

- paired facilitatory mechanisms of auditory attention after damage of the lateral prefrontal cortex[J]. *Cereb Cortex*, 2015,25(11):4126—4134.
- [19] Mao CP, Zhang QL, Bao FX, et al. Decreased activation of cingulo-frontal-parietal cognitive/attention network during an attention-demanding task in patients with chronic low back pain[J]. *Neuroradiology*, 2014,56(10):903—912.
- [20] Silva AF, Zortea M, Carvalho S, et al. Anodal transcranial direct current stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex modulates attention and pain in fibromyalgia: randomized clinical trial[J]. *Sci Rep*, 2017,7(1):135.
- [21] Cauda F, Palermo S, Costa T, et al. Gray matter alterations in chronic pain: A network-oriented meta-analytic approach[J]. *Neuroimage Clin*, 2014,4:676—686.
- [22] Hilti CC, Jann K, Heinemann D, et al. Evidence for a cognitive control network for goal-directed attention in simple sustained attention[J]. *Brain Cogn*, 2013,81(2):193—202.
- [23] Cauda F, D'Agata F, Sacco K, et al. Altered resting state attentional networks in diabetic neuropathic pain[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010,81(7):806—811.
- [24] Hemington KS, Wu Q, Kucyi A, et al. Abnormal cross-network functional connectivity in chronic pain and its association with clinical symptoms[J]. *Brain Struct Funct*, 2016,221(8):4203—4219.
- [25] Baliki MN, Geha PY, Apkarian AV, et al. Beyond feeling: chronic pain hurts the brain, disrupting the default-mode network dynamics[J]. *J Neurosci*, 2008,28(6):1398—1403.
- [26] Napadow V, LaCount L, Park K, et al. Intrinsic brain connectivity in fibromyalgia is associated with chronic pain intensity[J]. *Arthritis Rheum*, 2010,62(8):2545—2555.
- [27] Seminowicz DA, Čeko M. Can we exploit cognitive brain networks to treat chronic pain?[J]. *Pain Manag*, 2015,5(6):399—402.
- [28] Čeko M, Gracely JL, Fitzcharles MA, et al. Is a Responsive Default Mode Network Required for Successful Working Memory Task Performance?[J]. *J Neurosci*, 2015,35(33):11595—11605.
- [29] Farmer MA, Baliki MN, Apkarian AV. A dynamic network perspective of chronic pain[J]. *Neurosci Lett*, 2012,520(2):197—203.
- [30] Čeko M, Shir Y, Ouellet JA, et al. Partial recovery of abnormal insula and dorsolateral prefrontal connectivity to cognitive networks in chronic low back pain after treatment[J]. *Hum Brain Mapp*, 2015,36(6):2075—2092.
- [31] Weissman-Fogel I, Moayed M, Tenenbaum HC, et al. Abnormal cortical activity in patients with temporomandibular disorder evoked by cognitive and emotional tasks[J]. *Pain*, 2011,152(2):384—396.
- [32] Seminowicz DA, Wideman TH, Naso L, et al. Effective treatment of chronic low back pain in humans reverses abnormal brain anatomy and function[J]. *J Neurosci*, 2011,31(20):7540—7550.

·综述·

经颅直流电刺激在癫痫治疗中的应用进展*

姚小玲¹ 王 朴¹ 鲍 勇² 谢 青^{1,2,3}

癫痫是一种常见的反复发作的慢性神经系统疾病。据世界卫生组织(WHO)报告,全球约有5000万癫痫患者,而我国的癫痫患者约达900多万,并以每年40万的速度增长。目前癫痫的治疗主要以药物治疗和手术治疗为主,在过去的30多年中已有超过15种第三代抗癫痫药物问世,但目前仍有20%—30%的患者无法通过药物来控制癫痫的发作^[1],而通过外科手术切除癫痫灶的缓解率也只能达到40%—60%左右^[2-3]。而且并不是所有患者都适合外科手术治疗,尤其是具有多个癫痫灶或癫痫灶定位在功能皮质区的患者不适合手术切除治疗。经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)作为一种新兴的、非侵入性神经调节

技术^[4],通过调节大脑皮层的兴奋性继而改善癫痫的发作^[5],适用性好、可操作性强,近年来已成为神经康复领域研究的热点。本文旨在tDCS治疗癫痫的临床研究、影响因素、机制三方面进行综述。

1 tDCS的概述

tDCS是一种非侵入性的、利用微弱的恒定电流作用于头皮从而诱导大脑皮层兴奋性改变的技术^[4]。tDCS装置是由一个恒定电流刺激器、两个表面电极片(阴极、阳极)和输出装置等组成。tDCS的刺激方式可分为阴极刺激法、阳极刺激法两种。阳极tDCS通过对细胞膜产生去极化作用从而

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2020.03.025

*基金项目:上海交通大学医学院-中科院神经所脑疾病临床研究中心率先启动项目(2017NKX002)

1 上海交通大学医学院附属瑞金医院康复医学科,上海市,200025; 2 上海市瑞金康复医院康复医学科; 3 通讯作者

第一作者简介:姚小玲,女,在读硕士研究生,住院医师; 收稿日期:2018-07-23

增加大脑皮层兴奋性,阴极 tDCS 则通过产生超极化作用降低大脑皮层的兴奋性^[4]。目前临床使用的 tDCS 电流强度最常见的为 1—2mA,通常不超过 4mA,刺激持续时间主要集中在 20—30min^[6]。tDCS 的作用效果与电流强度、持续时间、电极片面积、电极极性、治疗疗程长短等因素相关。

安全性方面,Nitsche 等^[7]采用 1mA 的 tDCS 作用于健康人的大脑,分别在治疗结束后 30min 和 1h 通过 MRI 的 T1 加权相以及弥散加权相进行观察,发现受试者中并未出现脑组织水肿、结构改变以及血脑屏障的破坏。而 Poreisz 等^[8]通过采用问卷的形式对 102 名在 2005—2006 年中进行了 tDCS 试验的患者(偏头痛、卒中后、耳鸣患者)和健康受试者进行调查,发现在 567 次试验中,最常见的不良反应是轻微的刺痛感(70.6%),其次,35.3%的受试者感觉中度疲劳,30.4%的患者在刺激电极下出现轻微的瘙痒。在 tDCS 治疗后,出现头痛(11.8%)、恶心(2.9%)和失眠(0.98%)的不良反应也有报道,但相当罕见。结果表明,根据目前的 tDCS 安全指南,tDCS 应用于运动和非运动皮层,对健康人和患有不同神经障碍的患者的不良影响相对较小。截止目前,尚未有 tDCS 作用于大脑后诱发癫痫的报道。

tDCS 最初的治疗范围集中在神经行为障碍方面,目前研究较多的适应证为:疼痛、帕金森病、脑卒中、失语、多发性硬化症、意识障碍、阿尔茨海默病、耳鸣、抑郁、精神分裂症、药物成瘾、癫痫等^[9]。

2 tDCS 治疗癫痫的临床研究

2.1 tDCS 在癫痫控制中的应用

2.1.1 单次 tDCS 的应用: Fregni 等研究采用单次 1mA、20min 的阴极 tDCS 刺激伴有皮质发育畸形的难治性癫痫患者,该研究中电极片的面积为 35cm²,将阴极 tDCS 放置在癫痫灶(在单病灶和双病灶患者中)或脑电图 10—20 系统定位的 Cz 区,结果显示,阴极 tDCS 刺激可以显著减少痫样放电,癫痫发作频率也存在着一定降低趋势($P=0.06$)^[5]。而 Varga 等人研究了单次阴极 tDCS 刺激对儿童慢波睡眠期难治性持续性棘波的影响,电极片面积为 25cm²、电流强度 1mA、持续时间 20min,电极放置位置通过可视化三维电压分布图确定,阴极放置在负峰值区域,阳极放置在正峰值区域,治疗后患者的慢波睡眠期间的痫性活动并未减少^[10]。

Auvichayapat 等人研究了阴极 tDCS 刺激癫痫灶对 36 例局灶性癫痫儿童的疗效,单次阴极 tDCS 治疗可以减少治疗后即刻以及 24h 和 48h 的癫痫放电频率,并且在治疗后的 4 周,tDCS 对于癫痫发作频率的减少作用仍具有显著性意义^[11]。Zoghi 等人采用阴极 tDCS 治疗耐药性颞叶癫痫患者,电流强度 1mA,电极片面积 35cm²,阴极电极片置于患侧颞叶,阳极电极片置于对侧眶上缘,采用“电刺激 9min—休息

20min—电刺激 9min”的模式,单次治疗结束后采用配对脉冲经颅磁刺激来评估患侧初级运动皮层的短间期皮层内抑制(short interval intracortical inhibition, SICI),结果提示试验组患者 SICI 增加明显,且具有显著性意义^[12]。

2.1.2 重复 tDCS 的应用: Karvigh 等采用高精度 tDCS(high definition transcranial direct current stimulation, HD-tDCS)对 10 例成人难治性外侧额叶癫痫患者进行研究,试验中将阴极电极片置于癫痫灶、4 个阳极电极片根据脑电 10—20 系统定位放置于阴极电极片周围,采用电流强度 2mA、持续时间 20min、连续治疗 10d,结果显示 HD-tDCS 对痫样放电以及平均癫痫发作频率的改变无显著性意义^[13]。

一项随机交叉研究显示,通过对 12 例伴有海马硬化的颞叶内侧癫痫患者进行 tDCS 治疗,试验中将阴极 tDCS 放置在癫痫灶对应的头皮上,阳极 tDCS 放置在对侧眶上缘,采用 2mA、30min 连续治疗 3d,结果显示,与假刺激相比,阴极 tDCS 刺激能更好的降低癫痫发作的频率^[14]。在随后的一项随机对照双盲试验中,San-Juan 等也对伴有海马硬化的颞叶内侧癫痫患者进行了研究,将阴极 tDCS 放置在痫样放电最集中的区域,发现不论 3d 还是 5d 的阴极 tDCS 刺激,均可降低干预后 1 个月和 2 个月中癫痫发作的频率,并且减少了治疗后即刻的发作间期的痫样放电^[15]。

综上所述,阴极 tDCS 治疗癫痫的有效性尚需高质量、多中心、大样本随机对照试验来进一步确证。

2.2 tDCS 在癫痫后认知功能障碍中的应用

2.2.1 tDCS 在颞叶癫痫中的应用: Liu 等^[16]将 37 例病情控制平稳的颞叶癫痫患者随机分为 tDCS 组和假刺激组,阳极电极片放置于左背外侧前额叶皮质,阴极电极片放置于右侧眶上缘,给予 5 次 2mA、20min 的 tDCS 治疗,试验结束后贝克抑郁自评量表(Beck depression inventory, BDI)和癫痫抑郁量表(neurological disorders depression inventory for epilepsy, NDDI-E)的两组间比较都具有统计学意义上的改善,但这种改善并没有延续至试验结束后 2 周,而韦氏智力量表中的字母数字排序测试和数字广度测试并没有得到改善;故认为 tDCS 对改善病情控制良好的颞叶癫痫患者的抑郁症状具有促进作用,而对这类患者的记忆功能无明显促进作用。

Del 等^[17]在一项随机对照交叉研究中,将 12 例颞叶癫痫患者随机分成 2 组,阳极放置于病灶侧额颞叶头皮,阴极放置于同侧乳突上,一组先进行 30min 慢振荡经颅直流电刺激(slow-oscillatory transcranial direct current stimulation, sotDCS),而后小睡 1h 或者 1h45min,至少间隔一周后进行假刺激治疗,另一组治疗顺序则相反,结果提示与假刺激相比,sotDCS 治疗后患者在陈述性($P=0.05$)和视觉空间记忆($P=0.048$)中的改善更加明显。

2.2.2 tDCS 在额叶癫痫中的应用: Karvigh 等^[13]研究探讨了

阴极HD-tDCS作用于癫痫灶对12例成人难治性外侧额叶癫痫患者的注意力和工作记忆的影响,并使用N-back和视听整合持续性操作测试(integrated visual and auditory continuous performance test, IVA-CPT)分别来测试工作记忆和注意力,结果显示,阴极HD-tDCS刺激患者在治疗结束即刻以及治疗后1个月随访时工作记忆和注意力均具有显著改善。

2.2.3 tDCS在未分类癫痫中的应用:从最近一项随机单盲对照试验的初步数据的摘要描述中可见:22例癫痫患者随机分为试验组和对照组,试验组采用电流强度为2mA、持续时间为20min,连续治疗5d。对于局灶性癫痫患者,阴极电极片通过脑电图或MRI定位放置于癫痫灶,而对于特发性癫痫患者,阴极电极片则通过脑10—20系统定位后放置于顶点(Cz区)。结果提示,通过组间比较,试验组听觉词语学习测验(Auditory Verbal Learning Test, AVLT)在tDCS刺激后分数下降了,但不具有显著性意义上的变化;其他的认知测试包括符号-数字模式测试(Symbol Digit Modalities Test, SDMT)以及Stroop色词测试(Stroop color word test, SCWT)的结果组间比较也没有显著性差异。因此认为tDCS刺激对短期记忆可能会有暂时的负面影响,而并没有充分的证据表明,tDCS刺激对其他认知功能的改变有影响^[18]。

综上所述,tDCS治疗对于癫痫后患者的认知功能障碍的改善是否有效仍存在争议,还需进一步大样本、随机对照研究加以考证。

3 影响tDCS治疗癫痫的因素

近年来关于tDCS治疗癫痫的临床研究逐渐增多,对其疗效的报道也是众说纷纭。由于电极片面积、电流强度、持续时间、电极极性以及癫痫灶的数量、癫痫的类型等均会影响tDCS治疗癫痫的效果,因此,对于治疗参数以及癫痫类型的选择是提高tDCS治疗癫痫的关键。

3.1 电极片面积

Varga等采用与Fregni试验中相同的电流强度、持续时间以及单次阴极tDCS刺激,治疗5例患有慢波睡眠期难治性持续性棘波的儿童,结果提示患者慢波睡眠期间的痫性活动并未减少。分析认为,虽然该试验采用了相同的电流强度、持续时间及疗程,然而该试验中电极片面积更小,导致产生的效果更加局限,有可能忽略了对癫痫灶周围区域传播的影响^[10]。

3.2 电流强度、刺激持续时间以及电极极性

Liebetanz等人通过对65只Wistar大鼠研究发现,使用电流强度为100 μ A的阴极tDCS置于大鼠头部,持续时间60min,可使局灶性癫痫的发作阈值升高超过2h;而采用相同电极片,在电流强度升至200 μ A时,治疗时间仅需30min,便可到达相同的效果;相反,使用相同刺激持续时间和电流

强度的阳极tDCS对局灶性癫痫的发作阈值没有显著影响。由此可知,阴极tDCS诱导的抗癫痫作用取决于刺激的持续时间和电流强度,并可能与皮质兴奋性的改变有关,阴极tDCS可作为药物难治性局灶性癫痫的治疗方法^[19]。

3.3 癫痫灶数量

Fregni等通过随机对照研究,将19例伴有大脑皮质发育畸形的难治性癫痫患者随机分成2组,试验组进行单次1mA、20分钟的阴极tDCS治疗,采用电极片面积为35cm²,对照组采用假刺激的方式,结果提示阴极tDCS刺激可以减少痫样放电以及癫痫发作频率,且对痫样放电具有显著改善。Fregni等人还通过对比试验组中tDCS对单个局灶性癫痫病灶和双侧癫痫病灶患者作用差异,发现tDCS在前者中可以更好的减少癫痫的发作($P=0.013$),而两者痫样放电的减少并无显著差别($P=0.54$)^[5]。

3.4 癫痫类型

在一项随机对照双盲试验中,22例耐药的Lennox-Gastaut综合征(LGS)儿童被随机分成试验组和对照组,试验组入选15例,使用电流强度2mA、持续时间30min的阴极tDCS刺激,阴极电极片位于左侧M1区,阳极电极片位于右侧肩膀区域,连续tDCS治疗5天,试验期间患者继续给予常规抗癫痫药物治疗;对照组予以假刺激和常规抗癫痫药物治疗。组间比较结果提示,阴极tDCS治疗对于癫痫临床发作次数和痫样放电的减少均具有显著意义。研究者将个体癫痫发作类型进行分类,共有强直性、失张力、失神性、肌阵挛性和部分性发作5类,然而组间分析显示tDCS仅显著减少强直性、失张力和失神性发作者中的癫痫频率^[20]。

4 tDCS治疗癫痫的机制

目前关于tDCS治疗癫痫的确切机制尚不清楚,通常认为tDCS对神经系统的调控是多因素、多机制作用的结果。

4.1 电生理水平的研究证据

在局灶性癫痫中,癫痫的发作与癫痫灶中病理性兴奋性的增加或同步性增加及抑制因素缺乏有关^[21-23]。研究显示,阳极tDCS通过对细胞膜产生去极化作用从而增加大脑皮层兴奋性,而阴极tDCS则通过产生超极化作用降低大脑皮层的兴奋性^[4]。药理学研究表明,钠通道阻滞剂(卡巴咪嗪)和钙通道阻滞剂(氟桂利嗪)可以选择性的消除阳极刺激的短期后效应和长期后效应,而N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid, NMDA)受体拮抗剂(右美沙芬),对阴极刺激和阳极刺激的长期后效应都可以产生消除作用。这些结果提示,在健康人群中tDCS引起的大脑皮层兴奋性的改变是依赖于膜的极化作用,而这种极化作用是通过调节钠和钙通道的电导率实现的。同时,这些研究者认为tDCS的后效应是NMDA受体依赖性的^[24-25]。

Fregni等^[5]发现阴极tDCS是通过对痫性病灶的超极化作用从而抑制癫痫活动的。而Varga等^[10]通过制作平均棘波连续电压图,发现在阴极tDCS治疗之后棘波变得更加局限了(减少了传播),提示tDCS治疗癫痫的机制很可能是抑制痫性活动的传播,而不是针对癫痫活动本身。亦有研究发现tDCS诱导的抗癫痫作用是可逆的,重复有效的tDCS刺激会导致局灶性癫痫的再发阈值增高^[19]。

4.2 细胞分子水平的研究证据

Ardolino等人探讨了阴极tDCS对自发性神经活动以及由中枢和外周神经系统的刺激所诱发的运动反应的影响,该研究表明,tDCS的后效应是基于神经细胞膜功能变化而产生的非突触机制。这些机制可能包括跨膜蛋白的变化、暴露在恒定电场下的H⁺的电解变化以及局部离子浓度的改变^[26]。

一些研究发现癫痫的发生与NMDA受体活性的改变有关^[27-28]。由阴极tDCS产生的突触后超极化会导致突触前的输入减少以及NMDA受体介导的突触强度抑制^[19,25]。同时,阴极tDCS诱导跨膜蛋白的迁移并改变局部组织的PH值,导致NMDA系统功能的改变^[26]。tDCS的长期效应被认为反映了NMDA受体的效能,而这种效能的改变可能是由于长期的神经细胞膜极化导致的细胞内钙离子减少所引起的^[24]。

Stagg等^[29]使用磁共振波谱提供的证据表明,阳极tDCS能使局部的 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)减少,而阴极tDCS则会导致谷氨酸的显著减少,从而减少兴奋性神经元的传递。Nitsche等^[30]发现GABA A受体激动剂(劳拉西泮)可以使阳极tDCS产生的运动皮层兴奋性增强,而不影响阴极tDCS产生的运动皮层抑制作用。

在细胞水平上,脉冲式放电的产生取决于膜电位的稳定性,而这种稳定性是由离子(例如钠离子、钙离子)平衡所决定的。细胞内钙离子平衡的改变被认为在痫性发作和癫痫发作的传播中起着核心作用^[27]。由于膜电位的转移以及突触效能的改变,阴极tDCS引起了皮质兴奋性的降低^[25],因此阴极tDCS尤其能产生抗癫痫的效果。

Liebetanz等^[25]在幼鼠中发现,长期的阴极tDCS治疗可以减少癫痫持续状态时海马细胞的死亡数量,并且可以减少海马颗粒细胞和CA3区的出芽,从而改善认知障碍,减少癫痫的发生。Kamida等^[31]通过对幼鼠的研究也发现,tDCS的这种长期效应可能对未成熟的海马具有神经保护作用,从而起到提高认知水平和抗癫痫的作用。Nitsche等^[32]发现5-羟色胺再摄取抑制剂(西酞普兰)能够增强阳极tDCS的易化作用,而使阴极tDCS产生的抑制作用被消除,并使它变成了易化作用,然而该机制尚未完全阐明。

5 展望

tDCS是一种无创性、副作用少、可操作性强、经济的新型

脑神经调控技术,目前的临床研究提示其对于癫痫的控制存在一定作用,但该领域仍存在较多争议;对于tDCS治疗癫痫的机制尚未完全阐明;其电流强度、刺激时间、治疗周期、电极片面积、电极片位置等参数的选择尚无统一论;缺乏tDCS治疗癫痫远期疗效以及远期副作用的临床随访案例。未来的研究应该从细胞分子学、电生理学、神经调控、药理学及影像学等方面进一步阐明tDCS治疗癫痫的机制;针对不同的癫痫类型寻找最佳的治疗参数、治疗周期,以达到个体化治疗。总之,随之不断深入的研究和发展,相信在未来不久tDCS技术将成为治疗癫痫的一种重要临床手段。

此外,癫痫病因错综复杂,其中脑卒中是导致癫痫发生的常见原因^[33-34],卒中后癫痫会加重卒中病人的致残率、延长住院时间,甚至大大增加死亡率^[35]。目前临床上主要使用药物预防癫痫发作,然而预防用药需要较长治疗时间、存在一定副作用,且仍有部分脑卒中患者癫痫发作。Bentes等研究者发现早期的卒中后脑电图可以预测脑卒中后第一年癫痫的发生^[36]。因此采用tDCS预防脑卒中后癫痫的发生或将成为新的研究趋势。

参考文献

- [1] Brodie MJ, Barry SJ, Bamagous GA, et al. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy[J]. *Neurology*, 2012, 78(20):1548—1554.
- [2] de Tisi J, Bell GS, Peacock JL, et al. The long-term outcome of adult epilepsy surgery, patterns of seizure remission, and relapse: a cohort study[J]. *Lancet*, 2011, 378(9800): 1388—1395.
- [3] Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, et al. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy[J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(5):311—318.
- [4] Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation[J]. *J Physiol*, 2000, 527 Pt 3:633—639.
- [5] Fregni F, Thome-Souza S, Nitsche MA, et al. A controlled clinical trial of cathodal DC polarization in patients with refractory epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2006, 47(2):335—342.
- [6] Bikson M, Grossman P, Thomas C, et al. Safety of transcranial direct current stimulation: evidence based update 2016 [J]. *Brain Stimul*, 2016, 9(5):641—661.
- [7] Nitsche MA, Niehaus L, Hoffmann KT, et al. MRI study of human brain exposed to weak direct current stimulation of the frontal cortex[J]. *Clin Neurophysiol*, 2004, 115(10): 2419—2423.
- [8] Poreisz C, Boros K, Antal A, et al. Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients[J]. *Brain Research Bulletin*, 2007, 72(4): 208—214.
- [9] Lefaucheur J P, Antal A, Ayache SS, et al. Evidence-based

- guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS)[J]. *Clin Neurophysiol*, 2017, 128(1): 56—92.
- [10] Varga ET, Terney D, Atkins MD, et al. Transcranial direct current stimulation in refractory continuous spikes and waves during slow sleep: a controlled study[J]. *Epilepsy Res*, 2011, 97(1—2):142—145.
- [11] Auvichayapat N, Rotenberg A, Gersner R, et al. Transcranial direct current stimulation for treatment of refractory childhood focal epilepsy[J]. *Brain Stimul*, 2013, 6(4):696—700.
- [12] Zoghi M, O'Brien TJ, Kwan P, et al. Cathodal transcranial direct-current stimulation for treatment of drug-resistant temporal lobe epilepsy: A pilot randomized controlled trial[J]. *Epilepsia Open*, 2016, 1(3—4):130—135.
- [13] Karvigh SA, Motamedi M, Arzani M, et al. HD-tDCS in refractory lateral frontal lobe epilepsy patients[J]. *Seizure*, 2017, 47:74—80.
- [14] 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[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2016, 149:27—32.
- [15] San-Juan D, Espinoza LD, Vazquez GR, et al. Transcranial direct current stimulation in mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis[J]. *Brain Stimul*, 2017, 10(1):28—35.
- [16] 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[J]. *Epilepsy Behav*, 2016, 55:11—20.
- [17] Del FA, 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[J]. *Brain Stimul*, 2015, 8(3):567—573.
- [18] Luo WY, Ding J, Zhang YJ, et al. Preliminary results of efficacy and cognitive affects of cathodal transcranial direct current stimulation for the treatment of epilepsy[J]. *Brain Stimul*, 2017, 10(2):501—502.
- [19] Liebetanz D, Klinker F, Hering D, et al. Anticonvulsant effects of transcranial direct-current stimulation (tDCS) in the rat cortical ramp model of focal epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2006, 47(7):1216—1224.
- [20] Auvichayapat N, Sinsupan K, Tunkamnerdthai O, et al. Transcranial direct current stimulation for treatment of childhood pharmacoresistant lennox-gastaut syndrome: a pilot study[J]. *Front Neurol*, 2016, 7:66.
- [21] Steriade M, Contreras D. Spike-wave complexes and fast components of cortically generated seizures. I. Role of neo-cortex and thalamus[J]. *J Neurophysiol*, 1998, 80(3):1439—1455.
- [22] Bernard C, Marsden D P, Wheal HV. Changes in neuronal excitability and synaptic function in a chronic model of temporal lobe epilepsy[J]. *Neuroscience*, 2001, 103(1):17—26.
- [23] Varrasi C, Civardi C, Boccagni C, et al. Cortical excitability in drug-naive patients with partial epilepsy: a cross-sectional study[J]. *Neurology*, 2004, 63(11):2051—2055.
- [24] Nitsche MA, Fricke K, Henschke U, et al. Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans[J]. *J Physiol*, 2003, 553(Pt 1):293—301.
- [25] 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[J]. *Brain*, 2002, 125(Pt 10):2238—2247.
- [26] Ardolino G, Bossi B, Barbieri S, et al. Non-synaptic mechanisms underlie the after-effects of cathodal transcutaneous direct current stimulation of the human brain[J]. *J Physiol*, 2005, 568(Pt 2):653—663.
- [27] Albowitz B, König P, Kuhnt U. Spatiotemporal distribution of intracellular calcium transients during epileptiform activity in guinea pig hippocampal slices[J]. *J Neurophysiol*, 1997, 77(1):491—501.
- [28] Sun DA, Sombati S, Blair R E, et al. Calcium-dependent epileptogenesis in an in vitro model of stroke-induced "epilepsy"[J]. *Epilepsia*, 2002, 43(11):1296—1305.
- [29] Stagg CJ, Best JG, Stephenson MC, et al. Polarity-sensitive modulation of cortical neurotransmitters by transcranial stimulation[J]. *J Neurosci*, 2009, 29(16):5202—5206.
- [30] Nitsche MA, Liebetanz D, Schlitterlau A, et al. GABAergic modulation of DC stimulation-induced motor cortex excitability shifts in humans[J]. *Eur J Neurosci*, 2004, 19(10):2720—2726.
- [31] Kamida T, Kong S, Eshima N, et al. Transcranial direct current stimulation decreases convulsions and spatial memory deficits following pilocarpine-induced status epilepticus in immature rats[J]. *Behav Brain Res*, 2011, 217(1):99—103.
- [32] Nitsche MA, Kuo MF, Karrasch R, et al. Serotonin affects transcranial direct current-induced neuroplasticity in humans [J]. *Biol Psychiatry*, 2009, 66(5):503—508.
- [33] Syvertsen M, Nakken KO, Edland A, et al. Prevalence and etiology of epilepsy in a Norwegian county-A population based study[J]. *Epilepsia*, 2015, 56(5):699—706.
- [34] Arntz R, Rutten-Jacobs L, Maaijwee N, et al. Post-stroke epilepsy in young adults: a long-term follow-up study[J]. *PLoS One*, 2013, 8(2):e55498.
- [35] Burneo J G, Fang J, Saposnik G. Impact of seizures on morbidity and mortality after stroke: a Canadian multi-centre cohort study[J]. *Eur J Neurol*, 2010, 17(1):52—58.
- [36] Bentes C, Martins H, Peralta AR, et al. Early EEG predicts poststroke epilepsy[J]. *Epilepsia Open*, 2018, 3(2):203—212.