

Clin Epileptol 2023 · 36:32–36
<https://doi.org/10.1007/s10309-023-00565-5>
 Angenommen: 19. Januar 2023
 Online publiziert: 2. März 2023
 © Der/die Autor(en) 2023



Kognitive Begleiteffekte neurostimulativer Therapieverfahren

Yaroslav Winter · Erik Ellwardt · Arda Civelek

Zentrum für Epilepsie und Schlafmedizin Mainz, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsmedizin Mainz, Mainz, Deutschland

Zusammenfassung

Kognitive Störungen sind ein häufiger Begleiter chronisch verlaufender Epilepsieerkrankungen. Neben der anfallssupprimierenden Wirkung weisen aber auch Neurostimulationsverfahren in der Behandlung von therapierefraktären Epilepsien Begleiteffekte auf die kognitive Leistung auf. Die meisten Daten liegen für die Vagusnervstimulation (VNS) vor, die eine positive Wirkung auf das verbale Gedächtnis hat. Dieser Effekt ist ausgeprägter bei Kindern als bei Erwachsenen und geht mit einer Verbesserung der Konzentration und der schulischen Leistung einher. Die tiefe Hirnstimulation (THS) des anterioren Thalamuskerns führt zu keinen anhaltenden kognitiven Störungen im Langzeitverlauf. Gleichzeitig können THS und responsive Neurostimulation (RNS) eine weitere Verschlechterung der zum Zeitpunkt der Implantation vorbestehenden Gedächtnisstörungen bewirken, so dass eine entsprechende Patientenselektion erforderlich ist. Während die Datenlage für die trigeminale Nervenstimulation und transkranielle Magnetstimulation noch unzureichend ist, scheint die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) ein vielversprechendes Verfahren bezüglich positiver kognitiver Begleiteffekte zu sein. Die kathodale tDCS geht nach den aktuellsten Studiendaten nicht mit einer Verschlechterung der kognitiven Leistung einher. Insgesamt sind die neurostimulativen Verfahren bei Epilepsie hinsichtlich ihrer positiven Begleiteffekte auf die kognitive Leistung vielversprechend. Vom besonderen Interesse sind auch die neuen Verfahren der fokalen kortikalen Stimulation (z. B. „epicranial application of stimulation electrodes for epilepsy“, EASEE), die in weiteren Studien mit größeren Patientenzahlen untersucht werden sollen.

Schlüsselwörter

Kognition · Neurostimulation · Vagusnervstimulation · Tiefe Hirnstimulation · Transkranielle Gleichstromstimulation

Einleitung

Neurostimulationsverfahren sind in der Behandlung von therapierefraktären Epilepsien fest etabliert und zeigen in vielen klinischen Situationen Vorteile gegenüber der Pharmakotherapie und epilepsiechirurgischen Resektionsverfahren [1]. Neben der Anfallssuppression und dem günstigeren Nebenwirkungsprofil besitzen diese Verfahren aber auch weitere Begleiteffekte, die individuelle Vorteile bringen können. Von besonderem Interesse ist der Effekt neurostimulativer Therapieverfahren auf die Kognition. Kognitive Störungen

sind bei chronisch verlaufenden Epilepsieerkrankungen häufig und lassen sich bei bis zu 70 % der Patienten nachweisen [2]. Eine positive Beeinflussung der Kognition durch die Neurostimulation als Nebeneffekt wäre also wünschenswert. Die Ätiologie der kognitiven Beeinträchtigung von Epilepsiepatienten ist jedoch heterogen und multifaktoriell. Zu den Faktoren, die kognitive Störungen bei Epilepsie begünstigen, gehören strukturelle Hirnläsionen, häufige Anfälle, interiktale EEG-Veränderungen, Nebenwirkungen der Medikamente sowie die individuelle Entwicklung der Patienten [3]. Da die Pharmakotherapie



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

in der Mehrzahl der Fälle durch den Einsatz der neurostimulativen Therapieverfahren reduziert werden kann, besteht bereits ein indirekter positiver Effekt auf die Kognition von Epilepsiepatienten. Dazu gesellen sich noch die therapiespezifischen Effekte der Neurostimulation auf verschiedene kognitive Leistungen, die unten im Einzelnen besprochen werden. In der Literatur finden sich verschiedenste Studien, die sowohl positive Effekte der Neurostimulation auf die Kognition als auch keine Effekte dieser Behandlung auf die Kognition zeigen, so dass kein Publikationsbias bezüglich der vorliegenden Datenlage auffällt. Gleichzeitig ist die Datenbasis noch nicht ausreichend für die Durchführung von Metaanalysen. Die neurokognitiven Wirkungen der Stimulationsmethoden sind insgesamt auf vier Ebenen anzusiedeln, die beim Design der zukünftigen Studien berücksichtigt werden sollen:

1. Reduktion der kognitiven Störungen durch die Kontrolle der elektrischen Hirnaktivität (Reduktion interiktualer Entladungen, Senkung der Anfallsfrequenz),
2. Reduktion der kognitiven Störungen als Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie (Reduktion der Dosierungen und der Zahl der sedierenden und kognitiv wirksamen Medikamente, Interaktionen zwischen der Neurostimulation und Medikation),
3. positive Modulation neurokognitiver Prozesse (direkt, spezifisch z. B. Gedächtnis; indirekt, eher unspezifisch durch Steigerung von Vigilanz und Aufmerksamkeit),
4. Modulation der Stimmung und Motivation mit positiven Auswirkungen auf kognitives Leistungsverhalten (antidepressive bzw. motivationssteigernde Wirkung).

Methodik

Es wurde eine PubMed-Recherche mit dem Suchbegriff „cognitive effect“ in Kombination entweder mit „neurostimulation“ oder „vagus nerve stimulation“ oder „deep brain stimulation“ oder „responsive neurostimulation“ oder „trigeminal nerve stimulation“ oder „transcranial magnetic stimulation“ oder „transcranial direct current stimulation“ durchgeführt. Anhand der Ergebnisse

dieser Recherche wurden nur die Originalarbeiten selektiert, die kognitive Effekte von Neurostimulationsverfahren analysiert haben.

Vagusnervstimulation

Die klinische Wirksamkeit der Vagusnervstimulation (VNS) bei therapierefraktären Epilepsien ist mittlerweile gut untersucht und durch Studiendaten belegt [4]. Dank der zunehmenden Anwendung im Bereich der Epileptologie wachsen die Erkenntnisse bezüglich positiver Zusatzeffekte auf z. B. kognitive Fähigkeiten. Diese Effekte lassen sich in die akut stimulationsbezogenen Effekte, die direkt durch die Aktivierung von VNS zustande kommen und in die Langzeiteffekte, welche sich durch die Neuromodulation entwickeln, einteilen.

Akut stimulationsbezogene Effekte

Der Vagusnerv spielt eine wichtige Rolle u. a. in der Gedächtnisbildung und -konsolidierung. Im Hinblick auf den beträchtlichen Rückgang dieser Funktion infolge einer subdiaphragmatischen Vagotomie [5] oder einer reversiblen Inaktivierung des Nucleus tractus solitarius [6] hypothesierte eine amerikanische Arbeitsgruppe, dass eine während der Gedächtniskonsolidierung applizierte VNS mit einer Stromstärke von 0,5 mA eine bessere Worterkennungsleistung zu Folge haben könnte [7]. Dies ließ sich bestätigen, nachdem die Patienten im Stimulationsarm eine signifikante Besserung der Worterkennung von 35,6% im Vergleich zur Kontrollgruppe aufwiesen. Die Studie zeigte aber auch, dass ein weiterer Anstieg der Stromstärke auf 0,75 und 1,5 mA die Worterkennung verschlechterte. Die Untersuchung war Sham-kontrolliert, hatte jedoch die Limitierung, dass die Patientengruppen hinsichtlich der Epilepsieform, Anfallsfrequenz sowie der kognitiven Leistungen beim Einschluss heterogen waren.

Ein ähnliches Studiendesign wurde bei einer anderen Studie verwendet. Hierbei wurden die Effekte der VNS jedoch im Rahmen des „Iowa Gambling Test“ untersucht [8]. Eine 60-sekündige Stimulation bewirkte dabei bereits eine Besserung in der Testleistung im Vergleich zur Kontrollgruppe. In der Studie wurde eine zuverlässige Ver-

blindung von Patienten und Stimulationsassistenten gewährleistet.

Eine kürzlich erschienene prospektiv randomisierte Crossover-Studie untersuchte die Effekte invasiver VNS sowie nicht-invasiver aurikulärer VNS (taVNS) auf die Kognition. Eine signifikante Verbesserung des verbalen Gedächtnisses konnte erst nach einer invasiven Stimulation über 6 Wochen dokumentiert werden. Da die Stromstärke der taVNS an die individuellen Schmerschwel len angepasst wurde, wurden die Patienten unter Berücksichtigung dieser erneut evaluiert. Im Gegensatz zur intensitätsabhängigen Modulation des verbalen Gedächtnisses bei invasiver VNS zeigte sich in der taVNS-Gruppe kein Effekt [9].

Langzeiteffekte

In einer US-amerikanischen Umfrage wurden Daten von 5000 VNS-Patienten ausgewertet [10]. Sie ergab eine Verbesserung der Aufmerksamkeit, der verbalen Kommunikation und des Gedächtnisses nach VNS-Implantation. Die kognitiven Begleiteffekte der VNS zeigen sich offensichtlich im Langzeitverlauf deutlicher als bei kurzfristiger Beobachtung und sind bei Kindern scheinbar noch ausgeprägter als bei Erwachsenen. Denn Orosz et al. haben die Wirkung von VNS bei 347 pädiatrischen Patienten untersucht und eine Verbesserung der Konzentration, der verbalen Kommunikation und der schulischen Leistung 12 und 24 Monate nach Implantation registriert [11].

Tiefe Hirnstimulation

Eine weitere Therapiealternative bei den therapierefraktären Epilepsien stellt die THS dar. Die SANTE-Studie („Stimulation of the Anterior Nucleus of the Thalamus for Epilepsy“) konnte nachweisen, dass die Stimulation anteriorer Thalamuskern (ANT) zu einer signifikanten Besserung der Anfallsfrequenz, insbesondere bei Frontal- und Temporallappenepilepsien, führt [12]. Diese Studie verglich eine 5V-ANT-Stimulation mit einer Sham-Stimulation. Im Rahmen dieser Studie hatten 27,3% der eingeschlossenen Patienten eine klinisch nicht-signifikante kognitive Beeinträchtigung, die aber keine Assoziation mit der Anfallskontrolle oder den

Stimulationsparametern zeigte. Überdies wiesen die Hälfte dieser Patienten eine Vorgeschichte mit kognitiven Beeinträchtigungen auf, so dass kein klarer Zusammenhang zwischen dem Effekt der THS und dem kognitiven Status der Patienten abgeleitet werden konnte. Darüber hinaus war nur ein Drittel der subjektiv empfundenen Verschlechterungen mittels einer neuropsychologischen Testung objektivierbar. Beim 5-Jahres-Follow-up waren die Ergebnisse der neuropsychologischen Diagnostik dann aber sogar mit einer anhaltenden Verbesserung der Aufmerksamkeit und exekutiver Funktion vereinbar.

Eine monozentrische retrospektive Studie aus Südkorea, die insgesamt 29 THS-Patienten über 11 Jahre evaluierte, konnte zeigen, dass die THS sowohl das Wortgedächtnis wie auch die Wortflüssigkeit besserte [13]. Die Limitationen waren das Fehlen einer Kontrollgruppe und offenes Design.

Kürzlich erschienen nun auch noch die Ergebnisse einer weiteren monozentrischen Studie aus Norwegen, die 18 Patienten mit therapierefraktärer Epilepsie und bilateraler ANT-THS untersuchte. Hierbei wurden alle Patienten unmittelbar nach der Implantation für eine 6-monatige verblindete Phase randomisiert. Bei 8 Patienten wurde die THS sofort aktiviert (ON-Gruppe) und bei den Restlichen erst nach Abschluss der Verblindung. Nach 6 Monaten wurden dann beide Gruppen THS stimuliert. Alle Patienten wurden vor der Randomisierung, nach 6 und 12 Monaten neuropsychologisch getestet. Die Patienten in der ON-Gruppe berichteten über eine subjektiv geringere exekutive Dysfunktion, was jedoch in der Testung nicht objektiviert werden konnte [14].

Responsive Neurostimulation

Im Gegensatz zu der VNS oder THS wird die responsive („closed loop“) Neurostimulation (RNS) lediglich in Erwidern auf die neurale Aktivität im epileptogenen Fokus aktiviert [15]. Die ictale Aktivität wird hierbei mit Hilfe eines kranial implantierten, programmierbaren Neurostimulator, der mit dem epileptogenen Fokus verbunden ist, registriert und therapiert.

In der „Open-label“-Fortsetzung von RNS-Zulassungsstudien konnten insgesamt 162 Patienten bis 9 Jahre weiterverfolgt werden, denen aufgrund einer therapierefraktären Epilepsie ein RNS implantiert wurde. Hierbei traten keine neurokognitiven Nebenwirkungen auf [16].

In einer randomisierten kontrollierten Studie mit dem RNS-System konnte eine Besserung der Wortflüssigkeit bei Patienten mit einem Anfallsursprung in neokortikalen Regionen dokumentiert werden. Die angewandten Tests waren Boston Naming Test and Rey Auditory Verbal Learning. Darüber hinaus zeigte sich eine statistisch relevante Verbesserung des verbalen Gedächtnisses bei Patienten mit einer Temporallappenepilepsie [17].

Trigeminale Nervenstimulation

Die trigeminale Nervenstimulation ist ein weiteres neuromodulatorisches Verfahren, dessen Applikation in höheren Frequenzen sowie bilateral erfolgen kann. Basierend auf tierexperimentellen Modellen wurde eine anfallshemmende Wirkung des N. trigeminus postuliert. Es gibt Hinweise, dass eine direkte Inhibition von pyramidalen Neuronen eine Rolle spielt [18].

Eine tierexperimentelle Studie bei Pilocarpin-induziertem Status epilepticus ergab, dass die Applikation der TNS unmittelbar nach der Statusinduktion die Apoptose von Hippocampusneuronen verhindern kann [19]. Dem Hippocampus kommt eine übergeordnete Rolle bei der Gedächtniskonsolidierung zu [20], sodass die vermutete neuroprotektive Wirkung von TNS einen Rückgang der kognitiven Beeinträchtigung zur Folge haben könnte. Der direkte Nachweis diesbezüglich konnte jedoch bisher noch nicht erbracht werden.

Transkranielle Magnetstimulation

Bei der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) erfolgt die mit einer Oberflächenelektromyographie gekoppelte induktive Stimulation mit der Magnetspule über dem Motorkortex. Das therapeutische Potenzial der TMS liegt in der Suppression pathologischer kortikaler Hyperexzitabilität [21].

In einer doppelt verblindeten klinischen Studie über die antikonvulsive Wirkung von TMS bei therapierefraktären Epilepsien bei kortikalen Fehlbildungen wurden kognitive Effekte als sekundärer Endpunkt untersucht. Die Therapiegruppe wurde an 5 aufeinanderfolgenden Tagen mit TMS mit einer Frequenz von 1 Hz behandelt. Der kognitive Status der eingeschlossenen Patienten wurde mittels Stroop-Tests, Digit-span-Tests sowie der einfachen Reaktionszeit vor der Randomisierung, nach der 5-tägigen Therapie sowie 8 Wochen nach der Therapie beurteilt. Hierbei konnte eine signifikante Verbesserung im Stroop-Test objektiviert werden [22].

Im Rahmen einer weiteren sehr kleinen Studie, die sich primär mit der Sicherheit sowie Verträglichkeit von TMS beschäftigte, wurden insgesamt 9 Patienten mit einer therapierefraktären Temporallappenepilepsie eingeschlossen. Die Stimulation erfolgte 5 Tage pro Woche über insgesamt 2 Wochen. In jedem Zyklus unterzogen sich die Patienten einem Mini Mental Status Test (MMST). Darüber hinaus erfolgte die neuropsychologische Diagnostik mittels Wechsler Memory Scale (> 16 Jahren) oder Children's Memory Scale. Während die Ergebnisse des MMST keine signifikanten Unterschiede in beiden Gruppen aufwiesen, berichteten 4 Patienten von einer Besserung ihrer Stimmung [23].

Transkranielle Gleichstromstimulation

Mit Hilfe einer schwachen tDCS kann entweder eine Depolarisation (anodale tDCS) oder eine Hyperpolarisation (kathodale tDCS) der Ruhemembranpotentiale erreicht werden. Die kathodale Stromstimulation bewirkt die Reduktion der kortikalen Exzitabilität, die eine Suppression der ictalen Aktivität zur Folge hat.

Es liegen bereits Erfahrungen zur tDCS und Kognition bei anderen neurologischen, insbesondere neurodegenerativen Erkrankungen vor. Die tDCS bei Patienten mit Alzheimer beispielsweise erzielte positive Effekte auf einzelne kognitive Domänen, wie etwa Aufmerksamkeit, Gedächtnis und globale kognitive Funktion [24]. Auch bei gesunden Erwachsenen führt die anodale tDCS zu einer Verbesserung des Arbeitsgedächtnisses und der

Aufmerksamkeit [25, 26]. Hinsichtlich der kathodalen tDCS bestand die Befürchtung einer möglichen Verschlechterung der kognitiven Funktionen aufgrund der supprimierenden Wirkung auf die neuronale Aktivität. Dies konnte jedoch anhand der neusten Daten widerlegt werden. Einen besonderen Stellenwert spielen hierbei die vor kurzem abgeschlossenen Studien EASEE II und PIMIDES. Diese untersuchten die Kombination aus einer intermittierenden Wechselstromstimulation (AC) und einer Gleichstromstimulation (tDCS) in der Behandlung therapieresistanter fokaler Epilepsien. Es kam zu einer Verbesserung der Anfallsituation und eben zu keiner Verschlechterung der kognitiven Leistung unter der kathodalen Stimulation. In einer Subgruppe wurden ausführliche neuropsychologische Testungen unternommen. Beim 8 Monats-Follow-up zeigte sich in dieser Gruppe eine Verbesserung der Merkfähigkeit, der lexikalischen und semantischen Wortflüssigkeit [27].

Die Effekte der tDCS auf das Gedächtnis bei Epilepsiepatienten wurden in 2 weiteren randomisierten Studien untersucht. Im Rahmen einer Studie mit 12 Patienten mit einer Temporallappenepilepsie erfolgte eine Behandlung mit sog. „slow oscillating tDCS“ (sotDCS). Die Patienten wurden unter Schlafentzugsbedingungen in einem frühen Schlafstadium untersucht. Die Behandlung umfasste eine anodale Stimulation über der frontotemporalen Region mit Stromstärken zwischen 0 und 250 mA sowie Frequenzen von 0,75 Hz, die insgesamt aus fünf 5-minütigen Zyklen mit jeweils 1 min Pause bestand. Die primäre Zielvariable war das Verhalten von Schlafspindeln sowie die Verstärkung der Gedächtniskonsolidierung. Vor der Behandlung erfolgte ein Montreal Cognitive Assessment Test (MoCA). 30 min nach dem Aufwachen wurden die Lern- und Merkfähigkeiten mittels Rey-Auditory-Verbal-Learning-Test sowie Rey-Osterrieth Complex Figure Test beurteilt. Durch die sotDCS konnte eine signifikante Verbesserung des deklarativen Gedächtnisses sowie der Merkfähigkeit erreicht werden [28].

Eine weitere Studie bei Patienten mit einer zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses zufriedenstellend kontrollierten Temporallappenepilepsie führte nach ei-

ner 5-tägigen tDCS-Applikation jedoch zu keinen nennenswerten Unterschieden hinsichtlich der Stimmung und des Gedächtnisses [29]. Die oben referierten Studien unterscheiden sich jedoch hinsichtlich der Stimulationsprotokolle z.T. deutlich, so dass die Unterschiede der Therapieeffekte darauf zurückzuführen sein könnten.

Schlussfolgerungen

Trotz der eingeschränkten Datenlage zu kognitiven Begleiteffekten der Neurostimulation bei Epilepsie können die ersten Rückschlüsse für weitere wissenschaftliche und klinische Untersuchungen in diesem Themenbereich gezogen werden.

Am meisten wurde diesbezüglich die VNS untersucht und zeigt positive Effekte auf das verbale Gedächtnis sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen in der Langzeitanwendung. Die VNS-Effekte bei Kindern sind deutlicher ausgeprägt und zeigen eine zusätzliche Verbesserung der verbalen Kommunikation, der Konzentration und der allgemeinen schulischen Leistung.

Obwohl die ersten Daten zu THS des anterioren Thalamuskerns Befürchtungen hinsichtlich möglicher Gedächtnisstörungen weckten, konnten sie anhand von Langzeitdaten widerlegt werden [12, 30]. Die kognitiven Begleiteffekte der RNS bestehen in einer möglichen Verbesserung des Gedächtnisses und der Sprache [17, 31]. Sowohl bei der THS als auch bei der RNS ist zu beachten, dass Patienten mit bereits vor der Implantation bestehenden Gedächtnisstörungen eine weitere Verschlechterung ihrer kognitiven Leistung entwickeln können [32]. Dies legt eine sorgfältige Selektion von Patienten für diese Verfahren nahe.

Die Datenlage zu trigeminalen Nervenstimulation und zu TMS ist noch sehr gering und beschränkt sich auf kleine Studien, so dass hier noch keine eindeutigen Schlussfolgerungen gezogen werden können.

Vielversprechend ist das Verfahren der direkten transkraniellen Stimulation mit Anwendung von tDCS. Nicht nur die anodale tDCS, sondern auch die kathodale Stimulation zeigen Vorteile in Bezug auf die kognitive Leistung, wofür die aktuellsten

Daten aus den Studien mit fokaler kortikaler Stimulation (EASEE II und PIMIDES) sprechen.

Fazit für die Praxis

- Neurostimulative Verfahren zeigen in der Behandlung der Epilepsie zusätzliche positive Begleiteffekte auf die kognitive Leistung.
- Die Vagusnervstimulation (VNS) kann das verbale Gedächtnis sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen verbessern, wobei die VNS-Effekte bei Kindern deutlicher ausgeprägt sind.
- Die responsive Neurostimulation (RNS) hat Potenzial das Gedächtnis und die Sprache zu verbessern, wobei eine präzise Selektion von Patienten für RNS und tiefe Hirnstimulation (THS) empfohlen wird.
- Die fokale kortikale Stimulation (z. B. „epicranial application of stimulation electrodes for epilepsy“, EASEE) in Kombination mit der transkraniellen Gleichstromstimulation (tDCS) ist im Hinblick auf positive Begleiteffekte auf die kognitive Leistung vielversprechend.

Korrespondenzadresse



PD Dr. Yaroslav Winter

Zentrum für Epilepsie und Schlafmedizin
Mainz, Klinik und Poliklinik für Neurologie,
Universitätsmedizin Mainz
Langenbeckstraße, 55131 Mainz, Deutschland
Yaroslav.Winter@unimedizin-mainz.de

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

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Y. Winter bekam finanzielle Unterstützung von LivaNova für die Durchführung von Fortbildungsveranstaltungen und nahm teil an den Studien EASEE-II und PIMIDES von Precisis AG. E. Ellwardt und A. Civelek geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

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

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

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

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

Literatur

- Rylin P et al (2021) Neuromodulation in epilepsy: state-of-the-art approved therapies. *Lancet Neurol* 20(12):1038–1047
- Helmstaedter C, Witt JA (2017) Epilepsy and cognition—A bidirectional relationship? *Seizure* 49:83–89
- Elger CE, Helmstaedter C, Kurthen M (2004) Chronic epilepsy and cognition. *Lancet Neurol* 3(11):663–672
- Panebianco M, Rigby A, Marson AG (2022) Vagus nerve stimulation for focal seizures. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002896.pub3>
- Williams CL, Jensen RA (1993) Effects of vagotomy on leu-enkephalin-induced changes in memory storage processes. *Physiol Behav* 54(4):659–663
- Williams CL, McGaugh JL (1993) Reversible lesions of the nucleus of the solitary tract attenuate the memory-modulating effects of posttraining epinephrine. *Behav Neurosci* 107(6):955–962
- Clark KB et al (1999) Enhanced recognition memory following vagus nerve stimulation in human subjects. *Nat Neurosci* 2(1):94–98
- Martin CO et al (2004) The effects of vagus nerve stimulation on decision-making. *Cortex* 40(4):605–612
- Mertens A et al (2022) The potential of invasive and non-invasive vagus nerve stimulation to improve verbal memory performance in epilepsy patients. *Sci Rep* 12(1):1984
- Englot DJ et al (2017) Quality-of-life metrics with vagus nerve stimulation for epilepsy from provider survey data. *Epilepsy Behav* 66:4–9
- Orosz I et al (2014) Vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy: a European long-term study up to 24 months in 347 children. *Epilepsia* 55(10):1576–1584
- Salanova V et al (2015) Long-term efficacy and safety of thalamic stimulation for drug-resistant partial epilepsy. *Neurology* 84(10):1017–1025
- Kim SH et al (2017) Long-term follow-up of anterior thalamic deep brain stimulation in epilepsy: a 11-year, single center experience. *Seizure* 52:154–161
- Heminghyt E et al (2022) Cognitive change after DBS in refractory epilepsy: a randomized-controlled trial. *Acta Neurol Scand* 145(1):111–118
- Bergey GK et al (2015) Long-term treatment with responsive brain stimulation in adults with refractory partial seizures. *Neurology* 84(8):810–817
- Nair DR et al (2020) Nine-year prospective efficacy and safety of brain-responsive neurostimulation for focal epilepsy. *Neurology* 95(9):e1244–e1256
- Loring DW et al (2015) Differential neuropsychological outcomes following targeted responsive neurostimulation for partial-onset epilepsy. *Epilepsia* 56(11):1836–1844
- DeGiorgio CM et al (2011) Trigeminal nerve stimulation: seminal animal and human studies for epilepsy and depression. *Neurosurg Clin N Am* 22(4):449–456
- Wang QQ et al (2016) Chronic trigeminal nerve stimulation protects against seizures, cognitive impairments, hippocampal apoptosis, and inflammatory responses in epileptic rats. *J Mol Neurosci* 59(1):78–89
- Pauli E et al (2006) Deficient memory acquisition in temporal lobe epilepsy is predicted by hippocampal granule cell loss. *Neurology* 67(8):1383–1389
- Walton D et al (2021) Transcranial magnetic stimulation for the treatment of epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011025.pub3>
- Fregni F et al (2006) A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with refractory epilepsy. *Ann Neurol* 60(4):447–455
- Gersner R et al (2022) Preliminary report of the safety and tolerability of 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation in temporal lobe epilepsy. *J Cent Nerv Syst Dis* 14:11795735221088522
- Majdi A et al (2022) A systematic review and meta-analysis of transcranial direct-current stimulation effects on cognitive function in patients with Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry* 27(4):2000–2009
- San-Juan D et al (2022) Effect of the anodal transcranial direct current electrical stimulation on cognition of medical residents with acute sleep deprivation. *Sleep Sci* 15(Spec 1):89–96
- Antonenko D et al (2022) Randomized trial of cognitive training and brain stimulation in non-demented older adults. *Alzheimers Dement* 8(1):e12262
- Winter Y et al (2022) Effekt der transkraniellen Gleichstromstimulation (tDCS) auf kognitive Leistung von Patienten mit therapierefraktären strukturellen Epilepsien. In: DGF-E-Tagung in Leipzig
- Del Felice A, Magalini A, Masiero S (2015) Slow-oscillatory transcranial direct current stimulation modulates memory in temporal lobe epilepsy by altering sleep spindle generators: a possible rehabilitation tool. *Brain Stimul* 8(3):567–573
- Liu A et al (2016) Exploring the efficacy of a 5-day course of transcranial direct current stimulation (TDCS) on depression and memory function in patients with well-controlled temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 55:11–20
- Tröster A et al (2017) Memory and mood outcomes after anterior thalamic stimulation for refractory partial epilepsy. *Seizure* 45:133–141
- Morrell MJ (2011) Responsive cortical stimulation for the treatment of medically intractable partial epilepsy. *Neurology* 77(13):1295–1304
- Simpson HD et al (2022) Practical considerations in epilepsy neurostimulation. <https://doi.org/10.1111/epi.17329>

Concomitant cognitive effects of neurostimulation

Cognitive disorders often go hand in hand with chronic epilepsy. In addition to the seizure-suppressing effect, neurostimulation also has positive effects on cognitive performance in the treatment of drug-resistant epilepsy. Most data are available for vagal nerve stimulation (VNS), which has been shown to improve verbal memory. This effect seems to be more pronounced in children than in adults and be associated with improved concentration and school performance. Deep brain stimulation (DBS) of the anterior thalamic nucleus does not cause any persistent cognitive disorders in the long term, whereas DBS and responsive neurostimulation (RNA) might worsen memory deficits that already existed at the time of the implantation, thus, requiring careful patient selection. While the available data for trigeminal nerve stimulation and transcranial magnetic stimulation are still insufficient, transcranial direct current stimulation (tDCS) stands out as a promising method with regard to positive cognitive side effects. According to the most current study data, cathodal tDCS is not associated with a deterioration in cognitive performance. Overall, neurostimulation in epilepsy is promising as it shows a positive impact on the cognitive performance of patients. Of particular interest are the new techniques of focal cortical stimulation (e.g., epicranial application of stimulation electrodes for epilepsy, EASEE), which are to be examined in further studies with larger numbers of patients.

Keywords

Cognition · Neurostimulation · Vagus nerve stimulation · Deep brain stimulation · Transcranial direct current stimulation