof. Janz vielfach geehrt. Hervorzuheben sind der „Ambassador for Epilepsy“ der internationalen Epilepsieorganisationen (1969), der Michaelpreis (1969), der Lifetime Achievement Award der internationalen Epilepsie-Organisationen (1999) und die Otfrid Foerster-Medaille der DGfE (2004). Er war Ehrenmitglied der DGfE, des Stiftungsrats Michael, der Victor v. Weizsäcker-Gesellschaft und des Wissenschaftlichen Kuratoriums der Evangelischen Studiengemeinschaft sowie korrespondierendes und Ehrenmitglied mehrerer internationaler Fachgesellschaften.

Sein lebenslanges Engagement für die junge Generation kam vor einem Jahr noch einmal in ganz besonderer Weise zum Ausdruck: Als auf Anregung der Jungen Epileptologen in der DGfE ein Nachwuchsförderungspreis eingerichtet wurde, war er gerne einverstanden, dass wir diesem seinen Namen gegeben haben. Der Dieter Janz-Preis zur Förderung des epileptologischen Nachwuchses wurde erstmals im Rahmen der Jahrestagung der DGfE in Jena am 4. Februar 2016 verliehen. Allen, die dabei waren, wird unvergesslich bleiben, dass der Namensgeber es sich nicht nehmen liess, eigens hierfür aus Berlin anzureisen und den Preis mit einer bewegenden Laudatio zu übergeben, in der er seiner eigenen Anfänge als Forscher gedachte.

Wir denken an Dieter Janz mit grosser Dankbarkeit und werden seine immer wieder überraschenden und befruchtenden Gedanken sehr vermissen.

Peter Wolf, Kopenhagen und Florianópolis

Zum Tod unseres Ehrenmitglieds Dieter Janz

Dieter Janz war einer der wenigen deutschsprachigen Neurologen, der die internationale Epileptologie über Jahrzehnte mit geprägt hat. Sein Menschenbild war durch den anthroposophischen Ansatz von Victor von Weizsäcker geprägt, seine klinische Arbeit beruhte in erster Linie auf Zuhören und akribischer Beobachtung. Dies begann in seiner Heidelberger Zeit (1946-73) mit der systematischen Differenzierung „der Epilepsien“, u.a. in Abhängigkeit vom Schlaf-Wach-Rhythmus. Bekannt wurde er nicht nur wegen des Syndroms der besonders im deutschsprachigen Raum oft nach wie vor nach ihm benannten juvenilen myoklonischen Epilepsie (JME), sondern auch wegen vieler anderer Initiativen in seiner Berliner Zeit (1973-88) wie der Epilepsiegenetik, der Teratogenität von Antiepileptika oder der Beachtung eines Wirkungsverlusts oraler hormoneller Kontrazeptiva durch Antiepileptika. Zu seiner umfassenden Würdigung sei auf den Nachruf seines langjäh-

rigen Mitarbeiters Peter Wolf verwiesen, der – in englischer Sprache – auch auf der Homepage der Internationalen Liga gegen Epilepsie erschienen ist <http://www.ilae.org/Visitors/Farewells/Janz.cfm>.

Dieter Janz war ein begnadeter, manchmal etwas „pastoraler“ Redner. Er war Referent auf vielen Kongressen und Tagungen, u.a. auch bei meinem eigenen ersten Fortbildungssymposium an der „EPI“ im Frühjahr 1994. 1998 hatte ich die Freude, gemeinsam mit Pierre Jallon (Marseille) und Peter Wolf (Bielefeld) eine unveränderte Neuauflage seines klassischen Lehrbuch „Die Epilepsien“ von 1969 zu ermöglichen. Obwohl ich formal nie Mitarbeiter von Dieter Janz war, verband mich mit ihm – und nach wie vor mit seiner Frau – eine jahrzehntelange freundschaftliche Beziehung, in den letzten Jahren u.a. mit regelmässigen Treffen anlässlich des von ihm inaugurierten jährlichen Epilepsie-Praxis-seminars in Gargnano am Gardasee.

Weil vielen vielleicht weniger bekannt, sei abschliessend nochmals die langjährige Verbundenheit von Dieter Janz mit der Schweiz anhand des Abdruckes eines Briefes von ihm von 1953 an den seinerzeitigen EPI-Chefarzt (Friedrich Braun) dokumentiert, den ich in einem antiquarisch erworbenen Buch gefunden

habe (er war seinerzeit im Rahmen seiner epileptologischen Ausbildung eine Zeit lang in Zürich gewesen). Die Schweizer Epilepsie-Liga wählte ihn 1992 zu ihrem korrespondierenden und 2005 zu ihrem Ehrenmitglied.

Günter Krämer

Sehr verehrter, lieber Herr Dr. Braun -

Endlich bin ich in der Lage, Ihnen meine Konzeption, die ich damals mit Ihnen diskutieren durfte, in etwas ausgereifterer Form vorlegen zu können. Solange ich noch nicht von den therapeutischen Konsequenzen berichten kann, deren statistische Bearbeitung sehr mühsam ist, bleibt meine Arbeit natürlich nur ein theoretischer Beitrag zur Krankheitslehre der „Epilepsien“. Ich teile vollends Ihre Kritik an der französischen Auflösung in unzählige Epilepsien, möchte aber nach meinen Erfahrungen dafür plädieren, dass es einige wenige Krankheitsgruppen gibt, die ich als „Verlaufsform“ bezeichne, die eine gewisse Selbstständigkeit und eigene Charakteristik haben.

Der nächste Kongress der Südwestdeutschen Psychiater und Neurologen, der eine Woche nach Pfingsten in Baden-Baden tagt, wird unter dem Leitthema „Krisen“ besonders der Epilepsie gewidmet sein. Mir ist das erste Referat übertragen worden, das ich den phänomenologischen und klinischen Gruppierung der einzelnen Formen von Petit Mal-Epilepsien widmen möchte. Darf ich darauf hoffen, Sie dann dort begrüssen zu können? Sie dürfen mir diese Bitte nicht abschlagen, da genug persönliche und sachliche Gründe davor kommen rechtfertigen.

Da ich mich eben mit der Katanamnese von Blitz-Nick-Salaamkrämpfen beschäftige und dazu das Material unserer Kinderklinik mitverwende, wäre ich Ihnen dankbar, wenn Sie mir das Krankenblatt (einschliesslich Anfallsbuch) von [REDACTED] aus Zürich (Vater: Franz G.) für kurze Zeit belihweise überlassen könnten, da er, bevor er in Ihre Anstalt kam, 1925 Patient der hiesigen Kinderklinik war.

Sollten Sie einmal die grosse Myoklonusfamilie wissenschaftlich bearbeiten lassen, so wäre ich Ihnen gleichfalls dankbar, wenn Sie mich davon unterrichten könnten, damit ich mich mit dem Untersucher in Verbindung setzen könnte, um einige klinische Fragen mitbehandeln zu lassen.

Ich wünsche Ihnen ein gesegnetes Christfest und Kraft und Gesundheit im neuen Jahr -

Hr. D. Janz

Prix d'encouragement de la recherche

Promotion de la recherche scientifique dans le domaine de l'épilepsie (surtout sous forme d'aide initiale) par la Ligue Suisse contre l'Epilepsie (Ligue contre l'Epilepsie)

La Ligue contre l'Epilepsie soutient les projets scientifiques dans le domaine de l'épileptologie par un montant total de

CHF 25'000.—

par an, la priorité étant accordée aux projets cherchant à élucider les causes et à mettre au point des traitements de l'épilepsie.

Aucune bourse ne sera octroyée pour la formation de base ou continue ou pour des séjours à l'étranger. En revanche, la prise en charge de frais de voyage et de séjour (sans salaire) est possible pour les séjours de courte durée (quelques semaines au maximum) lorsque ces séjours servent à apprendre des méthodes appliquées dans le cadre d'un projet bénéficiant de soutien en Suisse.

Si le requérant a déjà fait une demande de soutien ailleurs, il faut nous en informer en spécifiant où et avec quel résultat.

Délai de remise des demandes :

31 décembre 2017

Les demandes sont à adresser par voie électronique à info@epi.ch.

Voir instructions : www.epi.ch/soutien_recherche

Ligue Suisse contre l'Epilepsie
Seefeldstrasse 84
8008 Zurich
Tél. 043 488 67 77
Fax 043 488 67 78
info@epi.ch

Prix de la meilleure thèse

La Ligue Suisse contre l'Epilepsie (Ligue contre l'Epilepsie) décerne tous les 3 ans un prix d'un montant de

CHF 1'000.—

pour la meilleure dissertation dans le domaine de l'épileptologie.

Tous les domaines spécialisés et tous les groupes professionnels couvrant les disciplines fondamentales ou cliniques sont invités à soumettre leur candidature. Aucune limite d'âge n'a été fixée.

Le jury décernant le prix se compose de trois membres du comité directeur de la Ligue contre l'Epilepsie. Il peut être complété au besoin par des experts externes. La décision est prise par vote secret.

Si le requérant a déjà fait une demande de soutien ailleurs, il faut nous en informer en spécifiant où et avec quel résultat.

Le prix est toujours décerné l'année suivante dans le cadre de l'assemblée annuelle ou générale de la Ligue contre l'Epilepsie.

Les dossiers de candidature doivent parvenir au Secrétariat général de la Ligue contre l'Epilepsie (Seefeldstrasse 84, 8008 Zurich, info@epi.ch), sous forme électronique ou en cinq exemplaires, jusqu'au

31 décembre 2018

et comporter les pièces suivantes :

- cinq exemplaires de la dissertation achevée et remise au décanat,
- cinq exemplaires d'une prise de position du directeur de thèse (il peut par exemple s'agir de l'expertise concernant la dissertation).

A noter s.v.p. (en langue allemande)

La prochaine assemblée générale aura lieu à Fribourg le **18 mai** à 13h15, Hôtel de la Rose, rue de Morat 1

Éloge funèbre du Professeur Dieter Janz



catinafilm Berlin

Le 25 décembre 2016, l'épileptologie allemande et internationale a perdu l'une de ses personnalités les plus éminentes lorsque le Prof. Dieter Janz nous a quittés à l'âge de 96 ans. Plus que tout autre, il a encouragé le développement de l'épileptologie en Allemagne après 1945, l'a façonnée à de nombreux égards, et a pris une part active à toutes les avancées jusqu'à la fin.

Son approche scientifique de la neurologie et de l'épilepsie se fondait entièrement sur de minutieuses observations et analyses cliniques. Les méthodes auxiliaires telles que l'EEG jouaient un rôle important, mais subordonné. La notion de « syndrome électro-clinique » lui faisait par conséquent horreur. Pour lui, il était beaucoup plus fondamental de déterminer les circonstances derrière la survenance à une heure précise du jour, les modèles de récurrence de certaines crises, le lien avec l'âge de certaines épilepsies ou les schémas de mouvements lors des crises motrices. Pourquoi les absences, les crises myocloniques et l'épilepsie du réveil, d'une part, et les crises psychomotrices et crises tonico-cloniques généralisées du sommeil, d'autre part, sont-elles régulièrement associées, tandis que d'autres combinaisons sont rares et semblent plutôt dues au hasard ? L'utilité de telles observations biologiques n'a jamais été aussi évidente qu'en 1953, lors de la description du syndrome clinique que Dieter Janz et son coauteur, Walter Christian, ont d'abord baptisé petit mal impulsif et que l'on connaît aujourd'hui sous le nom d'épilepsie myoclonique juvénile, mais aussi de syndrome de Janz. La description était très complète et

incluait même les anomalies du comportement caractéristiques, qui ont été identifiées un demi-siècle plus tard comme l'expression de dysfonctionnements subtils du lobe frontal.

Paru en 1969, son ouvrage « Die Epilepsien. Spezielle Pathologie und Therapie » (Les épilepsies. Pathologie et thérapie spéciales) constitue la somme de ses analyses cliniques et se distingue par ses observations approfondies et précisément décrites, d'une richesse unique. Dans le même temps, cette grande monographie marque la fin d'une ère, car Janz a été le dernier à tenter individuellement de donner une représentation complète de tout le domaine des épilepsies.

Après son livre, son projet suivant a été une vaste étude génétique, dans le cadre de laquelle il a, sur plusieurs années, réalisé des examens cliniques et EEG sur les enfants de certains de ses patients en soins ambulatoires. Ces recherches, commencées à Heidelberg, ont été systématiquement poursuivies après sa nomination à la chaire de neurologie du centre hospitalier Charlottenburg de l'Université libre de Berlin. Cela a entre autres entraîné sa nomination au poste de président de la commission de génétique de l'International League Against Epilepsy (ILAE) de 1986 à 1993.

Pourtant, il avait au départ hésité à accepter le poste à Berlin et à quitter Heidelberg, qu'il adorait. Ce n'est que lorsque son professeur, Paul Vogel, lui a dit qu'il était temps de laisser derrière lui l'exiguïté de Heidelberg et de l'épilepsie pour rejoindre le vaste monde de Berlin et de la neurologie tout entière que l'affaire a été entendue. À Berlin, il est devenu le grand professeur clinique dont ses étudiants conserveront toujours le souvenir. Là, il s'agissait de mettre sur pied à l'hôpital Westend un nouveau service de neurologie censé se démarquer de ses homologues berlinois par l'accent mis sur la réadaptation. En effet, en tant que neurologue, Dieter Janz était l'un des représentants les plus éminents de sa génération de l'école heidelbergoise d'anthropologie médicale qui se fixe pour objectif, avec Victor von Weizsäcker, de comprendre le patient et sa maladie dans son contexte physico-psychique et ses rapports sociaux. Beaucoup de jeunes se sont sentis très attirés par cette approche inhabituelle, sortant du cadre des sciences naturelles pures. Pour autant, cela n'a pas empêché le nouveau service d'introduire des méthodes dernier cri pour l'époque dans le domaine de l'épileptologie, comme la mesure des antiépileptiques dans le sang et le diagnostic par couplage vidéo et EEG, et d'acquérir ainsi un rayonnement international. Janz a également été vice-président de l'ILAE de 1973 à 1981.

En parallèle de ses activités de recherche, il s'efforçait toujours d'améliorer à tous les niveaux les conditions-cadres pour les personnes atteintes d'épilepsie. C'est ainsi qu'en 1957, il a participé de manière déterminante à la création d'une section allemande de la Ligue Internationale contre l'Epilepsie, l'actuelle DGfE. En mettant sur pied un service ambulatoire spécial pour les crises au centre hospitalier de Heidelberg, il a

donné la première impulsion en faveur de la création d'un réseau fédéral de services ambulatoires de crises qui, en lien avec la ligue allemande contre l'épilepsie, a été un instrument essentiel de l'amélioration de la prise en charge des patients atteints d'épilepsie en Allemagne.

Ce développement a été largement soutenu par la Fondation Michael, créée en 1962 par Dr Fritz Harzendorf, le père d'un de ses patients. Sous la houlette de Dieter Janz, elle est rapidement devenue un outil permettant de poser sans cesse de nouveaux jalons : bourses pour une spécialisation en épilepsie de médecins et autres corps de métiers, gamme d'appareils pour l'équipement adéquat des services ambulatoires, aides de démarrage pour le mouvement d'entraide, soutien de colloques spécialisés pour la qualification du travail social en faveur de l'épilepsie. Il tenait tout spécialement à la mise au point d'une série de documents explicatifs traitant de nombreux aspects de l'épilepsie. Sur sa suggestion, la fondation a pris l'initiative de créer un centre d'information sur l'épilepsie et de constituer un comité consultatif, chargé d'observer de manière critique la situation de l'épilepsie en Allemagne et d'en rendre compte. Le prix Michael de la meilleure thèse scientifique créé sur sa proposition s'est d'abord concentré sur l'épileptologie germanophone, mais est entre-temps devenu l'une des récompenses internationales les plus prestigieuses dans notre discipline.

Peu à peu, la fondation est devenue son enfant chéri, avec pour pièce maîtresse le séminaire pratique d'épilepsie à Gargnano, sur le lac de Garde, qui a lieu tous les ans depuis 1988 et qu'il ne manquait jamais. Ces dernières années encore, il l'enrichissait de cours du soir pleins de sagesse.

En tant que professeur émérite, Dieter Janz s'est toujours davantage consacré à l'anthropologie médi-

cale de Viktor von Weizsäcker. Il a joué un rôle clé dans la création de la Société Viktor von Weizsäcker et a fait partie de son comité fondateur. Il a coédité les œuvres complètes de Weizsäcker et a, ces dernières années, travaillé avec application à faire éditer sa correspondance.

Au fil des ans, de nombreux hommages ont été rendus au Prof. Janz. Parmi ceux-ci, il convient en particulier de noter l'« Ambassador for Epilepsy » des organisations internationales contre l'épilepsie (1969), le prix Michael (1969), le Lifetime Achievement Award des organisations internationales contre l'épilepsie (1999) et la médaille Otfried Foerster de la DGfE (2004). Il était membre d'honneur de la DGfE, du conseil de la fondation Michael, de la Société Viktor von Weizsäcker et du comité scientifique de la communauté d'études protestante, ainsi que membre correspondant et membre d'honneur de plusieurs sociétés internationales de discipline médicale.

Il y a un an, son engagement de toute une vie au service de la jeune génération a été une nouvelle fois mis en évidence, d'une façon très particulière : lorsqu'à l'initiative des jeunes épiléptologues de la DGfE, un prix d'encouragement de la relève a été créé, il a volontiers accepté qu'il porte son nom. Le prix Dieter Janz d'encouragement de la relève en épiléptologie a été décerné pour la première fois dans le cadre du congrès annuel de la DGfE à Lena, le 4 février 2016. Ceux qui étaient sur place n'oublieront pas que Janz avait tenu à se déplacer de Berlin et à remettre lui-même le prix, son panegyrique émouvant revenant sur ses propres débuts de chercheur.

Nous évoquons la mémoire de Dieter Janz avec une profonde gratitude. Ses idées toujours enrichissantes et souvent étonnantes vont nous manquer.

Peter Wolf, Copenhague et Florianópolis

Au sujet du décès de notre membre d'honneur, Dieter Janz

Dieter Janz a été l'un des rares neurologues germanophones à marquer l'épileptologie internationale de son empreinte durant des décennies. Sa conception de l'être humain s'appuyait sur l'approche anthroposophique de Viktor von Weizsäcker, ses travaux cliniques reposaient en premier lieu sur l'écoute et l'observation minutieuse. Cela a commencé lors de sa période heidelbergoise (1946-73), avec la différenciation systématique « des épilepsies », entre autres en fonction du rythme sommeil/éveil. Il n'est pas seulement connu pour le syndrome de l'épilepsie myoclonique juvénile (EMJ), encore souvent appelé par son nom dans l'espace germanophone, mais aussi en raison de nombreuses autres initiatives datant de sa période berlinoise (1973-88), telle que la génétique de l'épilepsie, la tératogénicité des antiépileptiques ou l'observation d'une perte

d'efficacité des contraceptifs hormonaux oraux liée aux antiépileptiques. Parmi les nombreux hommages qui lui ont été rendus, celui de son collaborateur de longue date, Peter Wolf, qui a également été publié en anglais sur le site Internet de la Ligue Internationale contre l'Epilepsie (<http://www.ilae.org/Visitors/Farewells/Janz.cfm>) mérite l'attention.

Dieter Janz était un brillant orateur, parfois un peu « pastoral ». Il a donné des conférences lors de nombreux congrès et colloques, y compris lors de mon premier symposium de formation continue chez EPI au printemps 1994. En 1998, j'ai eu la joie de permettre, conjointement à Pierre Jallon (Marseille) et Peter Wolf (Bielefeld), la publication d'une nouvelle édition inchangée de son ouvrage d'enseignement classique « Die Epilepsien » de 1969. Même si je n'ai jamais formellement

été le collaborateur de Dieter Janz, j'étais lié à lui – et je reste lié à son épouse – par une amitié de longue date et, ces dernières années, par des rencontres annuelles lors du séminaire pratique d'épilepsie à Gargnano, sur le lac de Garde, qu'il avait instauré.

Parce qu'il était sans doute moins connu de la plupart des gens, je termine en évoquant l'attachement durable de Dieter Janz à la Suisse avec la reproduction d'une lettre qu'il avait écrite en 1953 au médecin-chef

d'EPI de l'époque (Friedrich Braun) et que j'ai trouvée dans un livre acheté auprès d'un antiquaire (dans le cadre de sa formation d'épileptologie, il avait séjourné un certain temps à Zurich). La Ligue Suisse contre l'Epilepsie l'avait élu membre correspondant en 1992 et membre d'honneur en 2005.

Günter Krämer

Sehr verehrter, lieber Herr Dr. Braun -

Endlich bin ich in der Lage, Ihnen meine Konzeption, die ich damals mit Ihnen diskutieren durfte, in etwas ausgereifterer Form vorlegen zu können. Solange ich noch nicht von den therapeutischen Konsequenzen berichten kann, deren statistische Bearbeitung sehr mühsam ist, bleibt meine Arbeit natürlich nur ein theoretischer Beitrag zur Krankheitslehre der „Epilepsien“. Ich teile vollends Ihre Kritik an der französischen Auflösung in unzählige Epilepsien, möchte aber nach meinen Erfahrungen dafür plädieren, dass es einige wenige Krankheitsgruppen gibt, die ich als „Verlaufsform“ bezeichne, die eine gewisse Selbstständigkeit und eigene Charakteristik haben.

Der nächste Kongress der Südwestdeutschen Psychiater und Neurologen, der eine Woche nach Pfingsten in Baden-Baden tagt, wird unter dem Leitthema „Krisen“ besonders der Epilepsie gewidmet sein. Mir ist das erste Referat übertragen worden, das ich der phänomenologischen und klinischen Gruppierung der einzelnen Formen von Petit Mal-Epilepsien widmen möchte. Darf ich darauf hoffen, Sie dann dort begrüssen zu können? Sie dürfen mir diese Bitte nicht abschlagen, da genug persönliche und sachliche Gründe Ihr Kommen rechtfertigen.

Da ich mich eben mit der Katamnese von Blitz-Nick-Salaamkrämpfen beschäftige und dazu das Material unserer Kinderklinik mitverwende, wäre ich Ihnen dankbar, wenn Sie mir das Krankenblatt (einschliesslich Anfallsbuch) von [REDACTED] aus Zürich (Vater: Franz G.) für kurze Zeit belihweise überlassen könnten, da er, bevor er in Ihre Anstalt kam, 1925 Patient der hiesigen Kinderklinik war.

Sollten Sie einmal die grosse Myoklonusfamilie wissenschaftlich bearbeiten lassen, so wäre ich Ihnen gleichfalls dankbar, wenn Sie mich davon unterrichten könnten, damit ich mich mit dem Untersucher in Verbindung setzen könnte, um einige klinische Fragen mitbehandeln zu lassen.

Ich wünsche Ihnen ein gesegnetes Christfest und Kraft und Gesundheit im neuen Jahr -

Herr Dr. Janz

22.-27.4.2017 | Boston, USA

69th Annual Meeting of the American Academy of Neurology (AAN)

Information: AAN, 201 Chicago Avenue,
Minneapolis, MN 55415, USA,
Tel. 001 / 612 / 9286000,
www.aan.com/conferences/2017-annual-meeting

27.4.2017 | Bern

138. Epilepsie- und EEG-Symposium (SWEZ-Symposium)

Information: Prof. K. Schindler,
e-mail: kaspar.schindler@insel.ch

27.-29.4.2017 | Leipzig, Deutschland

61. Wissenschaftliche Jahrestagung der Deutschen (DGNR e.V.) und der Deutschen (DGNKN e.V)

Information: Conventus Congressmanagement & Marketing GmbH, Nadia Al-Hamadi / Nora Caune,
Carl-Pulfrich-Str. 1, 07745 Jena, Deutschland
Tel. 0049 / 3641 / 31 / 16318,
Fax . 0049 / 3641 / 31 / 16243,
e-mail: dgkn@conventus.de,
www.dgkn-kongress.de

3.-6.5.2017 | Wien, Österreich

10. Dreiländertagung der Österreichischen und Deutschen Gesellschaften für Epileptologie und der Schweizerischen Epilepsie-Liga

Information: Epilepsie-Liga,
Seefeldstrasse 84, 8008 Zürich,
Tel. 0041 / 43 / 4886777,
Fax 0041 / 43 / 4886778,
e-mail: info@epi.ch,
www.epi.ch

5.-7.5. 2017 | Dakar, Senegal

3rd African Epilepsy Congress

Information: ILAE/IBE Congress Secretariat,
7 Priory Office Park, Stillorgan Road,
Blackrock, Co. Dublin A94 FN26, Ireland,
Tel. 00353 / 1 / 2056720,
Fax 00353 / 1 / 2056156

13.-16.5.2017 | Leuven, Belgien

Brain Plasticity in Epilepsy

Information: www.epilepsy2017.com

18.5.2017 | Fribourg

Jahrestagung der SGKN 2017

Information: www.sgkn.ch

24.-26.5.2017 | Faroer Inseln

Focal Epilepsy Conference 2017

Information: www.mice.fo/focalepilepsyfaroeislands2017/fec2017.html

1.6.2017 | Zürich, Gründerhaus Klinik Lengg, 17 Uhr

Fachveranstaltung der Epilepsie-Liga

Epilepsie-Diagnostik 2017

Information: Epilepsie-Liga, Seefeldstrasse 84,
8008 Zürich,
Tel. 0041 / 43 / 4886777,
Fax 0041 / 43 / 4886778,
e-mail: info@epi.ch, www.epi.ch

1.6.2017 | Zürich, Gründerhaus Klinik Lengg, 19.30 Uhr

Publikumsveranstaltung der Epilepsie-Liga

Epilepsie-Diagnostik 2017

Information: Epilepsie-Liga, Seefeldstrasse 84,
8008 Zürich,
Tel. 0041 / 43 / 4886777,
Fax 0041 / 43 / 4886778,
e-mail: info@epi.ch, www.epi.ch

15.-17.6.2017 | Miami Beach, Florida U.S.A.

Intractable Focal Epilepsy

State of the Art: Surgical and Medical Management

Information: www.epilepsycolloquium.com

24.-27.06.2017 | Amsterdam, Holland

3rd Congress of the European Academy of Neurology (EAN)

Information: ean Head Office, Breite Gasse 4/7,
A 1070 Wien, Österreich,
e-mail: amsterdam2017@eaneurology.org,
www.eaneurology.org/amsterdam2017

30.8.-2.9.2017 | Budapest, Ungarn

16th European Congress of Clinical Neurophysiology (ECCN 2017)

Information: Professor Dr. Anita Kamondi,
President of HSCN, National Institute of Clinical
Neurosciences, H-1145 Budapest, Amerikai ut 57.
e-mail: eccn2017hungary@gmail.com,
www.eccn2017.com

2.-6.9.2017 | Barcelona, Spanien
32th International Epilepsy Congress
Information: ILAE/IBE Congress Secretariat,
7 Priory Office Park, Stillorgan Road,
Blackrock, Co. Dublin A94 FN26, Ireland,
Tel. 00353 / 1 / 2056720,
Fax 00353 / 1 / 2056156,
e-mail: barcelona@epilepsycongress.org

16.-21.9.2017 | Kyoto, Japan
XXIII World Congress of Neurology - WCN 2017
Information: Kenes International, WCN 2017,
Rue François-Versonnex 7, 1207 Genf,
Tel. 0041 / 22 / 9080488,
Fax 0041 / 22 / 9069140,
e-mail: info@kenes.com,
www.2017.wcn-neurology.com

6.10.2017 | Zürich, Karl der Grosse, 19 Uhr
Tag der Epilepsie
Theater "Steile Welle"
Information: Epilepsie-Liga, Seefeldstrasse 84,
8008 Zürich,
Tel. 0041 / 43 / 4886777,
Fax 0041 / 43 / 4886778,
e-mail: info@epi.ch, www.epi.ch

4.11.2017 | Zürich, Gründerhaus, Klinik Lengg, 10 Uhr
Patiententag
Epilepsie – eine unsichtbare Erkrankung
Information: Epilepsie-Liga, Seefeldstrasse 84,
8008 Zürich,
Tel. 0041 / 43 / 4886777,
Fax 0041 / 43 / 4886778,
e-mail: info@epi.ch, www.epi.ch

23.11.2017 | Basel, Kantonsspital, 14.15 Uhr
Fachveranstaltung der Epilepsie-Liga
Neuigkeiten zur Epilepsiebehandlung
Information: : Epilepsie-Liga, Seefeldstrasse 84,
8008 Zürich,
Tel. 0041 / 43 / 4886777,
Fax 0041 / 43 / 4886778,
e-mail: info@epi.ch, www.epi.ch

23.11.2017 | Basel, Kantonsspital, 19 Uhr
Publikumsveranstaltung der Epilepsie-Liga
Neuigkeiten zur Epilepsiebehandlung
Information: Epilepsie-Liga, Seefeldstrasse 84,
8008 Zürich,
Tel. 0041 / 43 / 4886777,
Fax 0041 / 43 / 4886778,
e-mail: info@epi.ch, www.epi.ch

Impressum

Herausgeber | Administration | Schlussredaktion

Schweizerische Epilepsie-Liga
Margret Becker, lic. phil. I
Seefeldstrasse 84
CH-8008 Zürich
Tel. 0041 43 477 01 39
Fax 0041 43 488 67 78
becker@epi.ch

Konzeption | Gestaltung | Reinzeichnung

screenblue Büro für Design | Birgit Depping
Gazellenkamp 99, D-22529 Hamburg
bd@screenblue.de,
www.screenblue.de

Titelbild

Aus dem Artikel: Markus Gschwind

Belichtung | Druck

Bruns Druckwelt GmbH & Co. KG
D-32423 Minden, www.bruns-druckwelt.de

Auflage

1.100 Exemplare

Versand

Eingliederungs- und Dauerwerkstätte
des Schweiz. Epilepsie-Zentrums
Bleulerstrasse 72, 8008 Zürich

JAHRESTAGUNG 2017

der Deutschen und Österreichischen Gesellschaften
für Epileptologie und der Schweizerischen Epilepsie-Liga



3.–6. MAI 2017 • Austria Center Vienna

Tagungspräsident
Univ.-Prof. DI Dr.
Christoph Baumgartner
Krankenhaus Hietzing
Neurologisches Zentrum Rosenhügel
Epilepsiezentrum Rosenhügel
Riedelgasse 5 • 1130 Wien

Tagungssekretärin
Priv.-Doz. Dr. Susanne Pirker
Krankenhaus Hietzing
Neurologisches Zentrum Rosenhügel
Epilepsiezentrum Rosenhügel
Riedelgasse 5 • 1130 Wien

Wissenschaftlich verantwortlich
Österreichische Gesellschaft
für Epileptologie
Hermannngasse 18/1/4 • 1070 Wien
www.ogfe.at

Fortbildungsakademie
Prof. Dr. Martin Holtkamp
Klinische und Experimentelle
Epileptologie
Klinik für Neurologie
Charité-Universitätsmedizin Berlin
Campus Charité Mitte
Charitéplatz 1 • 10117 Berlin/DE

Tagungsort
Austria Center Vienna
Bruno-Kreisley-Platz 1
1220 Wien

Deadlines
Abstract-Deadline:
15. Januar 2017

Frühbucherdeadline:
07. März 2017



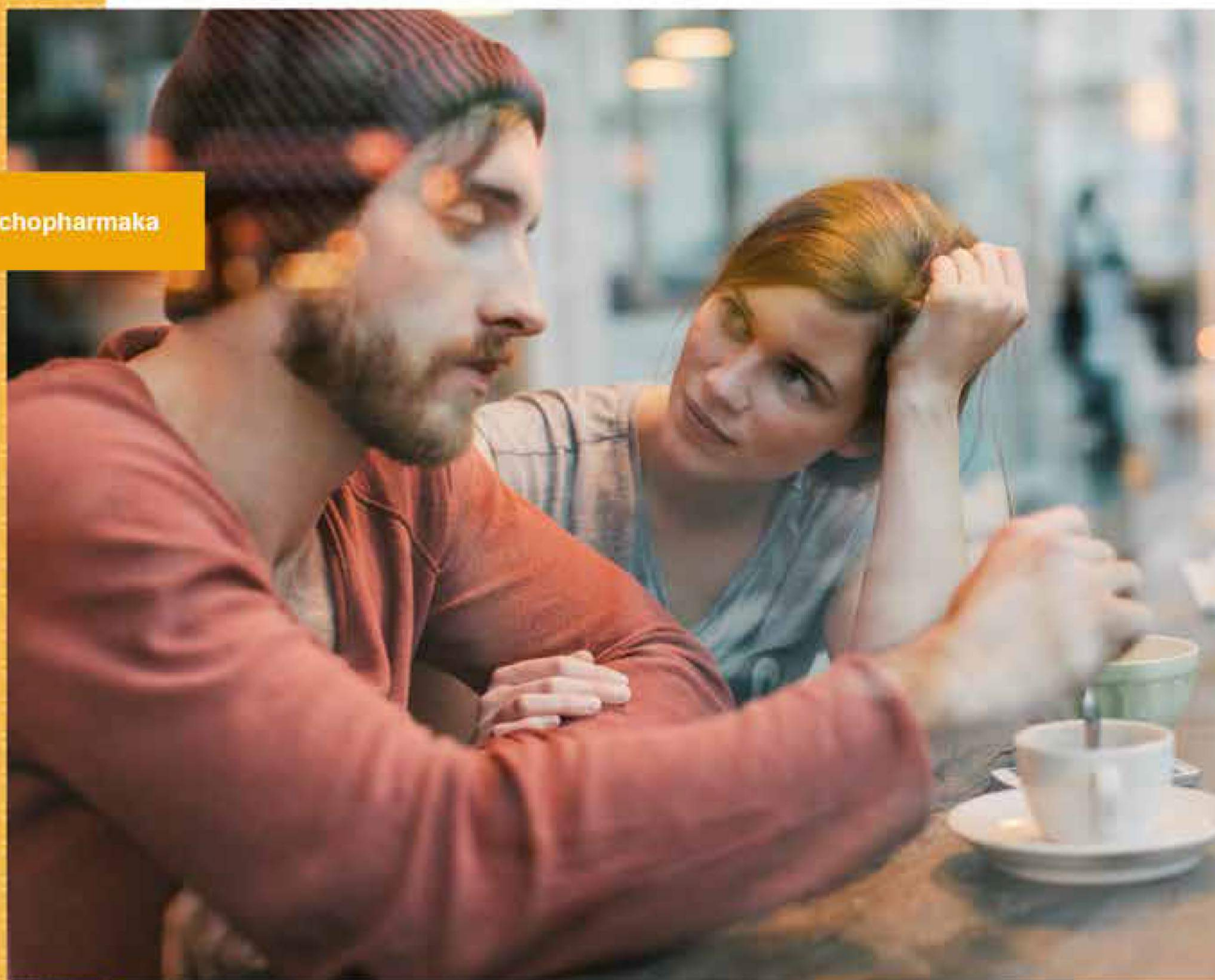
Schweizerische Epilepsie-Liga
Ligue Suisse contre l'Epilepsie
Lega Svizzera contro l'Epilessia
Swiss League Against Epilepsy



Online-Anmeldung unter:

www.epilepsie-tagung.de

Psychopharmaka



Ihr ZNS-Partner

Erweitern Sie Ihr Portfolio mit Sandoz.

Wir können Ihnen ein ständig breiter werdendes Sortiment mit mehr als 30 Molekülen in den Bereichen Antidepressiva, Neuroleptika, Epilepsie, Demenz, Parkinson, sowie Hypnotika und Psychostimulantien anbieten. Dazu bieten wir ein umfassendes Angebot an Serviceleistungen. Die idealen Voraussetzungen für eine noch effizientere Partnerschaft im Bereich ZNS.



Erfahren Sie mehr über gemeinsame Erfolgslösungen mit Generika in Schweizer Originalqualität.

SANDOZ A Novartis
Division

Sandoz Pharmaceuticals AG

Suurstoffli 14, 6343 Rotkreuz | Tel. 0800 858 885

www.sandoz-pharmaceuticals.ch | www.mysandoz.ch