

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und

Psychotherapie

der Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. Jürgen Deckert

**Effekte der nicht-invasiven aurikulären Vagusnervstimulation auf
Hirnaktivierungsmuster, kognitive Parameter und Befindlichkeit**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Corinna Stelzer (geb. Nagel)

aus Neuenstadt

Würzburg, Oktober 2016

Referent: Prof. Dr. Martin J. Herrmann, Dipl. Psych.
Korreferent: Prof. Dr. med. Marcel Romanos
Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 07. November 2017

Die Promovendin ist Ärztin

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Vagusnervstimulation	1
1.1.1	Anatomie des Nervus Vagus	1
1.1.2	Invasive Vagusnervstimulation – Therapie und Komplikationen	5
1.1.3	Nicht-invasive transkutane aurikuläre Vagusnervstimulation	9
1.1.4	tVNS bei der Alzheimer-Erkrankung; Grundlagen	10
1.1.5	Charakterisierung des R. auricularis nervi vagi	14
1.2	Grundlagen der Nahinfrarotspektroskopie	17
1.3	Neuropsychologische Testungen	19
1.3.1	Befindlichkeitsskala	19
1.3.2	Trail Making Test	20
1.4	Studienziele, Fragestellung und Hypothesenbildung	22
2	Testpersonen und Methoden	23
2.1	Testpersonen	23
2.2	Messmethodik	25
2.2.1	Stimulation des Ramus auricularis nervi vagi	25
2.2.2	Nahinfrarotspektroskopie	26
2.2.3	Befindlichkeits-Skala	28
2.2.4	Trail Making Test	29
2.3	Ablauf der experimentellen Untersuchung	31
2.3.1	Versuchsablauf	33
2.4	Datenanalyse	38
2.4.1	Auswertung Nahinfrarotspektroskopie	38
2.4.2	Auswertung neuropsychologischer Testungen	43
3	Ergebnisse	44
3.1	Analyse personenbezogener Daten	44
3.2	Nahinfrarotspektroskopie	46
3.2.1	Aktivierungsveränderungen des gesamten frontalen Kortex	47
3.2.2	Haupt-Region of Interest	49
3.2.3	Erweiterte ROIs des präfrontalen Kortex	53
3.2.4	Einzelne Kanäle	56

3.3	Befindlichkeitsskala.....	57
3.4	Trail Making Test-Part A	61
3.5	Trail Making Test-Part B	63
4	Diskussion.....	64
4.1	Einflüsse der tVNS auf den regionalen zerebralen Blutfluss	66
4.1.1	Innervationsgebiete.....	69
4.1.2	Stimulationsbedingungen.....	71
4.1.3	Detektionsart.....	72
4.1.4	Gruppengröße.....	73
4.2	Einflüsse der tVNS auf neuropsychologische Testungen.....	73
4.2.1	Befindlichkeit und Verträglichkeit	73
4.2.2	Kognition und Aufmerksamkeit	74
4.3	Klinische Bedeutung der tVNS.....	76
4.4	Zusammenfassung und Ausblick	77
5	Literaturverzeichnis.....	79
6	Anhang	88
6.1	Tabellen	88
6.2	Abkürzungsverzeichnis	93
6.3	Abbildungsverzeichnis	95
6.4	Tabellenverzeichnis	96

1 Einleitung

1.1 Vagusnervstimulation

Die Stimulation des Nervus vagus im Halsbereich ist ein seit vielen Jahren erprobtes Verfahren, das bei verschiedenen Erkrankungen zum Einsatz kommt (siehe 1.1.2), wobei jedoch aufgrund seiner Invasivität zunehmend alternative Zugangswege zu diesem, und hier insbesondere die Stimulation des Ramus auricularis nervi vagi, in Erprobung sind.

1.1.1 Anatomie des Nervus Vagus

Der Nervus Vagus, der X. Hirnnerv, innerviert als einziger in den Brust- und Bauchraum reichender Hirnnerv neben Strukturen im Kopf- und Halsbereich auch solche im Thorax und Abdomen bis hin zum Kolon und dem dort befindlichen Cannon-Böhm'schen Punkt (Benninghoff A 2008).

Dabei führt der paarig angelegte Nerv afferente und efferente Faseranteile, wobei die viszeroafferente Fasern 80% seiner Gesamtfasern ausmachen. Diese Afferenzen bezieht er aus den Geschmacksrezeptoren im Pharynx und auf der Epiglottis sowie aus den Brust- und Baueingeweiden. Nur 20% der Gesamtfasern bilden die efferenten Nervenfasern des X. Hirnnervs, die die quergestreifte Schlund-, Gaumen-, und Kehlkopfmuskulatur, den Ösophagus und daneben die Drüsen und die glatte Muskulatur des Verdauungs- und Respirationssystems innervieren. Damit übernimmt der Vagusnerv die Aufgabe, die autonomen Funktionen wie die Ösophagusperistaltik, den Magentonus und die Darmaktivität zu kontrollieren und zu regulieren. Als größter parasympathischer Nerv des Körpers ist er mit seinen Efferenzen auch dafür verantwortlich, die Herzkraft und die Herzfrequenz zu vermindern, indem er den Herzvorhof mit Sinusknoten (rechter N. Vagus) und AV-Knoten (linker N. Vagus) innerviert (Trepel M 2004).

Im Hirnstamm gelegen besitzt der N. vagus die folgenden Hirnnervenkernegebiete: Ncl. ambiguus, Ncl. dorsalis nervi vagi, Ncl. tractus

solitarii und Ncl. spinalis nervi trigemini und führt weitere Afferenzen zur Area postrema und zur medullären Formatio reticularis (Henry 2002).

Der Ncl. ambiguus enthält als zweigeteiltes motorisches Kerngebiet in der dorsalen Säule efferente Motoneurone für Pharynx, Larynx und den oberen Ösophagus. Die ventrale Säule enthält efferente kardioinhibitorische Neurone, die die Kontraktilität und die Herzfrequenz vermindern.

Als parasymphathisches Kerngebiet entspringen dem Ncl. dorsalis nervi vagi die viszeromotorischen präganglionären Fasern, die in den organnahen Ganglien umgeschaltet werden und über die der N. vagus die gesamte parasymphathische Versorgung des Körpers bis in den Bereich der linken Kolonflexur, mit Ausnahme der Kopfdrüsen, übernimmt.

Die Neurone, deren Perikarya im Ganglion nodosum (inferius) liegen, projizieren mit den zentralen Fortsätzen in den Solitariuskernkomplex (Ncll. tractus solitarii), der den einzigen viszerosensiblen Kernkomplex des Hirnstamms darstellt. Damit wird dieser Kernkomplex von Afferenzen mit Informationen über die vom N. vagus versorgten Schleimhäute und Geschmacksfasern erreicht und registriert darüber hinaus kardiovaskuläre Afferenzen aus dem Herzvorhof und dem Aortenbogen.

Diese afferenten Informationen über Blutdruck und Blutgase aus dem Plexus cardiacus und Glomus caroticum werden im Solitariuskernkomplex verschaltet und zur Medulla oblongata und dem Hypothalamus weitergeleitet, um die Kreislaufsituation zu kontrollieren und eventuell zu korrigieren (Trepel M 2004) (Benninghoff A 2008).

Darüber hinaus hat der Solitariuskernkomplex auch weitreichende Projektionen in verschiedene Areale des Vorderhirns und des Hirnstamms, unter anderem auch in die in Lern- und Erinnerungsprozessen beteiligten Gebiete der Amygdala und des Hippocampus (Boon, Moors et al. 2006) sowie er auch

Projektionen zu vielen subkortikalen und kortikalen Hirnregionen hat, die im Zusammenhang mit neuropsychiatrischen Erkrankungen stehen (Fallgatter, Neuhauser et al. 2003).

Der Nucleus spinalis nervi trigemini ist ein primär für die Schmerz- und Temperaturverarbeitung zuständiges Kerngebiet, welches, wie der Name schon sagt, vorrangig Afferenzen aus dem Versorgungsgebiet des Nervus trigeminus, daneben aber auch aus den sensiblen Versorgungsgebieten des Nervus vagus und Nervus hypoglossus bezieht (Benninghoff A 2008).

Im Bereich des Kopfes gibt der N. vagus nach Durchziehen des Ganglion jugulare in seinem Verlauf den Ramus auricularis nervi vagi ab, der die Haut des ventralen äußeren Gehörgangs und den Tragus (siehe Abbildung 1) somatosensibel innerviert (Trepel M 2004). Dieses als "Ramsay Hunt zone" bezeichnete Hautareal stellt das in der später beschriebenen nicht-invasiven transkutanen Vagusnervstimulation stimulierte Gebiet dar (Ventureyra 2000).



Abbildung 1: Schematische Darstellung der Innervationsgebiete des Außenohrs: Innervationsgebiet des Ramus auricularis nervi vagi (N.vagus) in grün, Innervationsgebiet des Nervus trigeminus in rot dargestellt. Modifiziert nach He et al. (2012)

In einer Autopsiestudie konnten Tekdemir et al. (1998) den anatomischen Verlauf des Ramus auricularis nervi vagi (auricular branch of the vagus nerve = ABVN) genauer untersuchen: Innerhalb des Foramen jugulare zweigte sich der ABVN auf Höhe des Ganglion jugulare vom N. vagus ab und verlief zwischen der Vena jugularis interna und der knöchernen Wand des Foramen jugulare Richtung Canaliculus mastoideus, in den er nach Verlassen des Foramen jugulare eintrat. Nach Durchqueren der Fissura tympanomastoidea verlief er zum N. facialis, von wo aus er den äußeren Gehörgang bis zum Tragus versorgte.

Die Perikarya der somatosensiblen Fasern des N. vagus und somit auch die des Ramus auricularis (ABVN), mit denen er neben dem Gebiet des ventralen äußeren Gehörgangs bis zum Tragus („Ramsay Hunt zone“) auch die Dura im hinteren Schädelgrubenbereich und den Kehlkopf versorgt, liegen im Ganglion

jugulare (superius). Von hier aus zieht ein Teil der Fasern des ABVN zum Ncl. tractus solitarii, wobei der übrige Teil der Fasern auch folgende Kerngebiete des Nervus trigeminus innervieren: Nucleus principalis nervi trigemini und Nucleus spinalis nervi trigemini (Nomura and Mizuno 1984).

In der vorliegenden Arbeit wird die Stimulation des Ramus auricularis des Nervus vagus als die später genauer erläuterte tVNS bezeichnet, während es sich bei der als KS bezeichneten Kontrollstimulation um eine Stimulation im rein vom Nervus trigeminus versorgten Hautareal handelt.

1.1.2 Invasive Vagusnervstimulation – Therapie und Komplikationen

Die konventionelle, invasive Vagusnervstimulation (iVNS) beschreibt eine elektrische Stimulation des Nervus vagus in seinem Verlauf am Hals, die somit einer extrakraniellen Form der Neurostimulation entspricht (Terry, Tarver et al. 1991).

Invasiv wird diese Methode bezeichnet, weil die Stimulation durch einen Schrittmacher erfolgt, der chirurgisch implantiert werden muss. Hierfür wird intraoperativ eine zervikale Inzision im mittleren Bereich der Halsregion vor dem Musculus sternocleidomastoideus vorgenommen, über die der linke N. vagus in seinem Verlauf zwischen der Arteria carotis und der Vena jugularis interna dargestellt wird. In diesem Bereich werden daraufhin die spiralförmigen Elektroden um den Nerv gewunden, um subkutan ausgeleitet und so mit dem Generator verbunden zu werden. Zur Platzierung des Generators wird links infraklavikulär eine subkutane Hauttasche präpariert, in der dieser zum Liegen kommt (Spuck 2007).

Um den Einfluss kardialer Nebenwirkungen zu reduzieren, wird wie beschrieben, der linke N. vagus stimuliert, da dieser eine geringere Anzahl an efferenten Fasern zum Herzen führt als der rechte N. vagus.

Die Entwicklung der Vagusnervstimulation begann im Jahre 1988 mit ersten klinischen Untersuchungen und wurde in den folgenden Jahren kontinuierlich weiterentwickelt, bis sie seit 1995 in Europa und seit dem Jahre 1997 von der amerikanischen „Food and Drug-Administration“ (FDA) für die Behandlung therapieresistenter Epilepsie eingesetzt und zugelassen wurde (Krämer 2003). Seit diesem Zeitraum wurden bis zum Jahre 2012 rund 65000 solcher Systeme implantiert (Wu and Sharan 2012).

Das Einsatzgebiet dieser invasiven Vagusnervstimulation lag initial primär im Bereich der Epilepsieerkrankungen, wobei die Indikation sich hierbei auf die pharmakoresistente Epilepsie sowie das Versagen einer epilepsiechirurgischen Intervention beschränkte, jeweils mit dem Ziel, die Anfallsfrequenz und die Schwere eines Anfalls zu reduzieren (Rychlicki, Zamponi et al. 2006). Da eine völlige Anfallsfreiheit mit dieser Methode nur in maximal 5 - 10 % der Patienten erreicht werden konnte, handelt es sich bei der iVNS um eine Behandlungsoption, die nicht als First-Line-Therapie (Bao, Zhou et al. 2011), sondern vielmehr als eine therapeutische Option bei Therapieresistenz oder Therapieversagen ihren Einsatz finden sollte.

Aufgrund der relativ häufigen Komorbidität von Epilepsie und Depression hat Schachter (2004) den Einfluss einer iVNS auf die Stimmung und Kognition geprüft. Dabei zeigte sich vor allem bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Depression eine signifikante Verbesserung der Stimmung oder gar eine komplette Remission der Depression (21%) nach dreimonatiger oder sechsmonatiger Vagusnervstimulation. Diese Veränderungen waren unabhängig von der Anfallsreduktion bei Respondern sowie auch bei Nonrespondern zu beobachten (Harden, Pulver et al. 2000).

Hallbook et. al. (2005) und Klinkenberg et. al. (2012) konnten aufgrund der durch die Vagusnervstimulation ausgelösten Minderung depressiver Symptome oder generellen Anhebung der Stimmung eine Verbesserung der Lebensqualität nachweisen.

Im Jahre 2001 wurde die iVNS in Europa und Kanada für die Behandlung therapieresistenter chronischer oder rezidivierender Depressionen zugelassen, bevor sie 2005 auch durch die FDA eine Zulassung für schwere therapieresistente Depressionen bekam (Rudas, Harat et al. 2012).

Der therapeutische Einsatz der iVNS bei Patienten mit Epilepsie oder Depression ließ im Verlauf verschiedener Studien die Vermutung aufkommen, dass die iVNS auch einen positiven Einfluss auf die Kognition hinsichtlich einer verbesserten Merkfähigkeit haben könnte (Boon, Moors et al. 2006), (Schachter 2004). Clark et al. (1998) konnten diese Vermutung im Rahmen einer tierexperimentellen sowie auch einer Studie mit Menschen bestätigen. Im Tierexperiment zeigte sich eine verbesserte Kognition der Ratten nach einer Stimulation der afferenten Vagus-Fasern unter Blockade der efferenten Fasern. Aufgrund dessen untersuchten Clark et al. (1999) in einer erweiterten klinischen Studie die menschliche verbale Merkfähigkeit im Rahmen einer iVNS. Hierbei bestätigte sich die Hypothese der Studie, dass die iVNS die Kognition ähnlich eines Weckeffekts (arousal) verbessert.

In einer weiteren Arbeit konnte nach 10-wöchiger iVNS bei 13 Patienten mit therapieresistenter Depression keine Verschlechterung hinsichtlich kognitiver Parameter gefunden werden. Stattdessen wurde eine Verbesserung von motorischer Geschwindigkeit (Finger tapping), psychomotorischen Funktionen (digit-symbol-Test), Sprache (verbaler Flüssigkeitstest) und Exekutivfunktionen (logische Überlegung, Arbeitsgedächtnis, Response Inhibition oder Impulsivität) festgestellt (Sackeim, Keilp et al. 2001).

Darüber hinaus konnten Ghacibeh et al. (2006) unter Anwendung des Hopkins Verbal Learning Tests in ihrer Studie zeigen, dass die iVNS zu einer verbesserten Konsolidierung von Gedächtnisinhalten führen kann. Als vermuteter Mechanismus dahinter wurde eine erhöhte Aktivität im Nucleus tractus solitarius mit dadurch vermehrten adrenergen Efferenzen des Locus coeruleus vorgeschlagen, die zu einer Aktivierung der Amygdala und erhöhter

long-term-Potenzierung im Hippocampus führte (Ghacibeh, Shenker et al. 2006).

Zur näheren Differenzierung des Einflusses der iVNS auf eine Veränderung der Kognition außerhalb der Studienteilnehmerkollektive aus gesunden Probanden und Patienten mit Depression und Epilepsie, wurde zudem auch eine Pilotstudie mit unter Alzheimer-Demenz leidenden Patienten durchgeführt. Die Ergebnisse deuteten sogar bei dieser die Kognition einschränkenden Erkrankung auf eine Verbesserung durch die Vagusnervstimulation hin (Kosel and Schlaepfer 2003).

Andere Arbeiten hingegen konnten die Hypothese eines positiven Einflusses der iVNS auf die Kognition nicht bestätigen (Boon, Moors et al. 2006) (Klinkenberg, Majoie et al. 2012). In einer Testung diverser neuropsychologischer Parameter wurde nach einer sechsmonatigen iVNS bei Epilepsie-Patienten keine Veränderung hinsichtlich Aufmerksamkeit, motorischen Funktionen, Kurzzeitgedächtnis, Lernen und Exekutivfunktionen gefunden. Die Verbesserung der Aufmerksamkeitsleistungen wurde in diesen Studien primär durch Übungseffekte erklärt (Hoppe, Helmstaedter et al. 2001).

Komplikationen und Nebenwirkungen der iVNS

Zur Implantation einer für die iVNS benötigten Elektrode muss der oben beschriebene chirurgische Eingriff vorgenommen werden. Neben Komplikationen, die im Rahmen der Operation auftreten können, wurden auch solche beschrieben, die durch eine Dysfunktion der Hardware zu erklären waren.

Kahlow und Olivercrona (2013) analysierten in einer longitudinal retrospektiven Studie über 16 Jahre die Komplikationen der iVNS. Hierbei zeigten sich als Hauptkomplikationen des operativen Eingriffes vor allem Infektionen (Fiedler 2007), aber auch Verletzungen des N. vagus einschließlich des N. recurrens und einer damit verbundenen Stimmbandlähmung sowie das Risiko eines

Herzstillstandes durch die ungewollte Stimulation der efferenten Fasern des Nervus vagus (Fallgatter, Neuhauser et al. 2003). Postoperativ, also nach der Implantation, waren im weiteren Verlauf die am häufigsten auftretenden Beschwerden Heiserkeit, Hustenreiz, Dyspnoe, Schluckbeschwerden, Nackenschmerzen, Gefühlsstörungen, Erbrechen, Laryngismus, Dyspepsie und Palpitationen (Fiedler 2007). Zu Langzeitauswirkungen auf das zentrale Nervensystem durch eine chronische elektrische Stimulation des Nervus vagus liegen jedoch derzeit noch kaum Daten vor.

Neben Hardware-Komplikationen des iVNS-Device wie Elektrodenbruch oder Loslösen einer Elektrode (Kahlow and Olivecrona 2013) spielen zudem auch die hohen Kosten des Device sowie die Kosten einer Operation eine Rolle. Diese Kosten und Risiken können durch wiederholt nötige chirurgische Eingriffe (Implantation, Batteriewechsel, Explantation) mehrfach auftreten und sich so summieren.

1.1.3 Nicht-invasive transkutane aurikuläre Vagusnervstimulation

Die oben beschriebene, derzeit vor allem im Zusammenhang mit der Behandlung therapieresistenter neuropsychiatrischer Erkrankungen wie Epilepsie und Depression genutzte iVNS ist ein invasives Verfahren, das trotz der belegten Effektivität, wie bereits erörtert, einige vor allem durch den notwendigen operativen Eingriff bedingte Komplikationen und Nebenwirkungen, jedoch auch hohe Kosten mit sich bringen kann.

Um daher Kosten aber vor allem auch das operationsbedingte Risiko zu senken und somit die Nachteile und Risiken der iVNS zu umgehen, könnte die nicht-invasive transkutane Nervenstimulation des Ramus auricularis, des aurikulären sensorischen Astes des Nervus vagus (tVNS), eine Alternative darstellen (Ventureyra 2000), mit der dasselbe neuronale Aktivierungsmuster, welches für den Therapieerfolg der iVNS verantwortlich ist, erreicht werden soll.

Ventureyra et al. (2000) untersuchten den Zugangsweg für die nicht-invasive transkutane Stimulation des N. vagus im Bereich des äußeren Gehörganges

näher und machten sich hierfür den einzigen kutanen Hautast des X. Hirnnervs (Ramus auricularis nervi vagi) zu Nutze, der den äußeren Gehörgang bis zur Innenseite des Tragus (Ramsay Hunt Zone) sensibel versorgt. Die Perikarya dieser somatosensiblen Fasern liegen im Ganglion jugulare (superius), von wo aus ein Teil dieser afferenter Fasern über die Pars intermedia nervi facialis zum Ncl. tractus solitarii und der übrige Teil zum Ncl. principalis nervi trigemini und Ncl. spinalis nervi trigemini führt (Nomura and Mizuno 1984).

1.1.4 tVNS bei der Alzheimer-Erkrankung; Grundlagen

Im Rahmen der genaueren Definition dieses erleichterten nicht-invasiven Zugangsweges zum Vagusnerv und der Auswirkungen einer elektrischen Stimulation des Ramus auricularis, haben Fallgatter et al. (2003) evozierte Potentiale gemessen, bei denen es sich wahrscheinlich um neurogen evozierte Fernfeldpotentiale einer postsynaptischen Stammhirnaktivität der Vaguskerne handelt, die durch die elektrische Stimulation des aurikulären Astes des N. vagus ausgelöst und an der Schädelkalotte abgeleitet werden konnten. Diese Potentiale konnten nur im Bereich des vom N. vagus versorgten aurikulären Gebietes, jedoch nicht außerhalb dessen Innervationsgebietes an benachbarten aurikulären Gebieten abgeleitet werden (Fallgatter, Neuhauser et al. 2003). Die Methode der Vagus-evozierten Potentiale wurde somit als eine mögliche elektrophysiologische Methode zur Beurteilung der Funktion der Vaguskerne im Hirnstamm und somit als potentielle neue Methode zur Diagnostik der an Inzidenz stark zunehmenden neurodegenerativen Erkrankungen wie der Alzheimer-Demenz angesehen (Fallgatter, Ehlis et al. 2005), (Polak, Ehlis et al. 2007).

Grundlagen:

Mit dem derzeitigen demographischen Wandel in Deutschland und einer immer höheren Lebenserwartung der Bevölkerung steigt auch die Inzidenz vieler Erkrankungen. Ein besonders starker Inzidenzanstieg lässt sich hierbei für die dementiellen Syndrome verzeichnen (van Duijn 1996). Alleine in Deutschland leiden nach Angaben der Deutschen Alzheimer-Gesellschaft derzeit (Stand

12/2014) mehr als 1,5 Millionen Menschen an einer Demenz (<http://www.deutsche-alzheimer.de>), wobei die Alzheimer-Demenz als eine chronisch neurodegenerative Erkrankung mit circa 70 % die häufigste Ursache der dementiellen Syndrome darstellt (Geldmacher and Whitehouse 1996).

Die von Alois Alzheimer erstmals beschriebenen pathologischen zentralenervösen Ablagerungen, bei denen es sich einerseits um intrazelluläre Anhäufungen von Alzheimer-Fibrillen in Ganglienzellen und Neuriten und andererseits um extrazelluläre Ablagerungen von senilen Plaques handelt, definieren die Erkrankung bis heute.

Alzheimer-Fibrillen sind sogenannte „tangles“, worunter man Neurofibrillen aus phosphoryliertem Tau-Protein versteht. Bei den senilen Plaques handelt es sich um Drusen aus β -Amyloidablagerungen im Bereich der Hirnrinde, die aus dem Protein A β 42 bestehen. Diese Ablagerungen wirken in hohen Konzentrationen neurotoxisch und führen somit zu einem Verlust von Neuronen und Synapsen (Giannakopoulos, Hof et al. 1997), vor allem in Gehirnregionen wie Hippocampus und Neokortex (Morrison and Hof 1997).

Im klinischen Verlauf der Alzheimer-Erkrankung stehen von Beginn an Gedächtnisstörungen im Vordergrund. Daneben sind Ratlosigkeit, depressive Verstimmung und neuropsychologische Verarmung semantischer Felder eher als Frühsymptome zu deuten, wobei im weiteren Verlauf Wortfindungsstörungen, Apraxie, Agnosie, räumliche Orientierungsstörung und auch Wesensveränderungen beobachtet werden können. Durch ständige Zunahme kognitiver Defizite treten in Spätstadien ferner Symptome wie Echolalie, Mutismus, Hilflosigkeit und letztendlich Verlust der Selbständigkeit auf (Desai and Grossberg 2005).

Dem Auftreten klinischer Symptome oder kognitiver Defizite im Verlauf der Erkrankung geht eine jahrelange pathologische Entwicklung auf neuroanatomischer Ebene voraus. Basierend auf den charakteristischen krankheitsbedingten Entwicklungen und Verteilungen neuronaler Pathologien,

vor allem hinsichtlich der Ablagerungen von Neurofibrillen im Gehirn von Alzheimer-Patienten, haben Braak und Braak (1992) ein Stadienmodell beschrieben. Dieses Modell unterteilt den Krankheitsverlauf in sechs Stadien:

In den Stadien I und II entstehen zu Beginn der Erkrankung zunächst Ablagerungen von Neurofibrillen im entorhinalen Kortex, was noch keine kognitiven Defizite im Patienten hervorruft und somit diese Stadien zu asymptomatischen, präklinischen Stadien macht.

Ab den Stadien III und IV, den sogenannten limbischen Stadien, sind auch Hippocampus und Teile des temporalen Kortex von den Neurofibrillen betroffen. In diesem Stadium kann es zu ersten funktionalen Defiziten kommen, da die Weiterleitung von Informationen durch die limbische Schleife (entorhinaler Kortex, Hippocampus, Amygdala) zum präfrontalen Kortex gestört ist. Allerdings können diese Defizite oft durch Reservekapazitäten kompensiert werden und die Patienten bleiben meist noch unauffällig.

Die Diagnose der Alzheimer-Demenz wird derzeit meist erst in den Stadien V und VI gestellt, in denen sich die Neurofibrillenpathologie in den schon betroffenen Arealen verstärkt und sich weiter auf den Neokortex ausgedehnt hat. Letztendlich kommt es zu einer sichtbaren kortikalen Atrophie, erweiterten Ventrikeln und einer messbaren Abnahme des Gehirngewichtes in Verbindung mit klinisch voll ausgeprägten Symptomen der Alzheimer-Demenz (Braak and Braak 1991).

Braak und Braak (1997) beschrieben zudem in einer Autopsiestudie, dass die neuroanatomischen Veränderungen der präklinischen Stadien I und II schon viele Jahrzehnte vor Diagnosestellung der Alzheimer-Krankheit auftreten. Schon vor der Pubertät oder im frühen jungen Erwachsenenalter können mit der Alzheimer-Erkrankung assoziierte intraneuronale Veränderungen gefunden werden (Braak, Thal et al. 2011).

Da schon in diesen frühen Stadien eine irreversible neuronale Schädigung beginnt, liegt hier der Ansatzpunkt einer Frühdiagnostik mit dem Ziel möglichst

früh therapeutisch eingreifen zu können und die Therapiestrategie von bislang symptomatischer Therapie hin zu einer krankheitsbeeinflussenden Therapie (DeKosky and Marek 2003) zu verändern.

Ein optimaler, möglichst frühzeitiger Therapiebeginn wäre somit der Zeitpunkt in einem asymptomatischen präklinischen Stadium (Cummings, Doody et al. 2007), solange der Anteil irreversibel geschädigter Neuronen noch gering ist.

Der Suche nach Möglichkeiten zur Frühdiagnostik kommt folglich eine sehr große Bedeutung zu (Frolich, Padberg et al. 2000), wobei DeKosky und Marek (2003) hierfür vier verschiedene Bereiche vorschlagen:

Erstens dient das Neuroimaging (SPECT, MRT, PET, NIRS) dazu, neuronale Veränderungen sichtbar machen zu können. Zweitens soll auf klinischer Ebene mittels verschiedener neuropsychologischer Testverfahren der Verlauf der kognitiven Entwicklung beobachtet und vorhergesagt werden können. Drittens spielen verschiedene biochemische Biomarker in der Diagnose der Alzheimer-Demenz eine Rolle, wie zum Beispiel die Konzentration des A β 42 Proteins und von Tau in der Cerebrospinalflüssigkeit. Den letzten und somit vierten Bereich stellt der Einsatz von genetischen Biomarkern dar, der der Identifizierung von Personen mit hohem Risiko an einer neurodegenerativen Erkrankung zu erkranken dienen soll (De Kosky und Marek, 2003).

Seit den Arbeiten von Braak et al. (1991) und Parvizi et al. (2001) ist bekannt, dass in frühen Stadien der Alzheimer-Erkrankung neben dem entorhinalen Kortex vor allem auch tiefe Hirnstammregionen (Braak, Thal et al. 2011) einschließlich der Vagus-Kerngebiete von dem pathophysiologischen Prozess der Erkrankung betroffen sind.

In diesem Zusammenhang sind die Arbeiten von Fallgatter et al. (2003) bedeutend, denen es gelang, auf dieser Grundlage durch eine aurikuläre transkutane Stimulation des Ramus auricularis nervi vagi somatosensibel evozierte Potenziale des Nervus vagus (VSEP) abzuleiten, welche als Fernfeldpotenziale an der Schädelkalotte abgeleitet werden konnten.

Wahrscheinlich handelt es sich hierbei um neurogen evozierte Potenziale, die im Vaguskernegebiet im Hirnstamm generiert werden und somit auch zum Nachweis früher struktureller Veränderungen geeignet wären (Fallgatter, Ehlis et al. 2005). Diese Potenziale konnten nur bei einer Stimulation im Vagus-versorgten Gebiet des äußeren Gehörganges, nicht jedoch bei Stimulationen außerhalb dieses Gebietes (wie z.B. in reinen Innervationsgebieten des N. trigeminus am Ohr) abgeleitet werden (Fallgatter, Neuhauser et al. 2003).

Nachdem Fallgatter et al. (2005) eine signifikante Verlängerung der Potenziale bei älteren Patienten verzeichneten und auch Polak et al. (2007) in weiteren Untersuchungen bei Alzheimer-Patienten verzögerte Latenzen feststellen konnten, wurde diese Methode zur Frühdiagnostik bei Alzheimer-Demenz vorgeschlagen.

1.1.5 Charakterisierung des R. auricularis nervi vagi

Zusammengefasst kann die Methode der aurikulären Vagusnervstimulation als ein neuer therapeutischer und diagnostischer Ansatz angesehen werden, der einen invasiven Eingriff überflüssig machen könnte und dafür einen nicht-invasiven, kostengünstigeren und schnelleren Weg zur Untersuchung und Behandlung neuropsychiatrischer Erkrankungen böte.

Um aber eine andere diagnostische Methode und der iVNS als therapeutische Methode gleichwertige, ebenso effektive und damit alternative Methode zu sein, die auch in der Diagnose und Therapie von Patienten mit verschiedenen neuropsychiatrischen Erkrankungen Anwendung finden kann, musste und muss der nicht-invasive transkutane aurikuläre Zugangsweg besser charakterisiert werden.

Kraus et al. (2007) untersuchten daher in ihrer Studie den Effekt einer nicht-invasiven elektrischen Vagusnervstimulation bei gesunden Studienteilnehmern auf kurzfristige Veränderungen der Hirnaktivität und des subjektiven Wohlbefindens, indem mittels fMRI als bildgebendes Verfahren Änderungen der

Hirnaktivierung unter alleiniger Stimulation des R. auricularis nervi vagi ohne Einfluss weiterer Parameter detektiert wurden.

Hierbei konnten Hirnaktivierungsmuster erkannt werden, die eine Ähnlichkeit zu denen unter der iVNS erkennen ließen: es konnten erhöhte BOLD (blood oxygenation level dependent)-Signal-Aktivitäten in der Insel, dem präcentralen Gyrus beidseits sowie dem rechten Thalamus beobachtet werden. BOLD-Deaktivierungen fanden sich hingegen in temporalen Hirnregionen und im limbischen System. Ob diese Aktivierungsmuster einzig durch den N. vagus oder auch unter Beeinflussung anderer Hirnnerven zustande kamen, bleibt ebenso offen wie die Frage nach der Auswirkung der tVNS auf Patienten mit neuropsychiatrischen Erkrankungen (Kraus, Hosl et al. 2007).

Da Kraus et al. allerdings noch keine Aktivierung des Hirnstammes zeigen konnten, haben Dietrich et al. (2008) die Methode der tVNS hinsichtlich Parametern, Methode und Impulsen weiter verändert, sodass ein ähnliches Aktivierungsmuster, jedoch einschließlich einer Aktivierung des Hirnstamms, nachgewiesen werden konnte. Allerdings wurde auch hier die Stimulation alleine als „Ruhemessung“ und damit ohne den Einfluss weiterer funktioneller Parameter untersucht. Das hierbei gezeigte Aktivierungsmuster (Aktivitätsanstieg im Stammhirn inklusive Locus coeruleus links, Thalamus links > rechts, linker präfrontaler Kortex, Gyrus postcentralis beidseits, linker Gyrus cinguli und linke Insel, Aktivitätsabfall im linken Nucleus accumbens und in der linken Kleinhirnhemisphäre) ähnelt dem in früheren Studien mit iVNS gezeigten Aktivierungsmuster und konnte darüber hinaus eine für Aktivierungen höherer Zentren unbedingt notwendige Aktivierung des Hirnstamms ermitteln. Dietrich et al. (2008) schlussfolgerten basierend auf dieser Grundlage, dass neue diagnostische und therapeutische Ansätze zumindest theoretisch möglich wären.

Neben der Frage nach der Effektivität der tVNS im Vergleich zur iVNS bei neuropsychiatrischen Erkrankungen bleibt in weiterführenden Studien noch zu zeigen, wie sich eine transkutane Stimulation auf die Domänen Kognition und

Befindlichkeit auswirkt, weil die tVNS in diesem Zusammenhang noch nicht sehr genau untersucht wurde. Lediglich eine Arbeit von Xing et al. (2009) lässt vermuten, dass die tVNS zu einer Abschwächung der postoperativen kognitiven Dysfunktion vor allem bei älteren Patienten führen könnte.

Kraus et al. (2007) konnten diesbezüglich mittels Durchführung des neuropsychologischen Testverfahrens der Befindlichkeitsskala eine Verbesserung der Befindlichkeit nach einer Ruhemessung unter der tVNS bei gesunden Studienteilnehmern feststellen.

In der vorliegenden Dissertation soll nun das Hirnaktivierungsmuster, und hier in Anlehnung an die Arbeit von Dietrich et al. (2008) insbesondere den dort mittels fMRI gesehenen Aktivitätsanstieg unter der alleinigen tVNS im Bereich des linken präfrontalen Kortex, mit einer unabhängigen Methode, der Nahinfrarotspektroskopie, untersucht werden.

Zudem sollen weitere Effekte der Vagusnervstimulation auf die Kognition sowie auf die Befindlichkeit untersucht werden, einerseits um sie mit Effekten der klassischen, invasiven Vagusnervstimulation zu vergleichen und andererseits, um die Verträglichkeit dieser Stimulationsart und der in dieser Arbeit angewandten Stimulationsparameter zu überprüfen, die ebenfalls in Orientierung an die von Dietrich et al. (2008) beschriebenen Stimulationsparameter gewählt wurden.

Um die Vergleichbarkeit des Einflusses der reinen und alleinigen Vagusnervstimulation auf Hirnaktivierungsmuster mit den Ergebnissen der Arbeit von Dietrich et al. (2008) zu gewähren, wurden die Testungen des Effektes der tVNS auf Kognition und Befindlichkeit nicht zeitgleich mit der nahinfrarotspektroskopischen Messung durchgeführt.

1.2 Grundlagen der Nahinfrarotspektroskopie

Die Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) wurde seit den 1970-er Jahren zu einem nicht-invasiven optischen Verfahren zur Messung von Veränderungen des zerebralen Blutflusses und damit der kortikalen Aktivität entwickelt. Gegenüber anderer neuronal bildgebender Verfahren zeigt der Einsatz der NIRS gewisse Vorteile: sie ist eine schnell durchführbare, nicht-invasive Messmethode, die in einer angenehm aufrechten Sitzposition durchgeführt werden kann und nicht sehr empfindlich gegenüber Bewegungsartefakten ist.

Das Funktionsprinzip dieses Verfahrens basiert auf dem Prinzip der neurovaskulären Kopplung (Logothetis and Wandell 2004), (Villringer, Planck et al. 1993). Dies bedeutet, dass eine über neuronale Kopplung hervorgerufene Aktivitätszunahme von Hirnarealen eine Erhöhung des Blutflusses in diesen Arealen bedingt und somit innerhalb weniger Sekunden eine vaskuläre Antwort auf eine neuronale Aktivität folgt. Hämodynamisch stellt sich eine solche vaskuläre Antwort auf eine neuronale Aktivierung in einer Erhöhung der Konzentration des oxygenierten Hämoglobins (oxy) und einem Abfall der Konzentration des deoxygenierten Hämoglobins (deoxy) dar. Dies ist bedingt durch den bei einer Hirnaktivierung rasch ansteigenden Sauerstoffbedarf, der durch einen Konzentrationsanstieg des oxygenierten Hämoglobins gedeckt wird.

Um eine solche Veränderung zu detektieren, wird bei der NIRS Nahinfrarot-Licht verwendet, dessen Spektrum im Wellenlängenbereich zwischen 650 nm und 950 nm liegt. Licht dieser Wellenlänge hat die Eigenschaft einen relativ geringen Absorptionsfaktor zu besitzen, also im Gewebe relativ schwach absorbiert zu werden (Obrig and Villringer 2003) und dadurch eine Eindringtiefe ins Gewebe von einigen Zentimetern zu erreichen (Gratton, Maier et al. 1994). Daher wird dieser Wellenlängenbereich als optisches Fenster bezeichnet (Cope and Delpy 1988). Der Chromophor Hämoglobin besitzt in seinen beiden Konformationen, oxygeniert und deoxygeniert, in eben diesem Wellenlängenbereich des sogenannten optischen Fensters den größten

Absorptionskoeffizienten und ist somit am wesentlichsten an der Absorption beteiligt (Strangman, Boas et al. 2002).

Das Verfahren der NIRS macht sich diese Eigenschaften des Nahinfrarot-Lichtes zu Nutze und erlaubt nach einer Modifikation des Lambert-Beer'schen Gesetzes (Obrig, Wenzel et al. 2000) eine Konzentrationsänderung des Hämoglobins zu messen.

Hierfür wird über einen Emitter Nahinfrarot-Licht durch die Schädelkalotte ins Hirngewebe geleitet und von dem drei Zentimeter entfernten Detektor das Streulicht detektiert (siehe Abbildung 2). Dadurch kann für verschiedene Wellenlängen aus der Differenz von eingetretener und ausgetretener Lichtmenge die Konzentrationsänderung der Chromophore oxygeniertes Hämoglobin und deoxygeniertes Hämoglobin im Hirnparenchym berechnet werden.

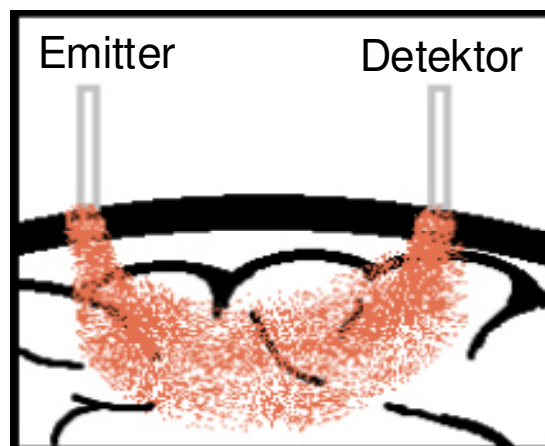


Abbildung 2: Schematische Darstellung des Verlaufes des nahinfraroten Lichtes (in rot dargestellt) mit dem Wellenlängenbereich von 650 - 950 nm durch das Gehirn: Vom Emitter ins Gehirn geleitetes Licht mit Durchtritt durch die Schädelkalotte und das Gehirn; vom Detektor detektiertes Streulicht, schematisch hier als bogenförmiger Verlauf dargestellt. Abgeändert nach Parks et al. (2013).

Während eines bestimmten Messzeitraumes kann die Konzentrationsänderung der beiden Hämoglobinformen durch kontinuierliche Einzelmessungen fortlaufend bestimmt werden und ermöglicht somit eine Interpretation der Aktivitätszu- oder abnahme regionaler Neurone über den Beobachtungszeitraum.

Da es sich, wie schon beschrieben, bei der NIRS um eine nicht-invasive Messmethodik handelt, liegt ein Problem dieses Verfahrens darin, dass keine exakte anatomische Zuordnung der Hirnareale zu den lichtleitenden Kanälen der NIRS möglich ist (Hoshi 2003). Allerdings macht es das Anlegen der Messhaube nach dem internationalen 10-20-System (Herbert 1957) für Elektrodenpositionen des EEG möglich, eine grobe anatomische Zuordnung der mit der NIRS gemessenen kortikalen Aktivität zu Hirnarealen zu definieren (Okamoto, Dan et al. 2004).

Eine weitere Limitation in der Verwendung der NIRS stellt die geringe Eindringtiefe des Nahinfrarot-Lichts in Gewebe dar. Eine maximale Eindringtiefe von ungefähr zwei Zentimetern ermöglicht lediglich eine Messung der kortikalen Aktivität, während eine Beurteilung der Aktivität von tiefen Hirnstrukturen auf diesem nicht-invasiven Wege mit NIRS nicht möglich ist.

1.3 Neuropsychologische Testungen

1.3.1 Befindlichkeitsskala

Die Befindlichkeits-Skala (BFS) ist ein Teil der Klinischen Selbstbeurteilungsskalen (KSb-S) aus dem Münchener Psychiatrischen Informationssystem (PYSCHIS München) und dient der Erfassung der momentanen subjektiven Gestimmtheit.

Entwickelt wurde die Befindlichkeits-Skala als ein neuropsychologisches Testverfahren im Jahre 1976 von Detlef von Zerssen unter Mitarbeit von D.-M. Koeller (von Zerssen D 1970) und ist inzwischen ein international anerkanntes Testverfahren (Bobon DP 1981) zur Untersuchung der aktuellen affektiven Situation und der subjektiven Gestimmtheit. Sie wurde zu einer klinischen Standard-Messmethode für Veränderungen der momentanen Gestimmtheit (Heimann, Bobon-Schrod et al. 1975) (Koorengevel, Beersma et al. 2000).

Der Test besteht aus einem Bogen im DIN-A4-Format mit einer Liste aus 28 Gegensatzpaaren von alltäglichen Eigenschaftswörtern, die im weiteren Sinne die Stimmung, das Selbstwelterleben, das Vitalgefühl und den Antrieb beschreiben. Bei den gegenüber gestellten Eigenschaftspaaren bezieht sich jeweils ein Extrem auf den Zustand gesteigerten und das andere auf den Zustand beeinträchtigten Wohlbefindens wie zum Beispiel gutgelaunt-verstimmt, froh-schwermütig oder nutzlos-unentbehrlich.

Zur Verlaufsuntersuchung sowohl psychologischer als auch psychopathologischer Testungen kann die Durchführung wiederholt angewendet werden und ist besonders geeignet, Zustandsänderungen im Sinne von Befindlichkeitsschwankungen und Befindlichkeitsveränderungen aufzuzeigen, wenn sie im Versuchsverlauf mehrfach zum Einsatz kommt. Denn isolierte Testwerte aus der Durchführung einer einzigen Testung können eine unspezifische Aussagekraft haben, weil sich hinter einem erhöhten Testwert zum Beispiel neben einer neurotischen, psychotischen Störung oder einer depressiven Verstimmtheit auch eine banale Unpässlichkeit (z. B. Übermüdung) oder eine harmlose somatische Erkrankung (z. B. Magenverstimmung) verbergen könnte. Ebenso kann natürlich ein erniedrigter Testwert sowohl pathologischen (z. B. manische Verstimmtheit) als auch physiologischen (z. B. besonders ausgeruht) Ursprungs sein. Diese wiederholten Durchführungen ermöglichen eine Objektivierung und Quantifizierung selbst von kurzfristigen Zustandsänderungen der Befindlichkeit.

1.3.2 Trail Making Test

Der Trail Making Test (TMT), bestehend aus einem Teil A und einem Teil B, ist ein Testverfahren der kognitiven Integrität und der exekutiven Funktionen im Sinne eines Aufmerksamkeitstests, bei dem die Probanden in möglichst kurzer Zeit fehlerfrei Zahlen (Teil A) beziehungsweise Zahlen und Buchstaben (Teil B) in aufsteigender Reihenfolge verbinden müssen. Beide Teile sind Tests im DIN-

A4-Format, bei denen die insgesamt 25 umkreisten zu verbindenden Zahlen oder Buchstaben über eine Seite verteilt sind.

Die Teilnahme am Trail Making Test erfordert die Fähigkeit, kontinuierlich so den Überblick über das Testblatt zu haben, dass man die Zahlen oder Buchstaben sehr schnell der Reihe nach erkennen und verbinden und diese Aufgabe unter Zeitdruck korrekt erfüllen kann.

In Abhängigkeit des durchgeführten Test-Teils bringen Bowie et al. (2006) die Leistungen im Trail Making Test mit verschiedenen neuropsychologischen Funktionen in Zusammenhang. Dazu zählen die Testung des kognitiven Vermögens zum Beispiel auf geistige Flexibilität (Fernandez and Marcopulos 2008), die Testung der visuomotorische Verarbeitungsgeschwindigkeit (Lu and Bigler 2000) und der Aufmerksamkeit (Solana, Poca et al. 2010).

Dabei werden im Teil A vor allem die Verarbeitungsgeschwindigkeit, im Teil B hingegen vorwiegend höhere kognitive Leistungen wie zum Beispiel die mentale Flexibilität erfasst (Bowie and Harvey 2006).

Diese Kombination verschiedener Aufgaben, die gleichzeitig und so schnell wie möglich ablaufen sollen, beanspruchen verschiedene Regionen des Gehirns: die Fähigkeit, sich mit Symbolen wie Zahlen und Buchstaben auseinander zu setzen ist eine Aufgabe der linken Hemisphäre. Das visuelle und räumliche Erkennen der über das Blatt verteilten Kreise wird in der rechten Hemisphäre repräsentiert. Die Schnelligkeit und Koordination der Gesamtaufgabe scheint eine generell intakte Gehirnfunktion vorauszusetzen. Damit ist der TMT ein gutes Testverfahren, um die Integrität und die Hirnfunktionsleistungen zu testen (Reitan, RM 1958) und stellt auch ein sensitives klinisches Untersuchungsverfahren für neurologische Erkrankungen, wie zum Beispiel auch der Alzheimer-Demenz dar (Ashendorf, Jefferson et al. 2008).

Shindo et al. (2013) und Terada et al. (2013) konnten in ihren Arbeiten zeigen, dass die benötigte Test-Zeit ein Index für die Dysfunktion der von der Alzheimer

Demenz betroffenen neuronalen Strukturen sein könnte, weshalb der TMT auch hinsichtlich der Suche nach einer Frühdiagnosemöglichkeit neurodegenerativer Erkrankungen wie der Alzheimer Demenz ein sehr sinnvolles Testverfahren darstellt.

1.4 Studienziele, Fragestellung und Hypothesenbildung

Bis heute ist der Ramus auricularis nervi vagi als einfacher, transkutane Zugangsweg zu aufsteigenden Vagusnerv-Afferenzen und insbesondere seine Verschaltung auf Hirnstammebene nur unzureichend untersucht.

Kraus et al. (2007) und auch Dietrich et al. (2008) untersuchten in ihren Studien durch funktionelle Bildgebung mittels fMRI das Hirnaktivierungsmuster als BOLD-Signal, das sich unter aurikulärer tVNS zeigte. Hierbei ergab sich nach Dietrich et al. (2008) ein Aktivierungsmuster, das demjenigen ähnelte, das sich bei einer iVNS zeigte und mit Hirnarealen für vagale Afferenzen assoziiert werden konnte: Aktivierungen im Locus coeruleus, Thalamus, linken präfrontalen Kortex, rechten und linken Gyrus postcentralis, linken hinteren Gyrus cinguli und der linken Inselregion. Deaktivierungen fanden sich im Nucleus accumbens, der rechten Kleinhirnhemisphäre sowie in der Arbeit von Kraus et al. (2007) in limbischen Hirnarealen einschließlich Amygdala, Hippocampus, Gyrus parahippocampalis und temporalen Gyri.

Ziel der hier vorliegenden Arbeit ist es, die Ergebnisse der Studie von Dietrich et al. (2008) mit einer unabhängigen Methode zu überprüfen und auf diese Weise den Ramus auricularis nervi vagi als transkutanen aurikulären Zugangsweg zum Nervus vagus weiter zu untersuchen und zu charakterisieren. Im Gegensatz zum Protokoll der genannten Studie soll in dieser Arbeit statt fMRI die Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) zur Messung des regionalen zerebralen Blutflusses zum Einsatz kommen.

Hypothese der vorliegenden Arbeit ist, dass es durch die transkutane aurikuläre Vagusnervstimulation zu einer mittels NIRS messbaren, signifikanten Veränderung der Hirnaktivierung in frontalen kortikalen Hirnarealen (nach Dietrich et al. (2008) insbesondere im Bereich des linken präfrontalen Kortex) kommt, die sich signifikant vom Aktivierungsmuster der Kontrollstimulation im reinen Trigemimusgebiet (Ohrläppchen) unterscheidet.

Ein weiterer Ansatz, den R. auricularis als einfachen Zugangsweg zum aufsteigenden Vagusnerv-System zu belegen, ist der Vergleich psychometrischer Effekte seiner Stimulation mit denen der invasiven Vagusnerv-Stimulation. Von dieser sind positive Effekte auf beispielsweise neuropsychologische Befindlichkeit und Aufmerksamkeit dokumentiert. Diese sollen nun auch für die transkutane Vagusnervstimulation untersucht werden.

Somit ist eine weitere Hypothese dieser Arbeit, dass sich, ebenfalls im Gegensatz zur Kontrollstimulation, durch die transkutane aurikuläre Stimulation des Nervus vagus eine positive Beeinflussung kognitiver Parameter (z.B. Aufmerksamkeit) und der Befindlichkeit zeigen lässt.

Im Umkehrschluss geht es darüber hinaus darum, die Verträglichkeit der tVNS auch unter den intensiven Stimulationsbedingungen von Dietrich et al. (2008) zu untersuchen und somit die Alternativhypothese zu überprüfen, dass es durch die tVNS mit den hier gewählten Stimulationsparametern zu keinen nachteiligen Effekten auf Befindlichkeit und Aufmerksamkeit kommt.

2 Testpersonen und Methoden

2.1 Testpersonen

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden 42 gesunde freiwillige Probanden im Alter zwischen 18 und 40 Jahren beliebigen Geschlechts untersucht. Das Alter der 42 untersuchten Probanden lag im Mittel bei $26,1 \pm 4,1$ Jahren. Sie

wurden hauptsächlich aus dem Bekanntenkreis der Untersucherin rekrutiert, standen jedoch in keinem Abhängigkeitsverhältnis zu dieser.

Vorab erhielten die Probanden ausführliche mündliche und schriftliche Informationen zu Ablauf, Ziel, Datenschutz und eventuellen Nebenwirkungen der Studie.

Voraussetzung zur Teilnahme der Testpersonen war die Gabe der mündlichen und schriftlichen Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie sowie zur Datenspeicherung.

Damit bestätigte der Proband über den Ablauf, den Hintergrund und den Datenschutz informiert zu sein, als freiwillige und unabhängige Testperson an der Studie teilzunehmen und stimmte somit dem zugrunde liegenden Studienprotokoll zu, das durch das Ethikkomitee der Julius-Maximilians-Universität Würzburg bewilligt wurde.

Daraufhin wurden die Studienteilnehmer gebeten, einen Anamnesefragebogen sorgfältig auszufüllen, um neben dem Ausschluss von psychiatrischen und neurologischen Vorerkrankungen auch weitere Erkrankungen zu erfassen. Ausschlusskriterien für eine Teilnahme an der Studie stellten folgende Punkte dar:

- I. Manifestation einer psychiatrischen (z. B. Demenz, schizophrene Psychose, depressive Episode) oder schwerwiegenden internistischen Erkrankung (z. B. Tumorerkrankung) gegenwärtig oder in den zurückliegenden 12 Monaten.
- II. Vorliegen einer Erkrankung des zentralen Nervensystems (z. B. Zustand nach Apoplex, Epilepsie).
- III. Z. n. Herzschrittmacher-Implantation, Z. n. offenem oder endovaskulärem intracranielem Eingriff (z. B. Aneurysma-Clipping oder Coil) oder einer anderen Operation am Kopf (z. B. Cochlea-o. a. Metallimplantat).
- IV. Schwere, unkorrigierte Seh- oder Hörstörung, die mit der kognitiven Testung interferiert.
- V. Schwangerschaft

In dem Anamnesefragebogen machten die Testteilnehmer neben den aufgeführten Ausschlusskriterien auch weitere Angaben zu Person, Alter, Gewicht, Körpergröße, Medikamenten-, Eigen- und Familienanamnese sowie, wie bereits erwähnt, zu eventuell vorliegenden Vorerkrankungen.

Die Probanden nahmen freiwillig an der Studie teil und konnten somit zu jedem Zeitpunkt der Untersuchung und ohne Begründung die Teilnahme abbrechen.

2.2 Messmethodik

2.2.1 Stimulation des Ramus auricularis nervi vagi

Die transkutane Vagus-Stimulation (tVNS) beschreibt die Stimulation des aurikulären Hautastes des Nervus vagus (R. auricularis nervi vagi), der den äußeren Gehörgang bis zur Innenseite des Tragus innerviert (Siehe Kapitel 1.2.1).

Zur Stimulation dieses Ramus auricularis nervi vagi am linken Ohr der Testpersonen kamen zwei Elektroden zur Anwendung, die jeweils mit zwei sehr feinen Kupferdrähten verlötet waren, die letztendlich der kutanen Stimulation dienten.

Eine der beiden Elektroden wurde an der linken Wange der Testperson nahe am Ohr durch beidseits haftendes Pflaster angebracht. Die beiden von dieser Elektrode ausgehenden und mit ihr verlöteten Kupferdrähte mit einer Länge von etwa 10 Zentimetern wurden mittels einer Leitpaste getrennt voneinander jeweils oberhalb und unterhalb der im vagusversorgten Gebiet liegenden Tragus-Innenseite fixiert (siehe Abbildung 3). Da einer der Drähte die Kathode, der andere die Anode darstellte, musste eine Berührung der beiden Drähte oder eine Verbindung dieser durch die Leitpaste ausgeschlossen werden.

Die andere Elektrode wurde ebenfalls in der Nähe des Ohrs befestigt, wobei deren Kupferdrähte mittels Leitpaste am Ohrläppchen so lokalisiert wurden, dass auch sie nahe nebeneinander lagen, sich jedoch nicht berührten. Da das

Ohr läppchen im reinen Versorgungsgebiet des Nervus trigeminus liegt, diente diese Elektrode der Kontrollstimulation.

Die Elektroden wurden daraufhin an das Stimulationsgerät NIHON Kohden 4-mini, angeschlossen.

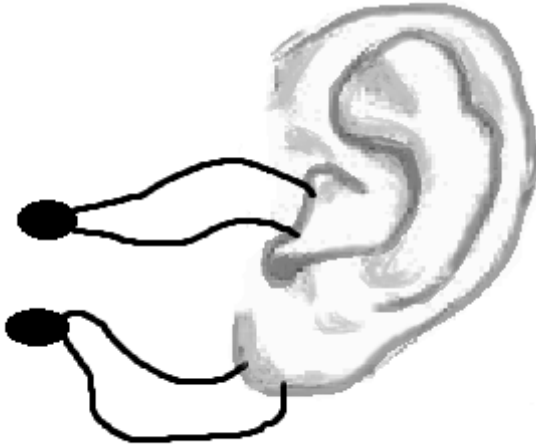


Abbildung 3: Schematische Darstellung eines Ohrs mit zwei Elektroden. Von der oberen Elektrode ausgehende Kupferdrähte (Kathode und Anode) am Tragus befestigt und damit der tVNS dienend. Untere Elektrode mit Kathode und Anode für die KS am Ohr läppchen.

Nach Testung der individuellen Schwelle und Stimulationsintensität des Probanden (siehe Versuchsablauf) wurde eine Stimulationsstärke von 6 mA oder von 8 mA im Stimulationsgerät festgelegt.

2.2.2 Nahinfrarotspektroskopie

Zur Durchführung einer Messung mittels Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) wurde eine Messhaube, ein sogenanntes Probeset, mit einer Größe von 30*6 cm und bestehend aus insgesamt 33 Optoden verwendet, die in drei Reihen à 11 Optoden angeordnet waren (siehe Abbildung 4). Davon stellten 17 der Optoden Lichtemitter und die übrigen 16 Lichtdetektoren dar, die in einem Abstand von etwa drei Zentimetern zueinander standen, wobei Emitter und Detektoren abwechselnd nebeneinander positioniert waren. Dadurch konnte mit Hilfe des ETG 4000 Optical Topography Systems (Hitachi Medical Co., Japan)

an den 52 oberflächlichen Gehirnrorten, die sich jeweils zwischen Emitter und Detektor befanden, die Konzentrationsänderung des deoxygenierten bzw. oxygenierten Hämoglobins verzeichnet werden.

Das ETG 4000 erfasst Wellenlängen im Bereich von 650 und 950 nm und hat eine zeitliche Auflösung von 10 Hz.

Um eine exakte Positionierung der Messhaube über dem frontalen Kortex zu erlangen, wurde die Haube den Probanden nach dem internationalen 10-20-System für die Elektrodenplatzierung bei EEG-Ableitungen angelegt. Hierfür wurden folgende Bezugspunkte bei jedem Studienteilnehmer bestimmt: das Nasion als dem tiefsten Punkt an der Nasenwurzel am Übergang zur Stirn und das Inion, die Protuberantia occipitalis externa, das als Knochenhöcker in der Mittellinie des Hinterkopfes am Ansatz der Nackenmuskulatur imponiert.

Am Kopf des Probanden wurde der Abstand zwischen Nasion und Inion vermessen und davon 10% vom Nasion in Richtung Stirn abgetragen. Der dadurch gefundene Punkt wurde markiert, um genau dort die Optode der Nummer 26 anzulegen und somit eine identische und standardisierte Lokalisation der Messhaube bei allen Probanden, trotz individueller Kopfform, zu erzielen. Die Messhaube wurde nach exakter Positionierung mittels verschiedener Bänder am Hinterkopf des Probanden fixiert.

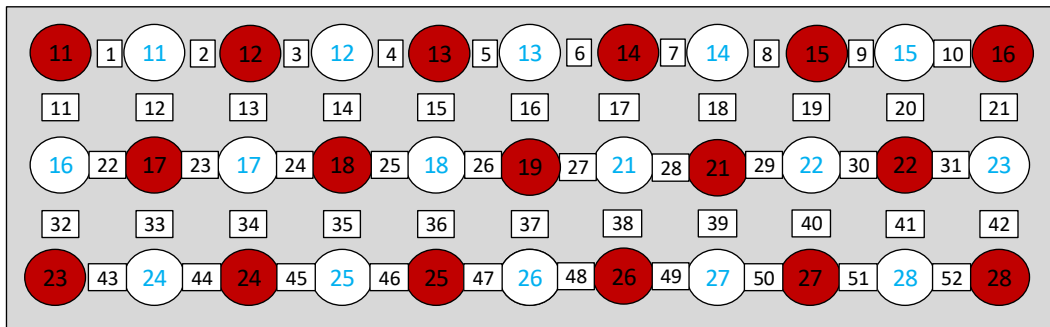


Abbildung 4: Schema der 3x11 NIRS-Haube nach ETG 4000 Optical Topography Systems (Hitachi Medical Co., Japan). In roten und weißen Ellipsen mit blauem Schriftzug sind Emitter und Detektoren dargestellt, die weißen Quadrate stellen die 52 gemessenen Kanäle dar.

2.2.3 Befindlichkeits-Skala

In der hier vorliegenden Studie wurde die Befindlichkeits-Skala (BF-S) im Verlauf zweimal, das heißt einmal vor und einmal nach dem ersten Stimulationsblock durchgeführt, um eventuelle Veränderungen im aktuell subjektiven Befindenzustand durch eine Stimulation zu reflektieren.

Die sich in einem stillen Raum befindenden Probanden saßen bequem an einem Tisch und wurden vor Ausfüllen der Testliste instruiert spontan, also ohne lange zu überlegen, das momentan auf sie zutreffende Eigenschaftswort aus den Gegensatzpaaren in der Spalte "eher" anzukreuzen. Falls keine der Eigenschaften die augenblickliche Gestimmtheit widerspiegeln oder der Proband unentschlossen war, konnte ein Kreuz in der Spalte "weder-noch" angebracht werden.

Zur Berechnung des Testwertes kam folgende standardisierte Wertung zum Einsatz: Ein Kreuz vor dem negativen Eigenschaftswort wurde als eine Punktzahl von zwei Punkten gezählt, ein Kreuz vor dem positiven ergab null Punkte. Ein angekreuztes "weder-noch" wurde mit einem Punkt bewertet. In der Addition dieser Punktzahlen pro Bogen ergab sich ein Testwert, der zwischen 0 und 56 Punkten liegen kann und in der Kopfzeile des Tests eingetragen wurde.

Da die Befindlichkeits-Skala vor (prä) und nach (post) der Stimulation und somit zweimal vom Probanden durchgeführt wurde, gab es für jeden Probanden zwei Testwerte: einen „prä“- und einen „post“-Wert, der auch dementsprechend bezeichnet und notiert wurde, um eine exakte Verlaufsdokumentation zu erhalten.

In einer klinischen Querschnitts- und Längsschnitt- Untersuchung wurden von Von Zerssen et al. (1970) für das Manual der Befindlichkeitsskala Referenzwerte zu den errechneten Testwerten definiert. Dadurch ließ der Testwert eines Probanden diesen zu einer Position zuordnen, die sich zwischen dem Minimalwert (0 = ausgesprochenes Wohlbefinden) und dem Maximalwert (56 = hochgradiges Missbefinden) befindet.

In der Auswertung (siehe dort) ging es im Vergleich der beiden Testwerte darum, eine eventuelle Veränderung der Befindlichkeit und damit der Testwerte durch eine Stimulation (VNS oder KS) zu erkennen. Im Gruppenvergleich möchte man die Testwerte der Probanden, die die BF-S vor und nach der tVNS durchführten mit denen, die die BF-S vor und nach der Kontrollstimulation durchführten, vergleichen.

2.2.4 Trail Making Test

Als weiterer neuropsychologischer Test fand der Trail Making Test (TMT) Anwendung, der ebenso wie die Befindlichkeitsskala, im Verlauf der Testdurchführung zweimal vom Probanden bearbeitet werden musste: sowohl vor als auch nach dem ersten Stimulationsblock.

Die Probanden saßen zur Durchführung des TMT bequem in einem ruhigen Raum an einem Tisch. Sie wurden vom Versuchsleiter instruiert, die über ein Blatt Papier im DIN A4-Format verteilten Kreise mit Zahlen oder Zahlen und Buchstaben so schnell wie möglich in aufsteigender Reihenfolge zu verbinden, möglichst ohne dabei einen Fehler zu machen.

Begonnen wurde mit dem Teil A des Trail making test, der nur aus den in Kreisen befindlichen Zahlen von 1 bis 25 besteht.

Dem Probanden wurde ein Beispiel vorgelegt, bei dem er die Kreise mit den Zahlen von 1 bis 8 in der korrekten Reihenfolge verbinden musste. Wenn er diese Aufgabe auf richtige Weise durchgeführt hatte, konnte mit dem eigentlichen Test begonnen werden. Hierbei waren die 25 umkreisten Zahlen über eine Seite verteilt, wobei die Zahl 1 mit "begin" und die Zahl 24 mit "end" markiert war. Mit dem Start des Probanden bei der Nummer 1 wurde die Zeit gestoppt.

Falls der Proband einen Fehler beim Verbinden der Zahlen machte, wurde er sofort unterbrochen, ihm die zuletzt richtig verbundene Zahl aufgezeigt und er wurde darauf hingewiesen, ab dort die übrigen Zahlen in der richtigen

Reihenfolge noch einmal zu verbinden. Dies schlug sich somit auf eine verlängerte Gesamtdauer nieder.

Ebenso verhielt es sich bei Teil B des trail making tests, wobei hier neben den Zahlen 1 bis 13 auch die umkreisten Buchstaben A bis L abgebildet waren. Wie auch in Test A musste der Proband die über das Blatt verteilten Kreise so schnell wie möglich verbinden, allerdings hier mit der zusätzlichen Aufgabe, die Zahlen und Buchstaben abwechselnd jeweils in aufsteigender Reihenfolge der Zahlen beziehungsweise des Alphabets zu verbinden (1 – A – 2 – B – 3 – C – usw.). Bei Beginn der Testung an dem Kreis mit der Zahl 1 und "begin" wurde die Zeit bis zum Erreichen des Kreises mit dem Buchstaben L ("end") gestoppt. Ebenso wie bei Test A, wurde auch hier die Korrekturzeit eines Fehlers mit in die Gesamtzeit einberechnet.

Sowohl Teil A als auch Teil B wurden dem Probanden anhand eines kurzen Beispiels (Zahlen 1 bis 4 und Buchstaben A bis D) erklärt, bevor der jeweilige Test begonnen wurde.

Der Testwert für den TMT, der in die Berechnung der Auswertung eingeht, stellt die Zeit dar, die der Testteilnehmer für die Durchführung eines kompletten Tests benötigte und die vom Versuchsleiter in Sekunden gemessen und auf jedem Testblatt vermerkt wurde. Die beiden Test-Teile A und B werden separat voneinander gezählt und gewertet. Da aber beide Tests jeweils vor und nach einer Stimulation von den Probanden bearbeitet werden mussten, gab es auch hier eine Testzeit "prä" (vor der Stimulation) und eine Testzeit "post" (nach der Stimulation) jeweils für A und B. Durch diese wiederholte Test-Durchführung sollte detektiert werden, ob die Hirnfunktionsleistung durch eine Vagusnervstimulation beeinflusst und eventuell im positiven oder negativen Sinne verändert wird.

In einer bevölkerungsrepräsentativen standardisierten Kontrollgruppe wurde eine durchschnittliche Testzeit von 39 bis 40 Sekunden für Teil A und 91 bis 92 Sekunden bei Teil B festgelegt, die als Referenzwerte in die Auswertungen aufgenommen werden.

2.3 Ablauf der experimentellen Untersuchung

Nach der schriftlichen Unterzeichnung der Aufklärung und der Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Untersuchung sowie dem Ausfüllen des Anamnesebogens wurde der Studienteilnehmer in einen schallisolierten, leicht abgedunkelten Raum gebeten.

Um eine Kombination aus aurikulärer Vagusstimulation und regionaler zerebraler Blutstrommessung mittels NIRS zu ermöglichen, nahm die Testperson in aufrechter, aber bequemer Haltung in einem Sessel ohne Kopflehne Platz und hatte einen Tisch vor sich.

Erste Schritte im Ablauf des Experiments waren die Messung des Ruhepulses sowie des Ruheblutdrucks am sitzenden Probanden.

Zur Durchführung der aurikulären Vagusnervstimulation, die in der hier vorliegenden Arbeit am linken Ohr der Testpersonen durchgeführt wurde, wurden die Elektroden auf oben beschriebene Weise am Tragus und Ohrläppchen befestigt und mit dem Stimulationsgerät verbunden, wo die folgenden Einstellungen vorgenommen wurden:

- Stimulationsdauer (Impulsbreite): 0,25 ms
- Stimulationsfrequenz: 25 Hertz

Unter diesen Geräteeinstellungen wurde bei den Testteilnehmern somit die Stimulation mit einer Stimulationsfrequenz von 25 Hz, einer Stimulationsdauer von 0,25 ms und einer Gesamtdauer eines Stimulationsblocks von 50 Sekunden durchgeführt. In Anlehnung an Parametereinstellungen der Arbeit von Dietrich et. al. (2008) sollte damit eine mittels NIRS gemessene Aktivierung frontaler Hirnregionen sowie eine Aktivierung parasymphischer Nervenfasern erzielt werden.

Um den Probanden eine möglichst angenehme und schmerzfreie Stimulation zu ermöglichen, wurde vor dem Beginn eines jeden Versuches die individuelle

Intensitätsschwelle der jeweiligen Person ermittelt. Hierfür wurde die Stimulationsintensität am Stimulationsgerät langsam in 0,2 mA-Schritten von 0 mA an erhöht. Sobald der Proband die ersten Anzeichen der Stimulation am Ohr spürte, teilte er dies mit und definierte somit seine individuelle Schwelle, die vom Versuchsleiter als Schwellenwert notiert wurde. Von dieser Stromstärke an wurde die Intensität weiterhin langsam, aber in etwas größeren Schritten bis auf 6 mA und schließlich bis auf 8 mA erhöht, anhand dessen der Proband selbst entscheiden durfte, ob er es bevorzugte während der Untersuchung mit 6mA oder mit 8mA stimuliert zu werden.

Insgesamt entschieden sich dabei 31 Testteilnehmer die Stimulation mit einer Stimulationsstärke von 8 mA durchführen zu lassen, 10 Probanden wählten die geringere Intensität von 6 mA und ein Proband tolerierte lediglich eine Stimulationsintensität von 5 mA.

In Vorbereitung zur Messung mittels Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) wurde dem Probanden die Messhaube nach oben beschriebenem Verfahren angelegt: Nach Vermessung des Abstandes zwischen Nasion und Inion am Kopf des Probanden wurde ausgehend vom Nasion 10 % diesen gemessenen Abstandes in Richtung Stirn abgetragen und dort als roter Punkt mittels Kajalstift markiert. Diese Markierung stellte somit die Lokalisation der Optode Nummer 26 dar.

Durch diese Markierung und Positionierung der Optode 26 auf den genannten Punkt im Bereich der Stirn des Probanden wurde gewährleistet, dass die Haube zum einen bei jedem Probanden gleich lokalisiert war und zum anderen, dass sie in der richtigen Lage in Bezug zum frontalen Kortex liegt. Somit konnten Messungenauigkeiten minimiert und eine Vergleichbarkeit zwischen den Probanden geschaffen werden.

Nach exakter Positionierung und Befestigung der Messhaube musste am NIRS-Gerät kontrolliert werden, ob alle Optoden optimal lagen und somit uneingeschränkt funktionstüchtig waren, oder ob der Kontakt (z.B. durch Beiseitestreichen von Haaren) noch optimiert werden konnte.

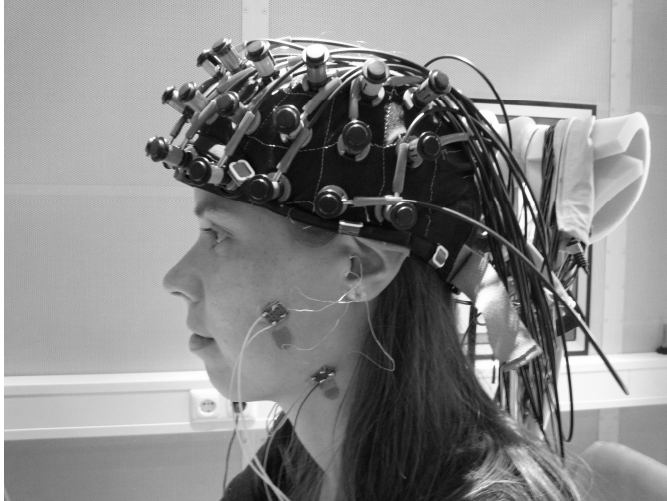


Abbildung 5: Vollständiger Untersuchungsaufbau an einer Probandin mit zwei Stimulationselektroden und NIRS-Messhaube.

2.3.1 Versuchsablauf

Das auf die experimentelle Untersuchung angewandte Blockdesign beschreibt den in zwei Stimulationsblöcken aufgebauten Versuchsablauf, wobei jeder Stimulationsblock wie in Abbildung 6 und

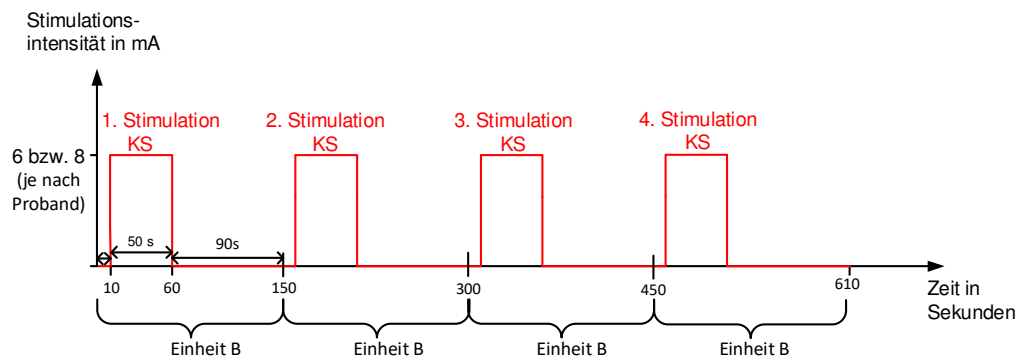


Abbildung 7 dargestellt in vier Einheiten unterteilt wurde:

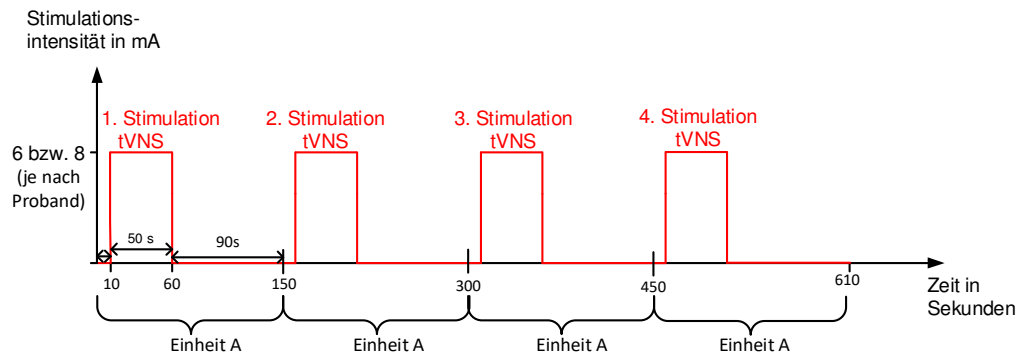


Abbildung 6: Darstellung der Stimulationsabfolge. Eine Einheit A entspricht einer Baseline mit der Dauer von 10 Sekunden, einer Vagus-Stimulation (tVNS) mit einer Dauer von 50 Sekunden sowie einer Pause von 90 Sekunden. Die Einheit A wurde viermal wiederholt mit einer Gesamtdauer eines Versuchsblockes von 610 Sekunden.

Eine Einheit A mit einer Dauer von insgesamt 150 Sekunden setzte sich aus einer Abfolge aus Baseline (mit einer Dauer von 10 Sekunden), einer Vagus-Stimulation (tVNS) von 50 Sekunden sowie einer sich anschließenden Pause von 90 Sekunden zusammen.

Da sich wie beschrieben eine Einheit viermal wiederholte, wurde der Proband im ersten Block viermal stimuliert mit insgesamt vier Pausen und einer Gesamtdauer des ersten Blockes von 610 Sekunden.

Ebenso entsprach auch eine Einheit B einer Stimulationsdauer von 50 Sekunden mit vorheriger Baseline von 10 Sekunden plus einer Pausendauer von 90 Sekunden, die ebenso viermal wiederholt wurde, wodurch sich auch für den zweiten Block eine Gesamtdauer von 610 Sekunden ergab. Da es sich bei B um die Kontrollstimulation handelte, wurde hier das rein im Nervus trigeminus-versorgten Gebiet liegende Ohrläppchen stimuliert. Während dieser beiden Stimulationsblöcke erfolgte die Messung einer Veränderung der Hirnaktivität durch NIRS.

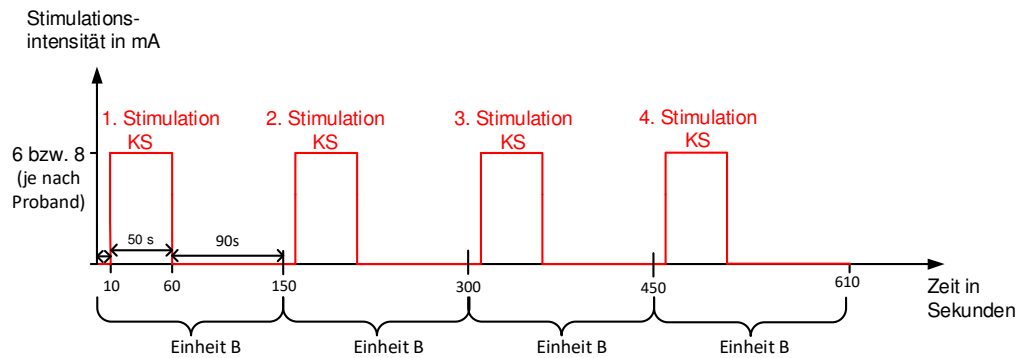


Abbildung 7: Darstellung der Stimulationsabfolge. Die Einheit B entspricht der Abfolge einer Stimulation des Nervus trigeminus (Kontrollstimulation KS) mit einer Dauer von 50 Sekunden sowie einer Pause von 100 Sekunden. Die Einheit A wurde viermal wiederholt mit einer Gesamtdauer des Stimulationsblockes von 600 Sekunden und einer Baseline von 10 Sekunden.

Um einen repräsentativen Vergleich zwischen der Vagusnerv- und der Kontrollstimulation zu erzielen, wurde die Gruppe aller 42 Probanden in zwei Untergruppen von je 20 und 22 Probanden unterteilt. Die Probanden selbst wussten nicht, welcher Gruppe sie zugeteilt wurden, was die Versuchsreihe zu einer einfach verblindeten, kontrollierten, randomisierten Studie machte.

Bei der ersten Gruppe von 20 Probanden wurde das Blockdesign wie oben beschrieben durchgeführt und damit als Stimulationsreihenfolge 1 bezeichnet:

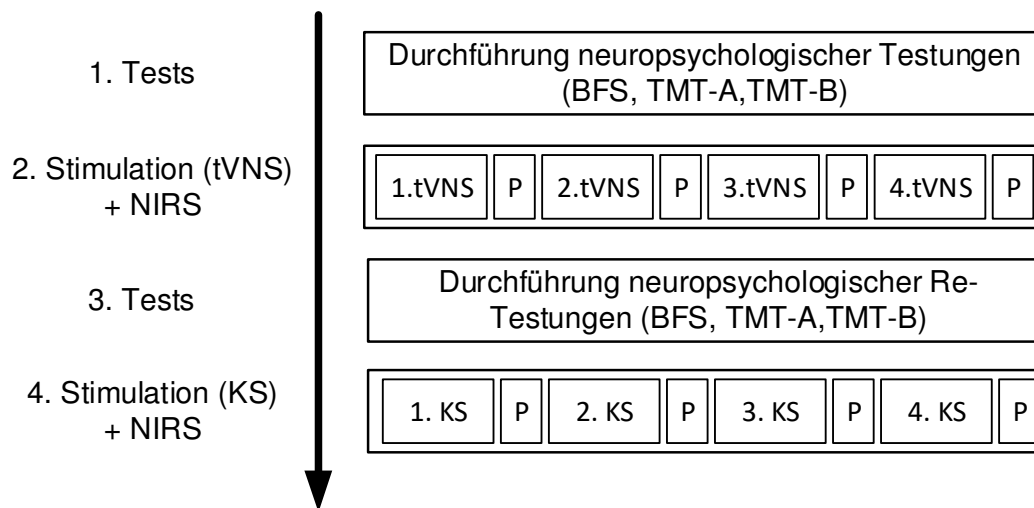


Abbildung 8: Stimulationsreihenfolge 1. Darstellung der verschiedenen Schritte während der Untersuchung für 20 der 42 Testteilnehmer. tVNS = transkutane Vagusnervstimulation, KS = Kontrollstimulation, P = Pause, BFS = Befindlichkeitsskala, TMT = Trail-making-Test.

Die zweite Gruppe stellte dementsprechend die aus 22 Probanden bestehende Kontrollgruppe dar, bei der zuerst die Kontrollstimulation (N. trigeminus) und erst anschließend die Vagusnervstimulation durchgeführt wurde und somit als Stimulationsreihenfolge 2 bezeichnet wurde:

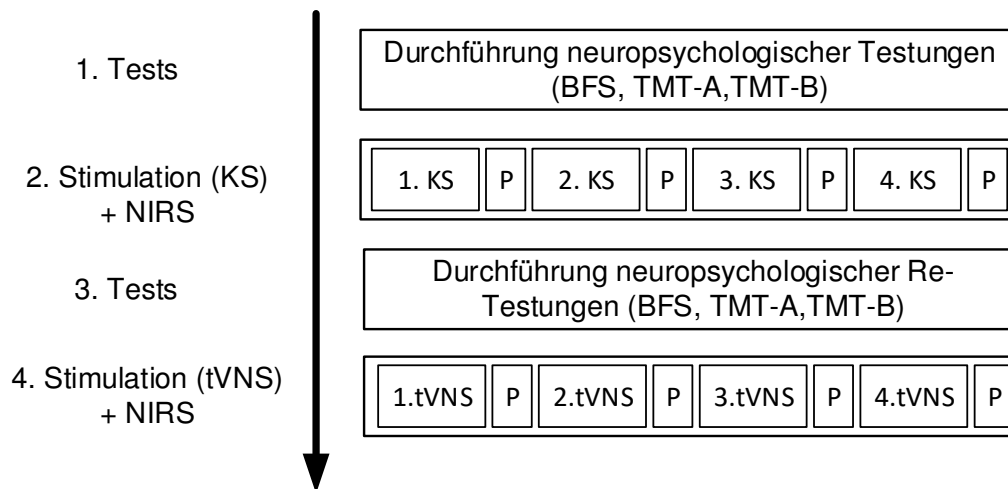


Abbildung 9: Stimulationsreihenfolge 2. Darstellung der verschiedenen Schritte während der Untersuchung für 22 der 42 Testteilnehmer. tVNS = transkutane Vagusnervstimulation, KS = Kontrollstimulation, BFS = Befindlichkeitsskala, TMT = Trail-making-Test.

Vor Beginn der experimentellen Untersuchung wurden die Probanden in die Durchführung der Befindlichkeitsskala und des TMT instruiert und gebeten, während des Versuches und hier vorrangig während der Stimulationen, möglichst entspannt und ohne große Bewegungen, insbesondere des Kopfes, zu sitzen.

Die Testung der Befindlichkeit mittels der Befindlichkeitsskala sowie der Kognition mittels Trail-Making-Test wurden jeweils vor und nach dem ersten Stimulationsblock durchgeführt, das heißt die „prä“-Testung fand vor Beginn der Stimulationen statt, die „post“-Testung dementsprechend nach einer viermaligen Stimulation des Vagus-Gebietes (Gruppe eins) bzw. des Trigeminus-Gebietes (Gruppe zwei) (siehe Abbildung 8 und Abbildung 9). Die Messung der Hirnaktivierungsmuster mittels Nahinfrarotspektroskopie wurde nur während der beiden Stimulationsblöcke (tVNS und KS), nicht jedoch während der Durchführung der kognitiven Testung und Befindlichkeitsskala durchgeführt.

2.4 Datenanalyse

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit dem Programm IBM SPSS Statistics (SPSS Inc. für Windows, IBM SPSS Statistics 19, Chicago, USA). Die graphische Darstellung der Daten wurde mit den Programmen Excel (Microsoft Excel, Microsoft, Redmond, WA, USA), Visio 2013 (Microsoft Visio professional 2013) und MatLab (The MathWorks Inc., USA) unter Verwendung der xjView toolbox (<http://www.alivelearn.net/xjview>) durchgeführt.

Für die FDR-Korrektur bei multiplen Testen kam neben SPSS auch das Programm R (R Core Team (2015)) zur Anwendung.

Für die abschließende Evaluierung der Fragestellung dieser Studie wurde das Signifikanzniveau für ein Verwerfen der Nullhypothese auf $p < 0,05$ festgelegt. Bei einem Ergebnis $p > 0,05$ wurde die Nullhypothese akzeptiert.

Zur Testung auf die Verteilung der Daten wurde ein Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest durchgeführt, anhand dessen gezeigt werden konnte, dass die Daten bei einer asymptotischen Signifikanz $p > 0,05$ einer Normalverteilung folgten.

2.4.1 Auswertung Nahinfrarotspektroskopie

Die Erfassung und Weiterverarbeitung der erhobenen Nahinfrarotspektroskopie (NIRS)- Daten erfolgte mit dem Programm des NIRS-Computers (ETG4000 V1.84ek, Hitachi Medical Co., Japan).

Hierbei wurden die erhobenen Daten mit einer Vor- und Nachlaufzeit von 10 Sekunden und mit einer recovery-Zeit von 20 Sekunden weiterverarbeitet. Die recovery-Zeit stellt eine Ruhephase nach einer Aktivierung dar, in der sich das Aktivierungssignal wieder auf das Ausgangsniveau zurückbilden kann. Sie wurde auf eine Dauer von 20 Sekunden festgelegt, um eine ausreichend lange Zeitspanne zu gewährleisten, in der sich das BOLD-Signal regenerieren und auf das Ausgangslevel zurückbilden kann.

In einem ersten Schritt wurde eine Filterfunktion aktiviert, um artefaktartig zu hohe oder zu niedrige Frequenzen nicht in die Berechnungen mit

einzu beziehen. Der "low-pass-filter" wurde hierbei auf 0,5 Hz und der "high-pass-filter" auf 0,010 Hz festgelegt.

Zudem wurden die Stimulationseinheiten (Einheit A oder B, siehe Abbildung 6 und Abbildung 7) in vier Zeitsegmente eingeteilt, um Vergleiche zwischen verschiedenen Zeitintervallen innerhalb einer Stimulationseinheit anzustellen.

Das Zeitsegment „Baseline“ beinhaltet damit den Zeitraum von 0 bis 10 Sekunden, das Zeitsegment „Anfang“ den Zeitraum der Stimulation von 10 bis 40 Sekunden und das Segment „Ende“ die letzten 20 Sekunden einer Stimulation und damit von Sekunde 40 bis 60. Unter dem zusätzlichen Zeitsegment „Gesamt“ wurden die beiden Segmente „Anfang“ und „Ende“ zusammengefasst, die dem gesamten Zeitraum einer Stimulation und damit der Abgrenzung von der „Baseline“ entsprachen (Sekunde 10 bis 60). Das vierte Zeitsegment einer Stimulationseinheit bildete die Pause, die jedoch nicht in die Berechnungen eingeschlossen wurde.

Zur Vermeidung einer Verfälschung der Datenanalyse durch fehlerhafte Werte wurden Kanäle, die im Versuchsverlauf im ETG-4000 als eine absolute Nulllinie darstellbar waren und damit einen Signalausfall signalisierten, aus der Analyse genommen. Nicht so hingegen Kanäle die durch periodisch um den Nullwert schwankende Werte den Wert von null ergaben.

Um initial einen Überblick über Veränderungen kortikaler Aktivierungen in verschiedenen Arealen des präfrontalen Kortex zu erlangen, wurden für jeden Kanal, jede Bedingung (tVNS oder KS) und sowohl für „oxy“ als auch „deoxy“ durchschnittliche Kortexaktivierungen berechnet, indem eine Differenz aus dem Stimulationszeitraum („Gesamt“) und der Baseline gebildet wurde. In einer explorativen Analyse gingen diese Differenzen in die Berechnungen mittels t-Tests gegen 0 ein. Für die alpha-Korrektur bei multiplem Testen wurde mit der „False discovery rate“ (FDR) mit einem nominellen alpha von 5% gerechnet. Neben der Definition eines Schwellenwertes wurde mit dem Programm R (R Core Team (2015)) eine FDR- Korrektur durchgeführt.

Unter Anwendung von Matlab und der xjView toolbox erfolgte die Visualisierung der Daten, indem die errechneten t-Werte der einzelnen Kanäle wertabhängig farbkodiert und anschließend kreisförmig auf einer schematischen Darstellung des Gehirns in einem MNI-Koordinatensystem entsprechend der Lokalisation des jeweiligen Kanals der NIRS-Haube abgebildet wurden.

Durch die Farbkodierung der t-Werte mit Darstellung positiver Werte mit zunehmender Größe in den Farbtönen von gelb bis rot (rot für hoch positive t-Werte) und negative Werte mit zunehmender Negativität in den Farbtönen von grün bis blau, konnte eine Übersicht über unterschiedliche Aktivitäten in verschiedenen auf den frontalen Kortex projizierten Arealen dargestellt werden.

Zur weiteren Differenzierung wurde zunächst eine Haupt-„Region of Interest“ (ROI) definiert, die sich auf den linken frontalen Bereich der NIRS-Messhaube bezog. Die ROI wurde so festgelegt, dass sie nach Okamoto et al. (2004) nach dem 10/20- System acht NIRS-Kanäle enthielt, die in ihrer Lokalisation den Bereich des linken präfrontalen Kortex repräsentieren, der in der Arbeit von Dietrich et al. (2008) einen Aktivierungsanstieg im fMRI nach einer tVNS zeigte. Diese entsprachen im internationalen 10/20-System den acht Kanälen der Nummern 6, 7, 17, 27, 28, 38, 48, 49 der NIRS-Haube (siehe Abbildung 10).

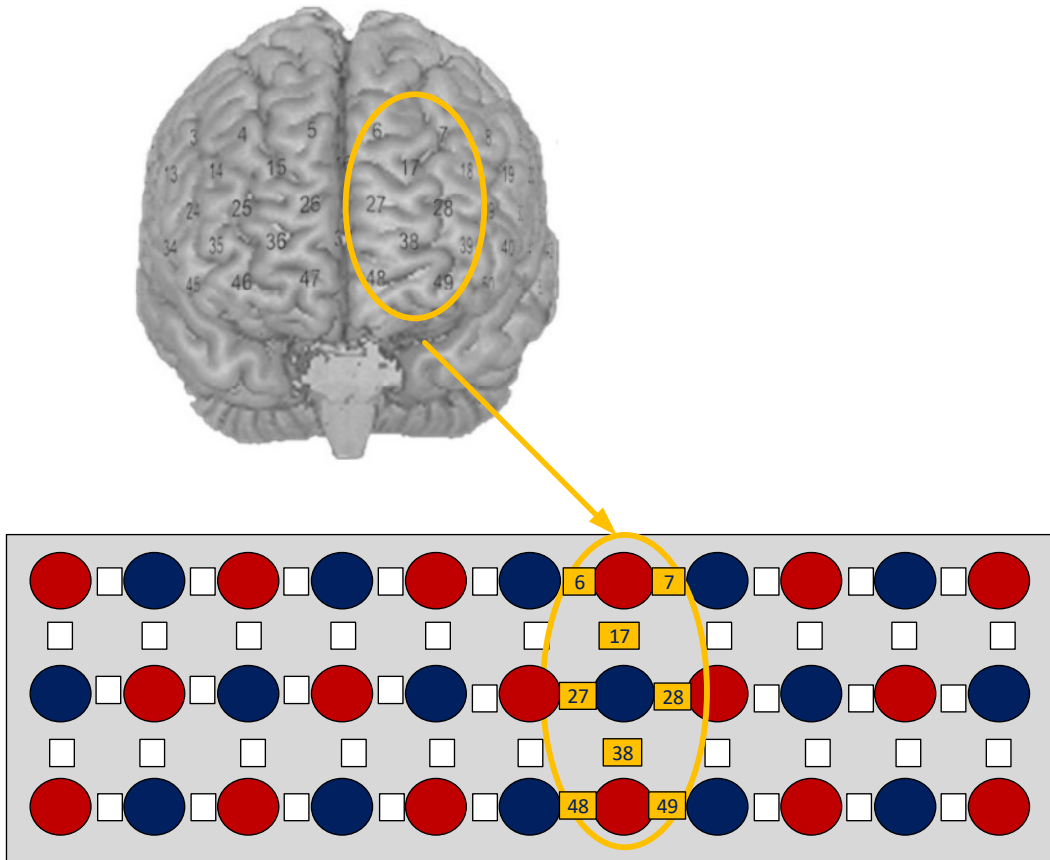


Abbildung 10: Schematische Darstellung der Haupt-Regions of Interest (ROI) in gelber Farbe, die anatomisch dem linken präfrontalen Kortex entsprechen. Unten im Bild schematische Darstellung der NIRS Messhaube mit Kennzeichnung der ROIs in gelb. Rote Punkte = Emittor, blaue Punkte = Detektoren, weiße und farbige Quadrate = Kanäle. Schematische Zuordnung nach Okamoto et al. (2004).

Aus den diesen Kanälen zugrundeliegenden Daten wurde mit den daraus gemittelten Werten die Gesamtvariable „ROI“ berechnet.

In die Varianzanalyse (ANOVA) die Haupt-ROI betreffend, gingen als Innersubjektfaktoren „Zeitsegment“ und „Stimulationsart“ (VNS und KS) ein und als Zwischensubjektfaktor die „Stimulationsfolge“ (erst tVNS oder erst KS; Tabelle 1). In einer ersten ANOVA mit den oben genannten Faktoren wurde unter dem Innersubjektfaktor „Zeitsegment“ mit den beiden Zeitsegmenten „Baseline“ und „Gesamt“, also dem gesamten Stimulationszeitraum gerechnet. In der sich anschließenden ANOVA gingen zur genaueren Differenzierung der

einzelnen Zeitsegmente innerhalb einer Stimulation neben „Baseline“ auch „Anfang“ und „Ende“ und somit drei Zeitsegmente mit in die Berechnung als Innersubjektfaktoren ein.

Die post-hoc-Analyse erfolgte anschließend mit t-Tests für verbundene bzw. unverbundene Stichproben.

Proband	Stim.folge	Stimulationsart	
		tVNS	KS
1 - 20	1	tVNS als	KS als
		1. Stimulation *	2. Stimulation *
21 - 24	2	tVNS als	KS als
		2. Stimulation *	1. Stimulation *

Tabelle 1: Inner- und Zwischensubjektfaktoren der ANOVA (* = jeweils Zeitsegmente „Baseline“, „Gesamt“, „Anfang“ und „Ende“)

Von Müller et al. (2014) konnte der gesamte präfrontale Kortex aus Untersuchungen über frontale Hirnaktivierungsmuster entsprechender testpsychologischer Aufgaben in einen ventralen, medialen und einen lateralen Anteil unterteilt werden. Diese dort definierten drei Regions of interest umfassen folgende Kanäle:

Ventraler Präfrontalkortex (vPFC)	38, 39, 40, 48, 49, 50, 34, 35, 36, 45, 46, 47
Medialer Präfrontalkortex (mPFC):	6, 7, 17, 27, 28, 4, 5, 15, 25, 26
Lateraler Präfrontalkortex (IPFC):	8, 18, 19, 29, 3, 13, 14, 24

In Anlehnung an diese Unterteilung mit den erweiterten ROIs (vPFC, mPFC, IPFC) wurde in einer explorativen Analyse der präfrontale Kortex in der vorliegenden Arbeit auf Veränderungen der Hirnaktivierungsmuster unter der Vagusnervstimulation untersucht, jedoch im Unterschied zu Müller et al. ohne zusätzliche Durchführung neuropsychologischer Testungen während der

Messung, um, in Anlehnung an die Arbeit von Dietrich et al. (2008), einzig den Einfluss der Vagusnervstimulation auf Änderungen der Hirnaktivierungsmuster zu testen. Auch hier wurde mittels ANOVA mit Messwiederholung (Innersubjektfaktoren: „Zeitsegment“, „Stimulationsart“; Zwischensubjektfaktor: „Stimulationsfolge“) und post hoc t-Tests gerechnet, allerdings nur im Vergleich der Baseline mit dem gesamten Zeitraum der Stimulation („Gesamt“).

In einer weiteren explorativen Analyse wurden zudem Varianzanalysen mit denselben Inner- und Zwischensubjektfaktoren wie für die ROIs über jeden einzelnen Kanal der NIRS-Optodenhaube gerechnet (Innersubjektfaktoren: „Zeitsegment“ und „Stimulationsart“; Zwischensubjektfaktor: „Stimulationsfolge“) allerdings erneut wieder nur im Vergleich der „Baseline“ mit „Gesamt“. Eine post hoc Analyse für die einzelnen signifikanten Kanäle erfolgte weiterhin mittels t-Testungen.

2.4.2 Auswertung neuropsychologischer Testungen

Die neuropsychologischen Testverfahren, die bei der vorliegenden Studie hinsichtlich Testung der Befindlichkeit (BFS) und kognitiver Parameter (TMT-A und TMT-B) zum Einsatz kamen, fanden im Versuchsablauf je vor und nach des ersten Stimulationsblockes (Stimulationsfolge 1: vor und nach der Vagusnervstimulation; Stimulationsfolge 2: vor und nach der Kontrollstimulation) statt. Damit gab es für jeden Probanden einen „prä“- und einen „post“- Testwert für die verschiedenen neuropsychologischen Testungen.

Zur statistischen Analyse wurden t-Tests und Varianzanalysen mit Messwiederholungen durchgeführt. Die als Inner- und Zwischensubjektfaktoren in die Berechnung eingehenden Werte sind für jede Testung individuell und werden bei den Ergebnissen der neuropsychologischen Testungen aufgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Analyse personenbezogener Daten

Unter den untersuchten 42 Studienteilnehmern waren 26 weibliche Probanden mit einem mittleren Alter von $25,8 \pm 3,44$ Jahren und 16 männliche Probanden mit einem mittleren Alter von $26,4 \pm 5,09$ Jahren. Das mittlere Alter der zur Stimulationsfolge 1 gehörigen Probanden betrug $25,4 \pm 4,13$ Jahre, das der Probanden der Stimulationsfolge 2 betrug $26,4 \pm 4,29$ Jahre (siehe Tabelle 2).

Nur zwei der 42 Probanden gaben die linke als die dominante Hand an, wovon jeweils ein Proband der Stimulationsfolge 1 und einer der Stimulationsfolge 2 angehörte, bei allen anderen war die rechte Hand die dominante.

	Stimulationsfolge 1	Stimulationsfolge 2
	(Probanden 1 - 20)	(Probanden 21 - 42)
Alter (Jahre)	$25,4 \pm 4,13$	$26,4 \pm 4,29$
Geschlecht w/m	13 / 7	13 / 9
Händigkeit r/l	19 / 1	21 / 1

Tabelle 2: Auflistung von Alter, Geschlecht und Händigkeit der Probanden in Bezug auf die Gruppenzugehörigkeit: Probanden 1 - 20 gehörig zu Stimulationsfolge 1 (erst VNS, dann KS), Probanden 21 - 42 zu Stimulationsfolge 2 (erst KS dann VNS).

Weder für Alter ($t[40] = -0,595$, $p = 0,555$), noch für Geschlecht ($t[40] = -0,385$, $p = 0,702$) noch für Händigkeit ($t[40] = 0,067$, $p = 0,947$) bestand ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen.

Mit den im Anamnesefragebogen erhobenen Daten zu Körpergröße und -gewicht konnte über alle Probanden ein mittlerer Body-Mass-Index (BMI) von $23,1 \pm 4,53$ errechnet werden, wobei der BMI im Mittel bei den Frauen $21,6 \pm 0,63$ und bei den Männern $25,5 \pm 1,34$ betrug. Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe, bei der zunächst die VNS (Probanden 1 - 20) und der, bei der zunächst die KS (Probanden 21 - 42) durchgeführt wurde ($t[40] = 0,556$, $p = 0,581$).

Wie im Versuchsablauf beschrieben, wurde vor Beginn des Versuches und nach Ende des Versuchsablaufs bei jedem Probanden eine Blutdruckmessung nach Riva-Rocci sowie eine Pulsmessung durchgeführt. Um hier einen etwaigen Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Stimulationsfolge 1: VNS, KS; Stimulationsfolge 2: KS, VNS) feststellen zu können, wurde eine ANOVA mit Messwiederholung durchgeführt. Die „Stimulationsfolge“ ging als Zwischensubjektfaktor und der „Zeitpunkt“ der jeweiligen Messung (Puls und Blutdruck systolisch und diastolisch) zu den Zeitpunkten „prä“ und „post“ als Innersubjektfaktor in die Rechnung ein.

Für den systolischen Blutdruckwert ergab sich ein signifikanter Haupteffekt für den Innersubjektfaktor „Zeitpunkt“ ($F[1,37] = 8,26$, $p = 0,01$) und eine signifikante Interaktion „Zeitpunkt * Stimulationsfolge“ ($F[1,37] = 4,34$, $p = 0,04$). In den Ausgangswerten vor der Stimulation hatten keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen mit unterschiedlicher Stimulationsfolge bestanden. Für den diastolischen Blutdruck zeigten sich keine signifikanten Effekte.

Bei den Pulswerten war lediglich ein signifikanter Wert für den Innersubjektfaktor "Zeitpunkt" ($F[1,37] = 4,21$, $p = 0,047$) zu verzeichnen. Auch hier bestand kein signifikanter Unterschied der Pulswerte vor der Stimulation zwischen den beiden Gruppen der Stimulationsfolge 1 und 2 ($t[40] = 1,315$, $p = 0,196$).

Die post hoc Analyse hinsichtlich des systolischen Blutdrucks ergab weiterhin signifikante Werte für die Messung vor der Stimulation mit einem Wert von $128,69 \pm 13,49$ mmHg und nach der Stimulation von $123,79 \pm 10,68$ mmHg ($t[38] = 2,61$, $p = 0,01$). Für die diastolische Messung war mit den Werten $82,41 \pm 8,17$ mmHg vor und $81,87 \pm 8,32$ mmHg nach der Stimulation keine Signifikanz mehr zu errechnen ($t[38] = 0,61$, $p = 0,55$).

Für die Pulsmessung ergaben sich ein signifikanter Unterschied ($t[38] = 1,92$, $p = 0,06$) mit den Werten von $72,59 \pm 10,59$ /min vor und $69,59 \pm 8,68$ /min nach der Stimulation (siehe Abbildung 10).

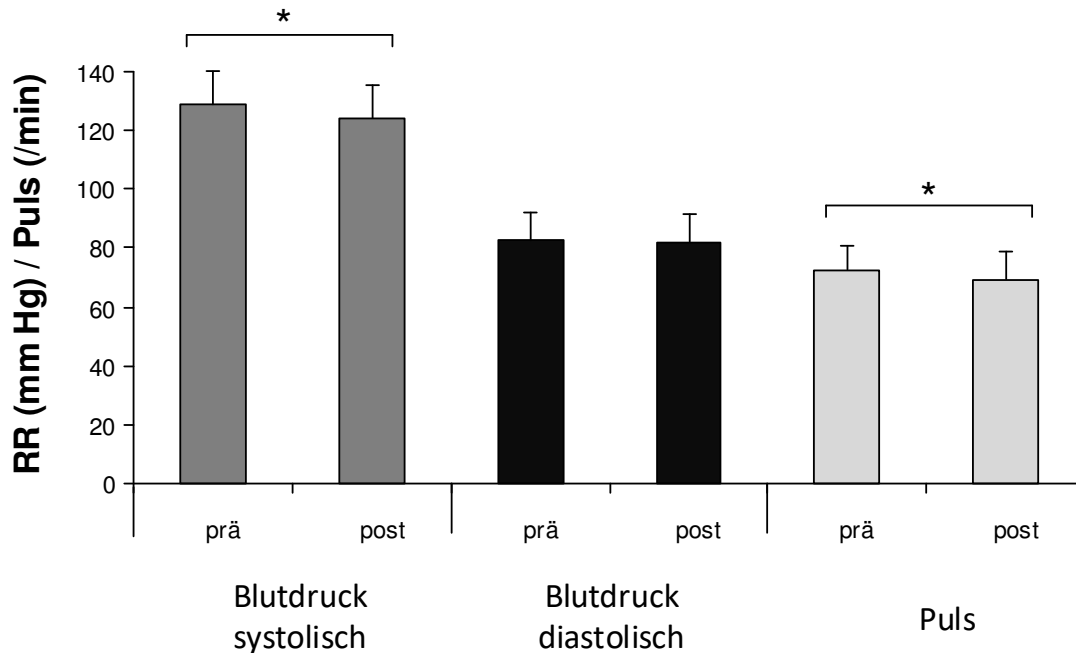


Abbildung 11: Puls- und Blutdruckwerte vor und nach der gesamten Messung.

Da sich für den systolischen Blutdruck zudem eine signifikante Interaktion von „Zeitpunkt * Stimulationsfolge“ ergab, wurden post hoc t-Tests für verbundene Stichproben für beide Gruppen (Stimulationsfolge 1 und Stimulationsfolge 2) getrennt berechnet. Hier zeigte sich in der Gruppe der Stimulationsfolge 1 vor den Stimulationen ein systolischer Wert von $130,56 \pm 12,87$ mmHg und danach von $121,61 \pm 9,46$ mmHg und damit ein signifikanter Unterschied ($t[19] = 2,67$ und $p = 0,02$). Für die Gruppe der Stimulationsfolge 2 zeigte sich vor den Stimulationen ein systolischer Wert von $127,10 \pm 14,12$ mmHg und danach von $125,67 \pm 11,53$ mmHg. Hier war somit mit $t[21] = 0,831$, $p = 0,416$ kein signifikanter Unterschied zu verzeichnen.

3.2 Nahinfrarotspektroskopie

Für die statistische Auswertung wurden alle im Folgenden aufgeführten Berechnungen für die beiden Variablen „oxy“ und „deoxy“ separat durchgeführt,

die als Kurzform für den Chromophor Hämoglobin in seiner oxygenierten oder deoxygenierten Form stehen.

3.2.1 Aktivierungsveränderungen des gesamten frontalen Kortex

Zur Untersuchung der durch eine Stimulation verursachten Veränderungen des Aktivierungsmusters über dem gesamten frontalen Kortex, wurden einseitige t-Tests gegen Null über alle Kanäle der in dieser Arbeit angewandten auf den frontalen Kortex projizierten 3x11 NIRS-Optodenhaube gerechnet. Die Korrektur bei multiplen Testen ergab nach der FDR für die oxygenierte Fraktion des Hämoglobins unter der Vagusnervstimulation signifikante Werte ($p < 0,05$) für alle Kanäle außer Kanal 19 ($p = 0,06$ nach FDR) und Kanal 50 ($p = 0,05$ nach FDR) (siehe Tabelle 5 im Anhang). Für „deoxy“, ebenfalls unter tVNS, ergaben sich nach der FDR-Korrektur für keinen der Kanäle signifikante Werte (siehe ebenfalls Tabelle 5 im Anhang).

Unter der Kontrollstimulation waren auch nach der FDR-Korrektur alle Kanäle unter „oxy“ signifikant, wobei sich unter „deoxy“ lediglich signifikante Werte für die Kanäle 10, 16, 17, 18, 19, 20, 30, 32, 34, 37, 42, 43, 45, 46, 48, 51 errechneten (siehe Tabelle 6 im Anhang).

In der Visualisierung der Daten zeigten sich sowohl unter der Vagusnervstimulation (siehe Abbildung 12) als auch unter der Kontrollstimulation (siehe Abbildung 13) über allen Kanälen der NIRS-Haube unter „oxy“ negative Werte und unter „deoxy“ positive Werte und damit nach dem Prinzip der neurovaskulären Kopplung eine Minderung der Aktivität.

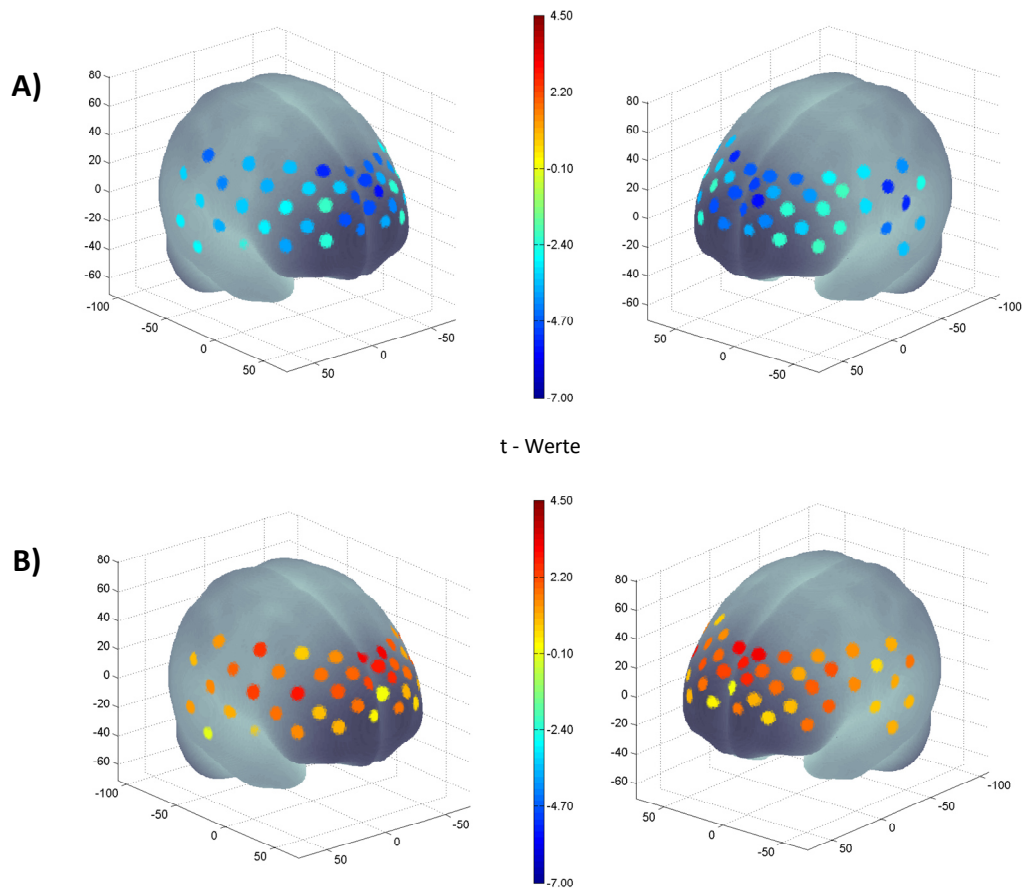


Abbildung 12: Vagusnervstimulation mit kreisförmiger und farbkodierter Darstellung der t-Werte der einzelnen Kanäle. Lokalisation der Kanäle im Bezug auf die angewandte frontale NIRS-Haube. T-Werte, wie anhand der Skala gezeigt, mit zunehmender Größe der Werte in rot, im negativen Wertebereich in blau. A) oxy; B) deoxy.

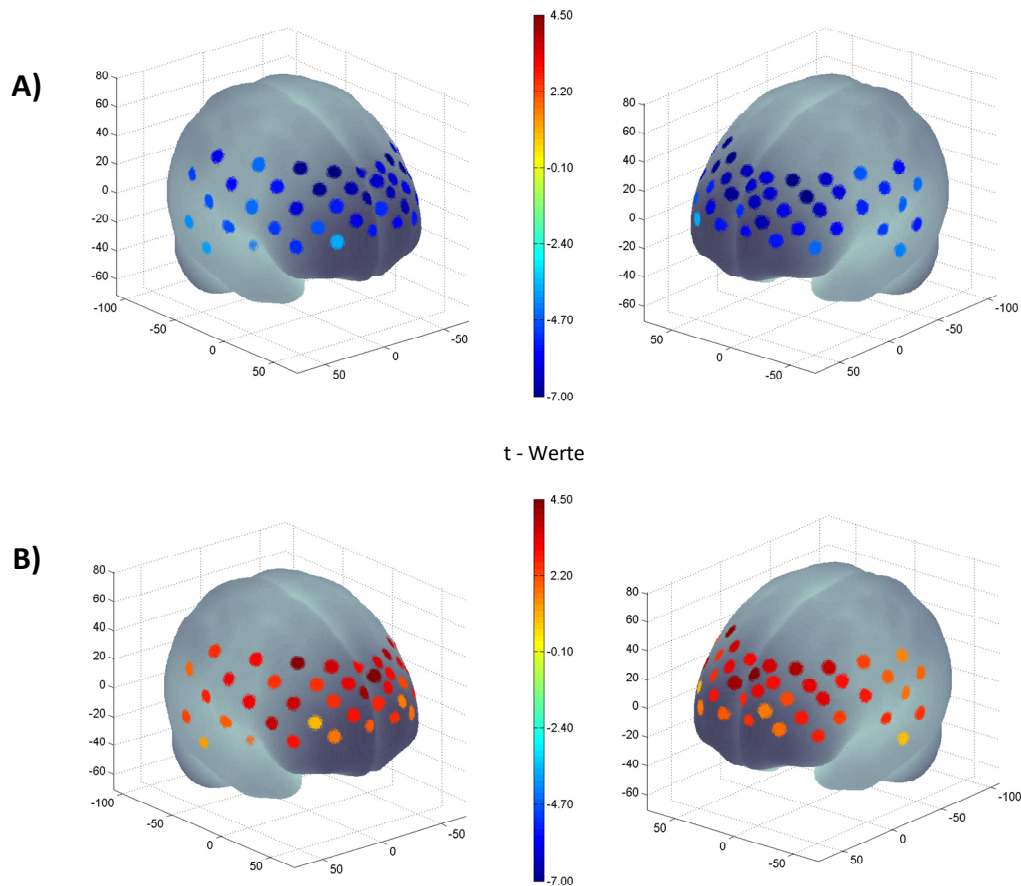


Abbildung 13: Kontrollstimulation mit kreisförmiger und farbkodierter Darstellung der t-Werte der einzelnen Kanäle. Lokalisation der Kanäle im Bezug auf die angewandte frontale NIRS-Haube. T-Werte, wie anhand der Skala gezeigt, mit zunehmender Größe der Werte in rot, im negativen Wertebereich in blau. A) oxy; B) deoxy.

3.2.2 Haupt-Region of Interest

In Bezug auf die für diese Arbeit definierte Haupt-Region of Interest (siehe Abbildung 10) wurden im Folgenden Varianzanalysen (ANOVA) und in anschließenden post hoc Analysen t-Tests gerechnet.

Zum Vergleich der Vagus- und Kontrollstimulation im Bereich der Haupt-ROI wurden für jeden der acht die ROI definierenden Kanäle Varianzanalysen mit den Innersubjektfaktoren „Zeitsegment“ (mit den drei Zeitsegmenten „Baseline“, „Anfang“, „Ende“), „Stimulationsart“ (tVNS und KS) und dem Zwischensubjektfaktor „Stimulationsfolge“ gerechnet. Hierbei ergaben sich für

alle acht Kanäle unter allen Bedingungen („oxy“ und „deoxy“) signifikante Werte für den Innersubjektfaktor „Zeitsegment“ ohne weitere signifikante Interaktionen oder Effekte (siehe Tabelle 7 im Anhang).

Für die gesamte ROI unter Einbezug der errechneten Variable „ROI“, zeigte sich für „oxy“ in der ANOVA mit denselben Innersubjektfaktoren „Zeitsegment“ (einmal mit den beiden Zeitsegmenten „Gesamt“ und „Baseline“ und einmal mit den drei Zeitsegmenten „Anfang“, „Ende“ und „Baseline“), „Stimulationsart“ (tVNS und KS) und dem Zwischensubjektfaktor „Stimulationsfolge“ sowohl für den Vergleich der gesamten Stimulation („Gesamt“) mit der Baseline, als auch in der genaueren Definition der einzelnen drei Zeitsegmente („Anfang“, „Ende“ und „Baseline“) ein signifikanter Haupteffekt für den Innersubjektfaktor „Zeitsegment“ ($F[1,40] = 50,8$; $p < 0.001$ für zwei Zeitsegmente bzw. $F[1,40] = 48,7$; $p < 0.001$ für drei Zeitsegmente).

Unter Einbezug der drei Zeitsegmente war zudem auch die Interaktion Zeitsegment * Stimulationsfolge signifikant ($F[1,40] = 4,99$; $p = 0,03$).

Für „deoxy“ errechnete sich in der ANOVA sowohl für die Berechnung mit zwei Zeitsegmenten („Gesamt“ und „Baseline“), als auch mit drei Zeitsegmenten („Anfang“, „Ende“ und „Baseline“) ein signifikanter Haupteffekt lediglich für den Innersubjektfaktor „Zeitsegment“ mit $F[1,40] = 11,77$, $p = 0,001$ (zwei Zeitsegmente) bzw. $F[1,40] = 11,65$, $p < 0,001$ (drei Zeitsegmente). Darüber hinaus ergaben sich keine weiteren signifikanten Haupteffekte oder Interaktionen.

In post hoc Analysen ergaben sich weiterhin signifikante Werte für den Vergleich der Zeitsegmente, mit einem Abfall des oxygenierten und Anstieg des deoxygenierten Hämoglobins, mit zunehmender Dauer einer Stimulation. Dies wurde nicht nur im Vergleich der „Baseline“ mit dem Zeitraum der gesamten Stimulation („Gesamt“) deutlich, sondern auch im Vergleich der einzelnen Zeitsegmente. Es zeigte sich hierbei ein Abfall von „oxy“ und Anstieg von „deoxy“ nicht nur im Vergleich der „Baseline“ mit dem gesamten Zeitraum der Stimulation (siehe Abbildung 14 und Abbildung 15), sondern auch in der

näheren Differenzierung der einzelnen Zeitsegmente und damit mit zunehmender Dauer innerhalb einer Stimulation (siehe Abbildung 16 und Abbildung 17). Diese Effekte traten unter allen Bedingungen und Zeiträumen gleichermaßen unter der Vagus- wie auch unter der Kontrollstimulation auf.

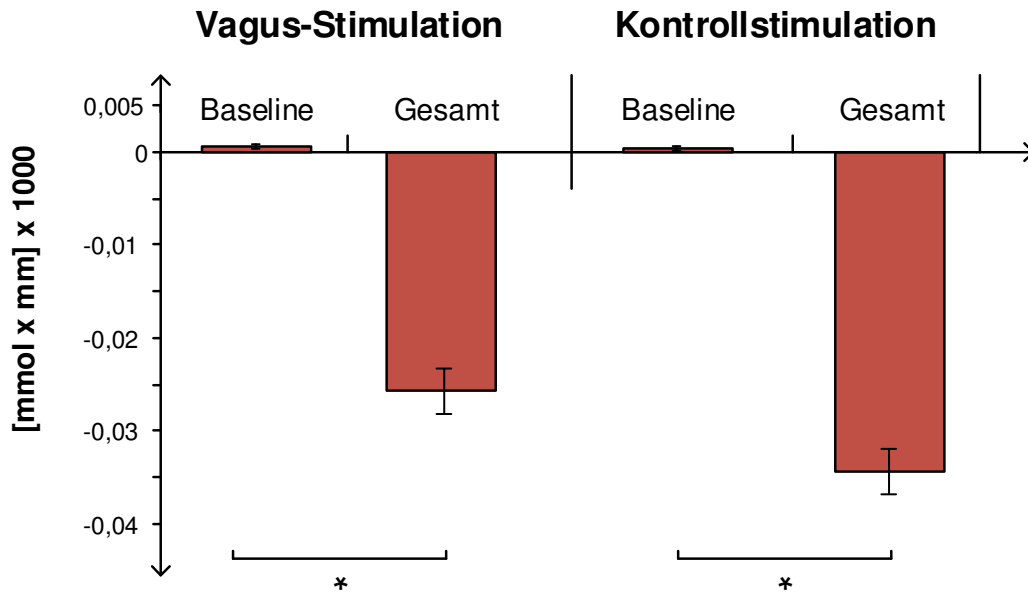


Abbildung 14: Aktivierung der einzelnen Zeitsegmente in der ROI unter „oxy“. Links Vagusnervstimulation, rechts Kontrollstimulation, jeweils mit dem Vergleich von „Baseline“ und „Gesamt“.

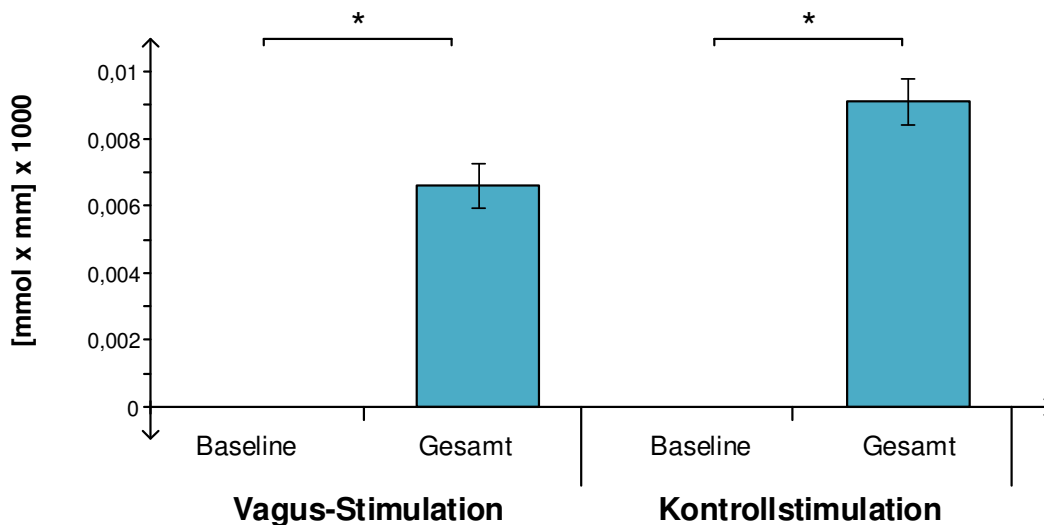


Abbildung 15: Aktivierung der einzelnen Zeitsegmente in der ROI unter „deoxy“ im Vergleich von „Baseline“ und „Gesamt“. Links Vagusnervstimulation, rechts Kontrollstimulation.

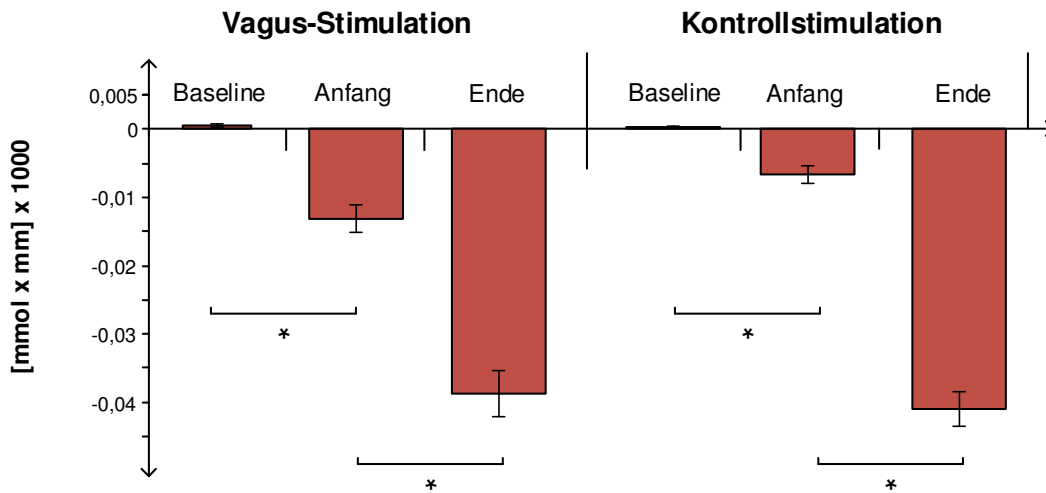


Abbildung 16: Aktivierung der einzelnen Zeitsegmente in der ROI unter „oxy“. Links Vagusnervstimulation, rechts Kontrollstimulation, jeweils mit dem Vergleich der drei Zeitsegmente „Baseline“, „Anfang“ und „Ende“.

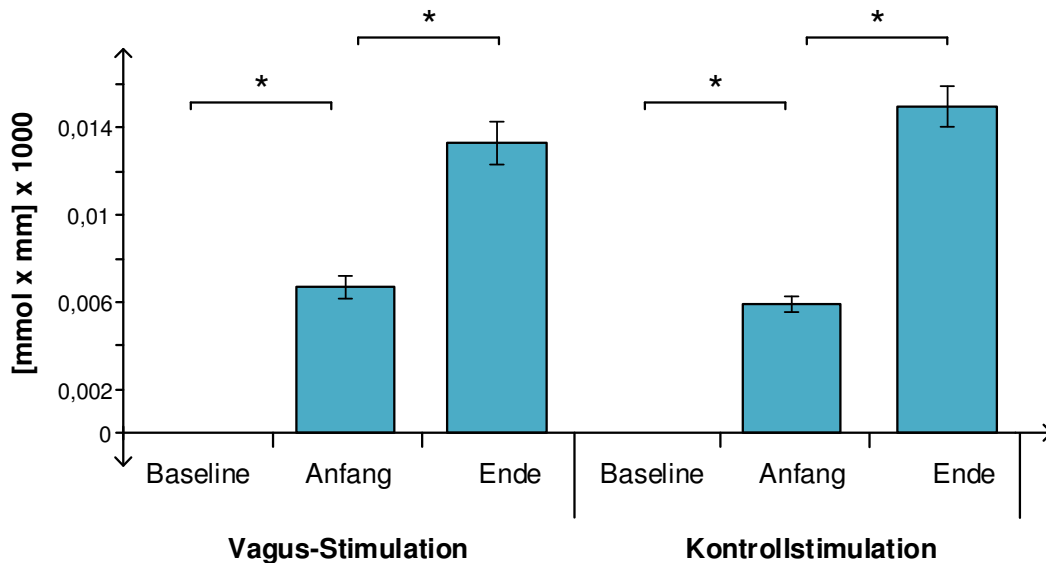


Abbildung 17: Aktivierung der einzelnen Zeitsegmente in der ROI unter „deoxy“ im Vergleich von „Baseline“, „Anfang“ und „Ende“. Links Vagusnervstimulation, rechts Kontrollstimulation.

Am ehesten scheint dieser signifikante Haupteffekt für den Innersubjektfaktor „Zeitsegment“ mit einer mittels NIRS gemessenen Veränderung der Hirnaktivierung über die Zeit und damit der zunehmenden Dauer einer Stimulation (sowohl tvNS als auch KS) begründet zu sein.

Hinsichtlich der signifikanten Interaktion des Zwischensubjektfaktors „Stimulationsfolge“ mit dem Innersubjektfaktor „Zeitsegment“ unter „oxy“ waren in post hoc t-Tests lediglich unter der Vagusnervstimulation Hinweise zu erkennen, dass es einen Unterschied machen könnte, ob die jeweilige Stimulation an erster oder zweiter Stelle durchgeführt wird (siehe Tabelle 3, Tabelle 4). Denn nur unter der tVNS waren, wie der Tabelle zu entnehmen ist, signifikante Werte für das Zeitsegment „Ende“ zu verzeichnen, wobei auch die Werte für „Anfang“ und „Baseline“ eher eine Tendenz zeigten als unter der Kontrollstimulation.

Zeitsegment	„Baseline“	„Anfang“	„Ende“
Stim.folge 1	0,0006 ± 0,002	0,02 ± 0,02	- 0,06 ± 0,04
Stim.folge 2	0,0004 ± 0,001	0,006 ± 0,02	- 0,02 ± 0,05
t[40]	0,43	1,92	- 2,4
P	0,59	0,06	0,02

Tabelle 3: Post-hoc-t- Test für unverbundene Stichproben für die Variable „oxy“ unter der tVNS.

Zeitsegment	„Baseline“	„Anfang“	„Ende“
Stim.folge 1	0,0005 ± 0,001	0,09 ± 0,02	- 0,05 ± 0,03
Stim.folge 2	0,0003 ± 0,0008	0,005 ± 0,02	- 0,03 ± 0,04
t[41]	0,41	0,67	- 1,3
P	0,69	0,51	0,21

Tabelle 4: Post-hoc-t- Test für unverbundene Stichproben für die Variable „oxy“ unter der KS.

3.2.3 Erweiterte ROIs des präfrontalen Kortex

In Anlehnung an die von Müller et al. (2014) beschriebene Aufteilung des gesamten Präfrontalkortex in drei weitere Regions of Interest, zeigte sich in

einer explorativen Analyse im Vergleich der „Baseline“ mit dem Gesamtzeitraum der Stimulation für alle drei ROIs unter „oxy“ ein signifikanter Haupteffekt für den Innersubjektfaktor „Zeitsegment“ (vPFC: $F[1,38] = 50,9$; $p < 0,001$; mPFC: $F[1,38] = 44,7$; $p < 0,001$; IPFC: $F[1,38] = 35,7$; $p < 0,001$).

In den Kanälen, den ventralen Teil des präfrontalen Kortex betreffend, konnten zudem signifikante Interaktionen für „Zeitsegment * Stimulationsfolge“ ($F_{1,38} = 5,1$; $p = 0,03$) gesehen werden.

Unter „deoxy“ ergab sich für den gesamten präfrontalen Kortex und damit entsprechend für alle drei ROIs lediglich ein signifikanter Effekt für den Innersubjektfaktor „Zeitsegment“ (vPFC: $F[1,39] = 9,48$; $p = 0,004$; mPFC: $F[1,40] = 14,63$; $p < 0,001$; IPFC: $F[1,39] = 15,1$; $p < 0,001$).

In post-hoc Analysen ließ sich ein signifikanter Abfall des oxygenierten und ein signifikanter Anstieg des deoxygenierten Hämoglobins im Vergleich des gesamten Stimulationszeitraums mit der Baseline verzeichnen. Da dies, wie auch für die Haupt-ROI gezeigt, gleichermaßen sowohl unter der Vagus -, als auch unter der Kontrollstimulation und darüber hinaus auch im Bereich aller drei ROIs und damit des gesamten Präfrontalkortex auftritt, kann es auch hier am ehesten als eine unspezifische Änderung der Hirnaktivität mit der Zeit unter einer Stimulation gedeutet werden.

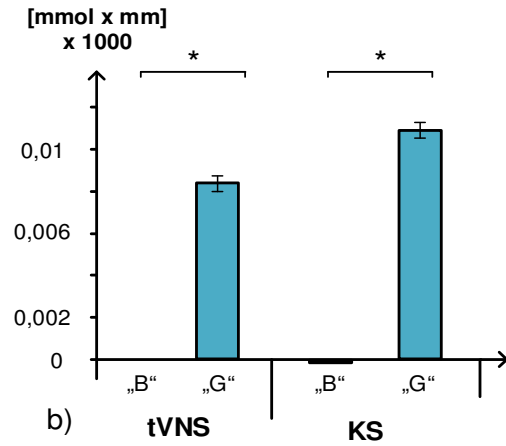
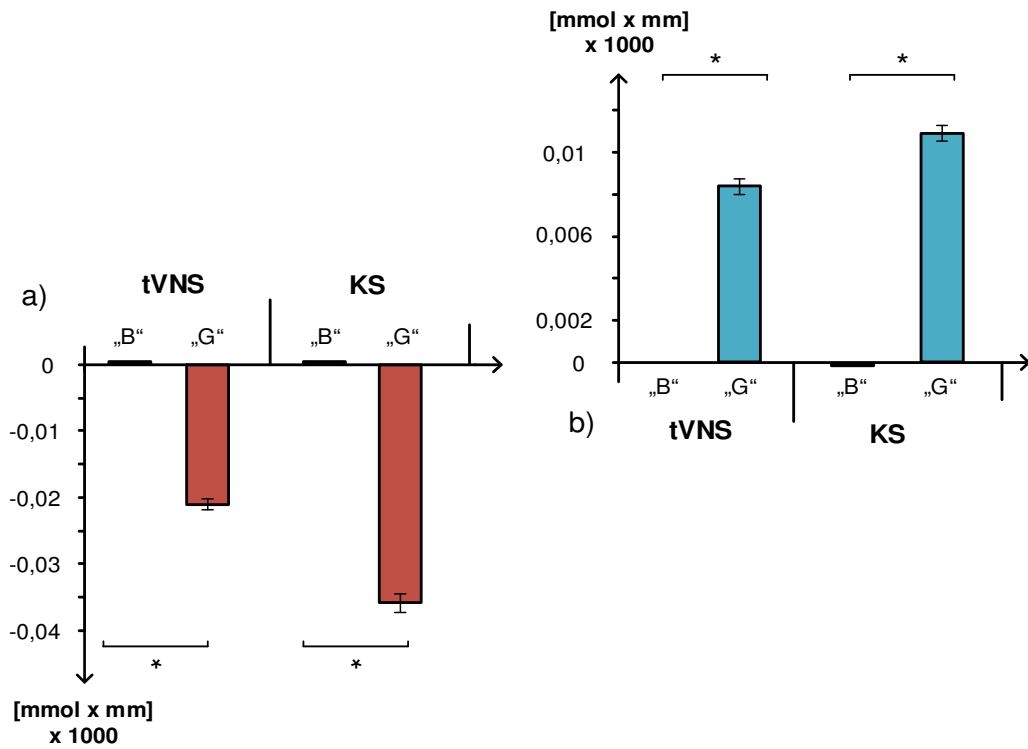


Abbildung 18: Ventraler Präfrontalkortex. a) Aktivierungsmuster unter „oxy“; b) Aktivierungsmuster unter „deoxy“, jeweils im Vergleich zwischen „B = Baseline“ und „G = Gesamt“.

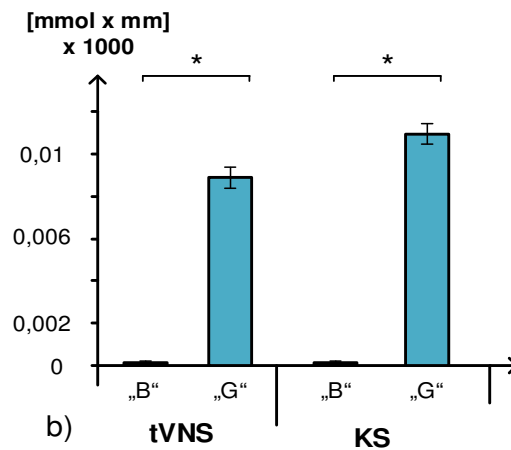
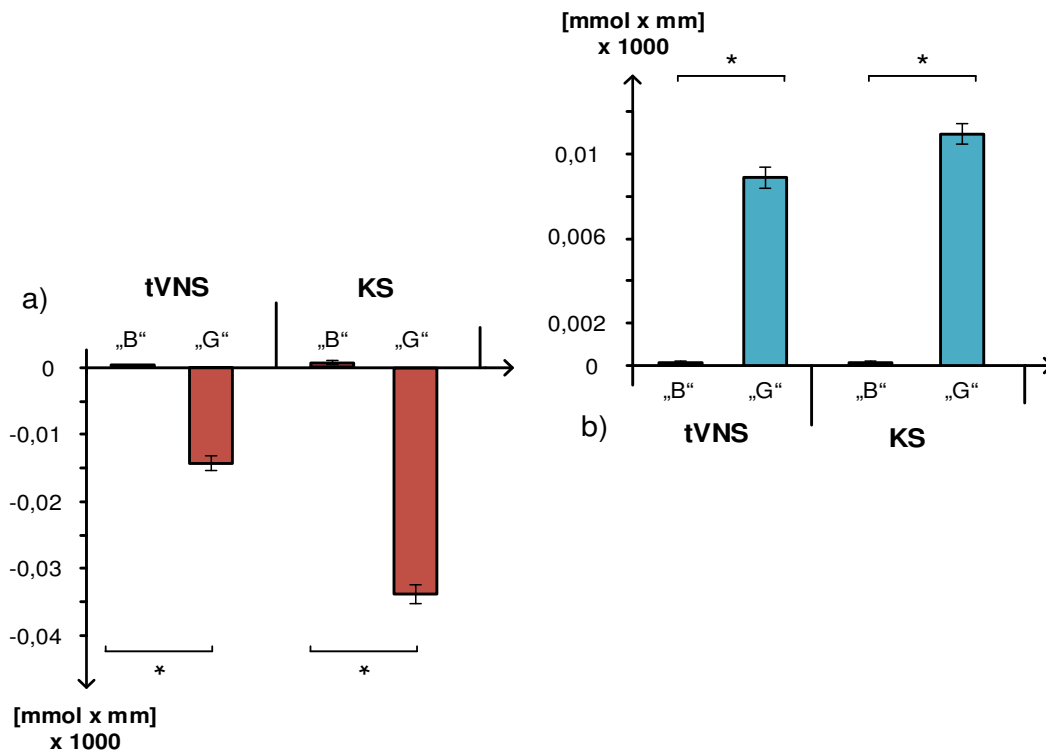


Abbildung 19: Medialer Präfrontalkortex. a) Aktivierungsmuster unter „oxy“; b) Aktivierungsmuster unter „deoxy“, jeweils im Vergleich zwischen „B = Baseline“ und „G = Gesamt“.

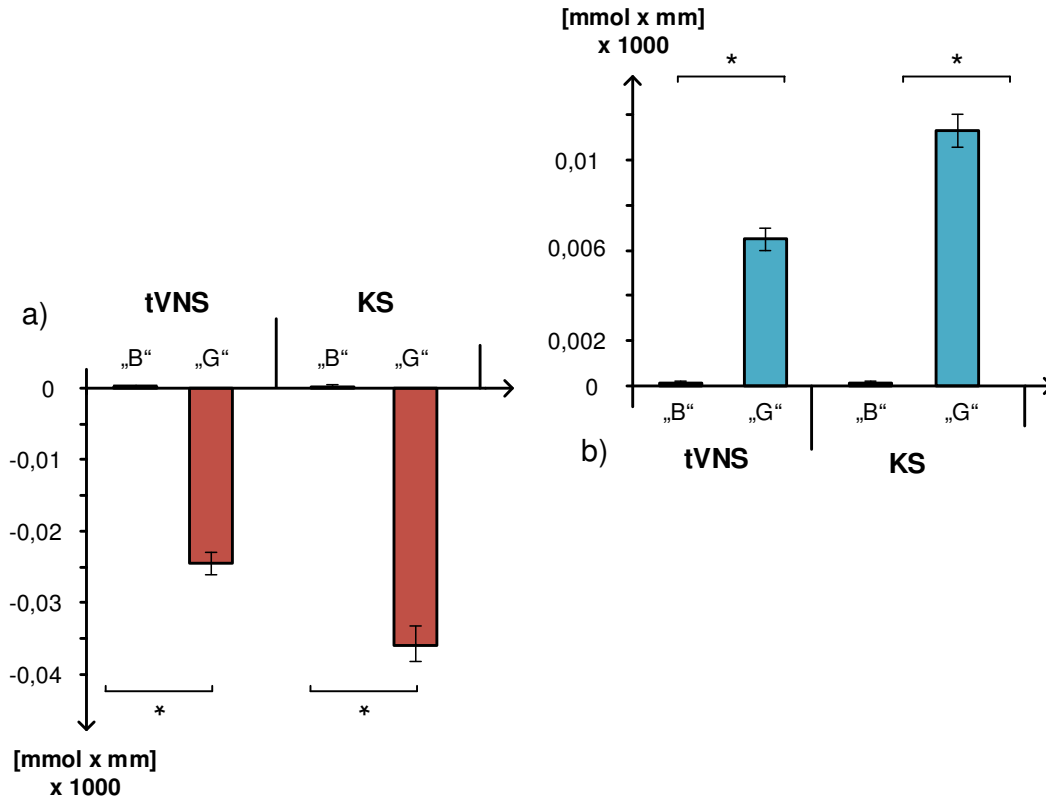


Abbildung 20: Lateraler Präfrontalkortex. a) Aktivierungsmuster unter „oxy“; b) Aktivierungsmuster unter „deoxy“, jeweils im Vergleich zwischen „B = Baseline“ und „G = Gesamt“.

Hinsichtlich der signifikanten Interaktion von „Zeitsegment * Stimulationsfolge“ zeigten sich in post-hoc t-Tests zu keinem der Zeiträume statistisch signifikante Einflüsse der Stimulationsabfolge und damit der Reihenfolge von tVNS und KS innerhalb eines Stimulationsblockes.

3.2.4 Einzelne Kanäle

In einer weiteren explorativen Analyse wurden abschließend Varianzanalysen über jeden einzelnen Kanal der gesamten NIRS-Haube mit denselben Inner- („Zeitsegment“ und „Stimulationsart“) und Zwischensubjektfaktoren („Stimulationsfolge“) wie für die ROIs gerechnet. Es wurde erneut ein Vergleich

zwischen dem gesamten Stimulationszeitraum und der Baseline angestellt. (Zeitsegmente: „Baseline“ und „Gesamt“). Dabei ergab sich unter „oxy“ für alle Kanäle eine signifikante Veränderung der Hirnaktivierungsmuster mit der Zeit (Innersubjektfaktor „Zeitsegment“ für alle Kanäle signifikant), wobei sich lediglich im Kanal 50 ein Unterschied zwischen der Vagusnerv- und der Kontrollstimulation (Stimulationsart: $F[1,40] = 17,21$, $p = 0,047$) zeigen ließ. Die Kanäle 29 ($F[1,40] = 3,98$, $p = 0,053$) und 39 ($F[1,40] = 3,86$, $p = 0,056$) zeigten diesbezüglich lediglich eine Tendenz.

Im Kanal 50 war zudem eine signifikante Interaktion Stimulationsart * Zeitsegment zu sehen. In post hoc t-Tests für verbundene Stichproben konnte dies jedoch nicht bestätigt werden.

Für „deoxy“ zeigte sich ein signifikanter Innersubjektfaktor „Zeitsegment“ für die Kanäle 1 - 9, 12 - 19, 21 - 32, Kanal 34, 36, 38, 39, 40 und 50. Für die übrigen Kanäle ergaben sich keine Signifikanzen. In Kanal 3 war zusätzlich zum „Zeitsegment“ auch noch der Innersubjektfaktor „Stimulationsart“ ($F[1,40] = 5,81$, $p = 0,02$) und die Interaktion Stimulationsart * Zeitsegment ($F[1,40] = 6,05$, $p = 0,02$) signifikant.

Die post hoc Analysen ergaben lediglich einen signifikanten Unterschied im Vergleich der Vagus- und Kontrollstimulation für das Zeitsegment „gesamt“ ($t[40] = -2,44$; $p = 0,02$), jedoch ohne Hinweis auf einen signifikanten Einfluss der Stimulationsfolge.

3.3 Befindlichkeitsskala

Bei der statistischen Auswertung der Befindlichkeitsskala (BF-S) fanden Varianzanalysen mit Messwiederholung und post hoc t-Tests für verbundene Stichproben Anwendung.

Die Stimulationsfolge stellt die Reihenfolge dar, in der die Testpersonen die Vagus- und die Kontrollstimulation erfuhren. Die Durchführung der BFS fand

immer vor und nach des jeweils ersten Stimulationsblockes statt, was bedeutet, dass die Testungen bei der Stimulationsfolge 1 vor und nach der tVNS und bei der Stimulationsfolge 2 vor und nach der KS erfolgten.

Es sollte folglich untersucht werden, ob in den Ergebnissen der BFS-Testwerte Unterschiede zu erkennen sind zwischen den Probanden, die die Testung vor und nach einer Stimulation im vagusversorgten Gebiet durchführten und denen, die zwischen der Testung im rein trigeminusversorgten Gebiet (Kontrolle) stimuliert wurden und zudem ob eine Stimulation einen Einfluss auf die aktuelle Befindlichkeit hat und wenn ja, ob es ein positiver oder negativer ist.

Da die Fragebögen von allen 42 Testteilnehmern klar ausgefüllt wurden und somit auf keinem Fragebogen mehr als zwei fehlende oder unklare Antworten zu finden waren, konnten alle ausgefüllten Fragebögen mit in die Berechnungen eingeschlossen werden.

Für eine Beurteilung des Einflusses einer Stimulation auf die Befindlichkeit der Testpersonen wurden aus den Testwerten der Probanden, die aus den Fragebögen hervorgingen und auf in 2.2.3 (Befindlichkeits-Skala) beschriebene Weise berechnet werden konnten, Mittelwerte für einen BFS- Score berechnet.

Für die Stimulationsreihenfolge 1 ergab sich für den Zeitpunkt „prä“ (= vor der Stimulation) ein Mittelwert von $12,8 \pm 7,72$. Für den Zeitpunkt „post“ (= nach der Stimulation) berechnete sich der Mittelwert $11,7 \pm 7,88$.

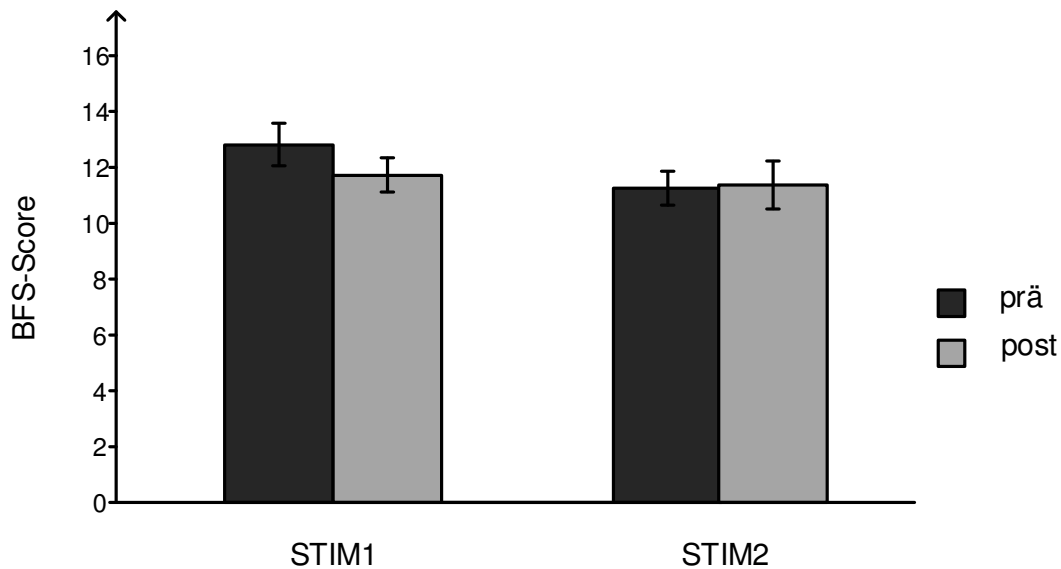


Abbildung 21: Befindlichkeitsskala-Scores links der Stimulationsfolge 1 (STIM1: erst VNS, dann KS) mit Werten vor der VNS (prä: schwarz) im Vergleich zu Werten nach der Stimulation (post: grau). Analog dazu in der Abbildung rechts die Scores der Testteilnehmer der Stimulationsfolge 2 (erst KS, dann VNS) mit prä- (schwarz) und post-Werten (grau) vor und nach der KS.

Bei der Durchführung der 2x2 ANOVA zur Beurteilung eines Gesamteffektes wurden die beiden Messwerte vor und nach der Testung ("prä / post") als BFS-Zeitpunkt als Innersubjektfaktoren und die "Stimulationsfolge" als Zwischensubjektfaktor gewählt.

Der Innersubjektfaktor stellte den messwiederholenden Faktor dar, weil die Werte, die vor der Stimulation („prä“) und die Werte, die nach der Stimulation („post“) erhoben wurden, hier in die Berechnung eingingen, um eine eventuelle Beeinflussung der Testwerte durch die Stimulation aufzeigen zu können.

Hierbei ergaben sich weder für die beiden Haupteffekte "BFS-Zeitpunkt", also dem Vergleich von „prä“ und „post“ ($F[1,40] = 0,28$, $p = 0,082$) und "Stimulationszeitpunkt" ($F[1,40] = 0,19$, $p = 0,667$) noch für den Interaktionseffekt (BFS-Zeitpunkt * Stimulationsfolge) signifikante Unterschiede, was also bedeutete, dass die Probanden durch die tVNS weder positiv noch

negativ in ihrer Befindlichkeit beeinflusst wurden. Mit einem $d = 0,14$ ist die Effektstärke nach Cohen als gering einzustufen.

Die für die Stimulationsreihenfolge 2 berechneten Mittelwerte waren für „prä“ ein Wert von $11,23 \pm 7,32$ und für den Zeitpunkt „post“ der Mittelwert $11,36 \pm 7,92$.

Auch hier ergab sich in post hoc-Analysen weiterhin kein dem Signifikanzniveau entsprechendes Ergebnis ($p = 0,898$). Mit $d = 0,017$ ist die Effektstärke nach Cohen deutlich geringer. Somit hatte auch eine Stimulation im Trigeminusgebiet (KS) keinen Einfluss auf die Befindlichkeit der Testteilnehmer, ebenso weder im positiven noch im negativen Sinne.

Allerdings lässt sich feststellen, dass sich die Effektstärken beider Stimulationsarten zwar nicht signifikant, aber dennoch deutlich unterscheiden. Ein signifikanter Unterschied hätte bedeutet, dass sich die Probanden durch Stimulation im Ramus auricularis-Gebiet deutlich besser gefühlt hätten als nach einer Stimulation in einem reinen Trigeminus-Gebiet. Mit diesem Ergebnis jedoch konnte man lediglich feststellen, dass die Stimulation auch unter intensiveren Bedingungen, wie denen nach Dietrich et al. (2008), zu keiner signifikanten Verschlechterung der Befindlichkeit und damit einer guten Verträglichkeit dieser Bedingungen führte.

Im nächsten Schritt wurde diese Berechnung analog dazu mit den identischen Parametern durchgeführt, wobei nur die BFS-Werte durch BFS_T- Werte ersetzt wurden. Diese BFS_T-Werte sind bevölkerungsrepräsentative Normwerte, die tabellarisch aus dem Manual für BFS entnommen werden können, indem der individuelle BFS-Score eines Probanden einem dem Test-Score entsprechenden T-Wert zugeordnet wird.

Auch diese Berechnung zeigte keine signifikanten Unterschiede, weder für den Interaktionseffekt $\text{BFS_T} * \text{Stimulationsfolge}$ ($F[1,40] = 0,35$ und $p = 0,85$) noch

für die beiden Haupteffekte "Stimulationsfolge" ($F[1,40] = 0,52$, $p = 0,48$) und "BFS-Zeitpunkt" ($F[1,40] = 0,06$, $p = 0,81$) (siehe Abbildung 22).

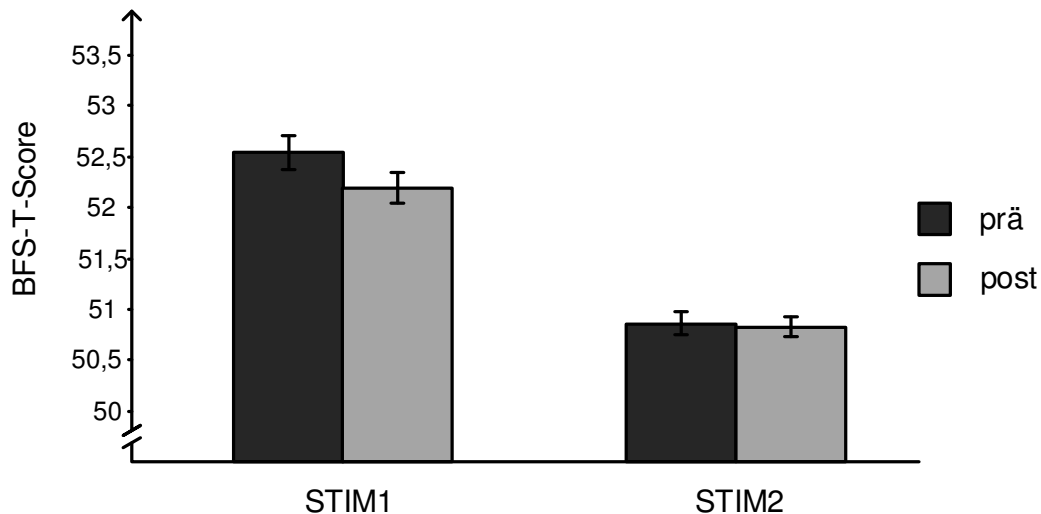


Abbildung 22: BFS-T-Scores für Stimulationsfolge 1 und 2 jeweils im Vergleich der Scores vor und nach der Stimulation im Bezug auf bevölkerungsrepräsentative Normwerte. Scores vor der Stimulation (prä) im schwarzen Balken, Scores nach der Stimulation (post) im grauen Balken.

Somit konnte gezeigt werden, dass die Befindlichkeit der Testpersonen im prä-post-Vergleich weder durch die Ramus auricularis-Stimulation noch durch die Kontrollstimulation, einer Stimulation im Trigeminusgebiet, beeinflusst wurde.

3.4 Trail Making Test – Part A

Wie bei der oben beschriebenen Befindlichkeitsskala wurde auch im Rahmen der kognitiven Testung mittels Trail making Test untersucht, ob sich ein Unterschied der Testwerte bei der Durchführung des TMT Part A vor und nach einer Stimulation sowie zwischen den beiden Stimulationsformen VNS und KS ergibt.

Auch hier wurde eine ANOVA mit Messwiederholung durchgeführt, bei der die Zeitpunkte der Durchführung („prä“ und „post“) als Innersubjektfaktoren und die "Stimulationsfolge" als Zwischensubjektfaktoren festgelegt wurden.

Dabei zeigte sich ein hochsignifikanter Unterschied zwischen den Zeitpunkten der Durchführung des TMT „prä“ und „post“ einer Stimulation ($F[1,40] = 44,31$, $p < 0,001$). Auch für den Interaktionseffekt "Zeitpunkt * Stimulationsfolge" waren signifikante Unterschiede zu verzeichnen ($F[1,40] = 5,92$, $p = 0,02$).

Die post hoc Analyse bestätigte den signifikanten Unterschied der Testwerte der Zeitpunkte „prä“ und „post“ ($t[40] = 9,43$, $p = 0,002$). Zum Zeitpunkt "post", also nach der Stimulation, ergab sich eine signifikant kürzere Durchführungszeit (Mittelwert M („prä“) = 24,50 Sekunden, M („post“) = 20,31 Sekunden) (siehe Abbildung 23).

Allerdings errechnete sich kein signifikanter Unterschied in der "Stimulationsfolge", also zwischen den Probanden, die die Testung die Vagusnervstimulation umrahmend durchführten zu denen, die die Testung vor und nach der Kontrollstimulation durchführten.

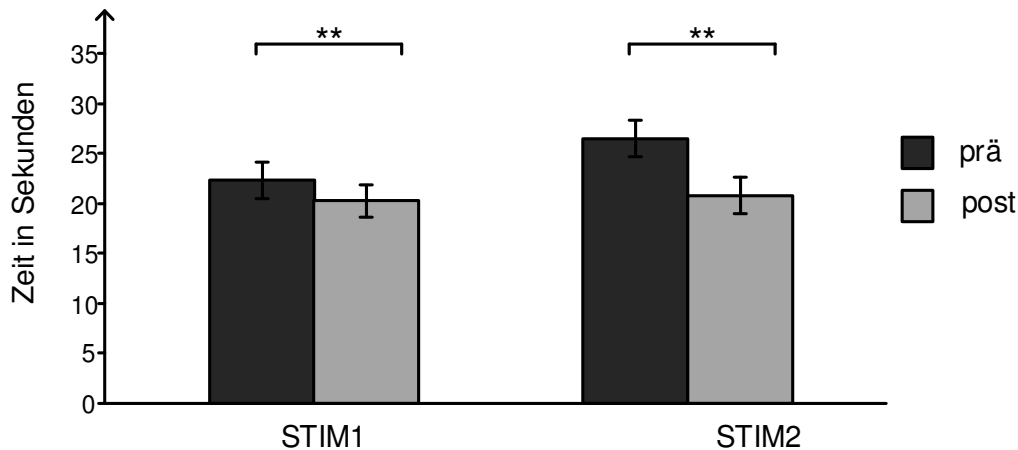


Abbildung 23: Trail-making-Test Part A. Vergleich der Durchführungsgeschwindigkeiten vor („prä“) und nach („post“) der Stimulation. In Stimulationsfolge 1 (STIM1) „prä“ (schwarz) und „post“ (grau) der tVNS; in Stimulationsfolge 2 (STIM2) „prä“ (schwarz) und „post“ (grau) der KS.

Daher konnte die Annahme einer Interaktion und Beeinflussung der Test-Durchführung durch eine bestimmte Stimulationsart (tVNS versus KS) nicht

bestätigt werden, da es keinen Unterschied machte, ob die Testperson im Bereich des N. vagus oder des N. trigeminus stimuliert wurde. Dieses Ergebnis lässt vermuten, dass es sich bei der oben erwähnten signifikanten Verbesserung zwischen der „prä“- und „post“-Testung um einen Lerneffekt handelte, weil hier der exakt selbe Test innerhalb relativ kurzer Zeit zweimal durchgeführt wurde. Diese plausible Erklärung spricht dafür, dass die Messergebnisse reliabel sind.

3.5 Trail Making Test – Part B

Wie auch bei der statistischen Auswertung des TMT Part A wurde hier ebenso ein Gruppenvergleich mittels einer 2x2 ANOVA durchgeführt und ebenfalls der Zeitpunkt („prä“ und „post“) als Innersubjektfaktor und die Stimulationsfolge als Zwischensubjektfaktoren in die Berechnung aufgenommen.

In Anlehnung an den Part A des TMT wurde auch hier untersucht, ob die Stimulationsart (VNS oder KS) und Stimulation an sich die Testwerte und damit die Bearbeitungszeit des Probanden beeinflussten.

Bei der Berechnung der Varianzanalyse mit Messwiederholung ergab der Haupteffekt „Zeitpunkt“ einen hochsignifikanten Unterschied ($F[1,40] = 24,99$; $p < 0,001$) zwischen den Testwerten „prä“ und „post“. Der Haupteffekt „Stimulationsfolge“ hingegen zeigte keinen Unterschied ($F[1,40] = 11,21$; $p = 0,30$) zwischen der Vagus- und der Kontrollstimulation.

Darüber hinaus waren keine weiteren signifikanten Effekte oder Interaktionen mehr zu berechnen.

Im Rahmen der post hoc Analyse konnte der signifikante Unterschied des Faktors „Zeitpunkt“ bestätigt ($t[41] = 5,08$; $p < 0,001$) und damit eine signifikante Verbesserung der Testergebnisse in der Test-Durchführung nach einer

Stimulation (= „post“) festgestellt werden (M („prä“) = 52,79 s und M („post“) = 42,36 s) (siehe Abbildung 24).

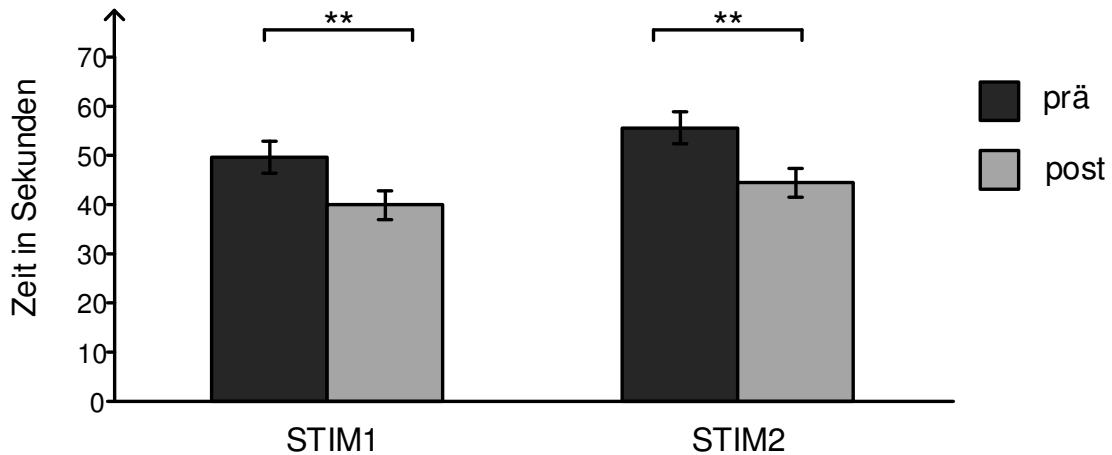


Abbildung 24: Trail-making-Test Part B. Vergleich der Test-Durchführungsgeschwindigkeiten vor („prä“) und nach („post“) der Stimulation. In Stimulationsfolge 1 (STIM1) „prä“ (schwarz) und „post“ (grau) der VNS; in Stimulationsfolge2 (STIM2) „prä“ (schwarz) und „post“ (grau) der KS.

Auch hier ist ein Lerneffekt naheliegend, der eine solche zeitliche Verbesserung bei der zweiten Durchführung des TMT Part B bewirken kann und ebenso wie bei Part A unabhängig von der Stimulationsart und somit bei VNS und KS in gleichem Maße auftritt.

4 Diskussion

Die Methode der invasiven Vagusnervstimulation ist ein klinisch etabliertes Verfahren zur Behandlung der therapieresistenten Epilepsie und therapieresistenten Depression. Da dieses Verfahren durch seinen invasiven Charakter einige Nachteile mit sich bringt (unter anderem die operationsbedingten Risiken oder auch der hohe Kostenfaktor) ist die Bestrebung groß, ein alternatives Verfahren weiter zu entwickeln, das auf einem nicht-invasiven Wege die Stimulation des Nervus vagus ermöglicht. Der von Ventureyra et al. (2000) vorgeschlagene alternative nicht-invasive Weg

über eine aurikuläre transkutane Stimulation des Ramus auricularis nervi vagi (tVNS) war und ist derzeit Gegenstand diverser Arbeiten.

Fallgatter et al. (2003) gelang es nach einer Stimulation des Ramus auricularis Fernfeldpotentiale an der Schädelkalotte abzuleiten, die als neurogen evozierte Fernfeldpotentiale einer postsynaptischen Hirnstammaktivität vagus-assoziiierter Kerne angesehen wurden. Diese Potentiale lassen sich jedoch nicht bei einer Stimulation außerhalb des vom Ramus auricularis versorgten Gebietes evozieren.

In weiteren Studien konnte mittels funktioneller Bildgebung (fMRI) darüber hinaus gezeigt werden, dass es durch die tVNS möglich ist, ein Hirnaktivierungsmuster zu generieren, das der zerebralen regionalen Blutflussänderung bei invasiver Stimulation des Nervus vagus ähnelte: Ein Aktivitätsanstieg im Stammhirn inklusive des Locus coeruleus links, im Thalamus links mehr als rechts, im linken präfrontalen Kortex, im Gyrus postcentralis beidseits sowie im linken Gyrus cinguli und der linken Insel. Eine Minderung der Aktivität hingegen zeigte sich im linken Nucleus accumbens und in der linken Kleinhirnhemisphäre (Dietrich, Smith et al. 2008) (Kraus, Hosl et al. 2007).

Hinsichtlich der Testung klinischer Einsatzfähigkeit des Verfahrens wurde die tVNS nicht nur im Rahmen der Epilepsie und Depression sondern auch in weiterreichenden Fragestellungen wie zum Beispiel des Einflusses der Stimulation auf die Kognition getestet. Weiterhin wurde das Verfahren der tVNS auch im Rahmen der Suche nach einer Frühdiagnosemöglichkeit neurodegenerativer Erkrankungen und hierbei vor allem der Alzheimer Demenz vorgeschlagen, weil hierdurch verlängerte Latenzen bei älteren Menschen im Vergleich zu jungen (Fallgatter, Ehlis et al. 2005) und bei Alzheimer-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen (Polak, Ehlis et al. 2007) gesehen werden konnten.

Basierend auf dieser Kenntnis war das Ziel der vorliegenden Arbeit die weitere Charakterisierung des Ramus auricularis und damit eines nicht-invasiven transkutanen Zugangsweges zum Nervus vagus sowie die Überprüfung der von Dietrich et al. (2008) gesehenen präfrontalen kortikalen Aktivitätszunahme durch eine tVNS unter Einsatz der Nahinfrarotspektroskopie. Die hier zu untersuchende Hypothese war, dass sich die Stimulation im Versorgungsgebiet des Ramus auricularis am Tragus (aurikuläre Vagusnervstimulation; tVNS), das zum Teil Anschluss an Vagus-assoziierte Kerne auf Hirnstammebene findet (Nomura and Mizuno 1984) signifikant von einer Stimulation am Ohrläppchen (Kontrollstimulation; KS) unterscheidet, welches ausschließlich vom Nervus trigeminus innerviert wird. Hierbei wurde mittels NIRS einzig der Einfluss einer Stimulation auf Veränderungen von Hirnaktivierungsmuster untersucht und die NIRS-Messung daher auch nur während der tVNS und KS, jedoch nicht während der Durchführung neuropsychologischer Testungen durchgeführt.

Mit dem weiteren Ziel den Einfluss der tVNS auf neuropsychologische Parameter wie Befindlichkeit und Kognition weiter zu charakterisieren, kamen als neuropsychologische Testverfahren die Befindlichkeitsskala und der Trail Making Test zum Einsatz.

Hierfür wurden die 42 Studienteilnehmer in zwei Gruppen unterteilt, von denen die eine Gruppe zuerst im Bereich des Ramus auricularis (tVNS) und anschließend im Versorgungsgebiet des Nervus trigeminus (KS) stimuliert wurde und jeweils vor und nach der tVNS die neuropsychologischen Tests durchführte. Die Probanden der anderen Gruppe erfuhren die Stimulationen in umgekehrter Reihenfolge, wobei die neuropsychologische Testung erneut die erste Stimulation und daher jetzt die KS umrahmte.

4.1 Einflüsse der tVNS auf den regionalen zerebralen Blutfluss

Zur Untersuchung auf Veränderungen im Aktivierungsmuster des präfrontalen Kortex durch eine Stimulation im Gebiet des Ramus auricularis nervi vagi

wurden die Studienteilnehmer neben dem am Ende des äußeren Gehörgangs und damit im Innervationsgebietes des N. vagus liegenden linken Tragus auch am linken Ohrläppchen stimuliert, welches in einem einzig vom Nervus trigeminus innervierten Gebiet liegt und somit als Kontrollstimulation diente.

Kortikale Veränderungen der Aktivität im Sinne von Aktivierungen oder Deaktivierungen wurden in der vorliegenden Arbeit unter Einsatz der Nahinfrarotspektroskopie detektiert. Anhand einer Messung des regionalen Abfalls oder Anstiegs der Anteile an oxygeniertem oder deoxygeniertem Hämoglobin kann auf die vaskuläre Antwort und somit auf eine neuronale Aktivierung oder Deaktivierung an dieser Stelle geschlossen werden.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Stimulationsparameter in Anlehnung an die Arbeit von Dietrich et al. (2008) gewählt, die im fMRT nach der Ramus auricularis-Stimulation unter anderem ein frontales Aktivierungsmuster gefunden hatten. Auch die Bedingung, dass einzig der Einfluss der Stimulation auf Aktivierungsmuster, ohne parallelen Einsatz weiterer funktioneller Untersuchungen untersucht wurde, war analog zur Arbeit von Dietrich et al. (2008) erfolgt.

Anatomisch entsprach der Bereich, in dem dieses frontale Aktivierungsmuster gefunden wurde, einem Bereich im linken präfrontalen Kortex, weshalb in der vorliegenden Arbeit eine dieser Region entsprechende Haupt-Region of interest (ROI) gewählt wurde.

Im Bereich dieser Haupt-ROI ergab sich im Rahmen der vorliegenden Arbeit unter der allgemeinen aurikulären (sowohl Vagus als auch Trigeminus) Stimulation eine Veränderung der Hirndurchblutung und damit einer Veränderung der Hirnaktivierung, was die Plausibilität der vorliegenden Messungen bestätigt.

In der näheren Differenzierung zeigte sich jedoch mit zunehmender Dauer einer Stimulation sowohl unter der Stimulation des Ramus auricularis nervi vagi als

auch unter der Kontrollstimulation des reinen Nervus trigeminus eine signifikante Änderung der Hirnaktivierung im Sinne einer Minderung der Aktivität mit einem Abfall der oxygenierten und einem Anstieg der deoxygenierten Hämoglobin-Anteile. Dieses Ergebnis steht nicht in Einklang zu dem bei Dietrich et al. (2008) und Kraus et al. (2007) gesehenen Anstieg der Aktivierung im präfrontalen Kortex unter der tVNS und könnte somit eine unspezifische Reaktion auf eine Stimulation im Allgemeinen sein.

Zudem war unter beiden Stimulationsarten ein deutlicher zeitlicher Aspekt innerhalb einer Stimulationseinheit und auch innerhalb eines ganzen Stimulationszeitraums zu beobachten. Es waren nicht nur signifikante Unterschiede zwischen der Baseline und dem Stimulationszeitraum insgesamt („Gesamt“) zu verzeichnen, sondern in einer detaillierteren Betrachtung auch mit zunehmender Zeit innerhalb einer Stimulation und damit im Vergleich zwischen „Anfang“ und „Ende“ ein signifikanter Abfall des oxygenierten und Anstieg des deoxygenierten Hämoglobins und damit einer Minderung der Aktivität mit zunehmender Dauer einer Stimulation festzustellen. Da auch dieser Effekt gleichermaßen unter der tVNS und unter der KS auftrat, ist er am ehesten mit einer Veränderung der Hirnaktivierung über die Zeit unter einer Stimulation im Allgemeinen zu erklären.

Dabei gibt es lediglich unter der Vagusnervstimulation einen Trend, dass die Stimulationsfolge und damit die Abfolge der Stimulationen (tVNS / KS) einen Unterschied machen könnte, wobei lediglich im Zeitsegment „Ende“ signifikante Werte errechnet werden konnten.

Folglich konnte im direkten Vergleich von tVNS und KS hinsichtlich der signifikanten Minderung der Hirnaktivierung lediglich ein leichter Trend hin zu einem Unterschied der beiden Stimulationsarten beobachtet werden.

Für dieses Ergebnis können verschiedene plausible Erklärungen ins Feld geführt werden:

4.1.1 Innervationsgebiete

Zum einen kann hier auf neuroanatomischer Ebene argumentiert werden, dass es einen Zusammenhang beider Stimulationsorte im Sinne einer Beeinflussung durch den Nervus trigeminus gibt: Zwar liegt das der Kontrollstimulation dienende Ohrläppchen im reinen Innervationsgebiet des N. trigeminus, bei dem bei der tVNS stimulierten Tragusgebiet hingegen kann nicht von einer reinen Innervation durch den N. vagus ausgegangen werden, da es auf Hirnstammebene Verschaltungen gibt, an denen auch der N. trigeminus auf den weiteren Verlauf Einfluss nehmen kann. Denn der Ramus auricularis nervi vagi, dessen Perikarya im Ganglion jugulare (superior) liegen (Tekdemir, Aslan et al. 1998), führt afferente Fasern zu einem Kerngebiet des Nervus vagus, dem Nucleus tractus solitarii, aber auch zu folgenden Kerngebieten des Nervus trigeminus: Nucleus principalis nervi trigemini und Nucleus spinalis nervi trigemini (Nomura and Mizuno 1982).

Damit wäre ein Erklärungsansatz, dass der Einfluss der tVNS auch auf den Nervus trigeminus bzw. dessen Kerngebiete so groß war, dass es zu keinem Unterschied zwischen den beiden Stimulationsarten (tVNS und KS) kam.

Hinsichtlich einer aurikulären Stimulation des Nervus vagus wäre es daher in zukünftigen Studien sinnvoll, im Rahmen einer Stimulation des Ramus auricularis nervi vagi gleichzeitig zur Messung der Aktivitätsänderungen auch eine Messung der Potentiale durchzuführen.

Auf dem Hintergrund anatomischer Grundlagen differieren zudem die nervalen Innervationsgebiete am Ohr zwischen verschiedenen Menschen, was Peuker und Filler et al. (2002) in ihrer Arbeit mit einer detailreichen anatomischen Zuordnung des Ohres zu verschiedenen Innervationsgebieten beschreiben: Das Cavum conchae, das unterhalb der Crus helices beginnt und den Übergang zum äußeren Gehörgang bildet, wird in 45 % der Menschen vom Ramus auricularis innerviert. Bei den übrigen 55 % wird für dieses Gebiet eine Doppelinnervation beschrieben, an der sowohl der Ramus auricularis als auch

der Nervus auricularis magnus beteiligt ist. Die Crus helcis wird bei 80 % durch den Nervus auriculotemporalis, einem Ast des Nervus mandibularis des Nervus trigeminus und bei 20 % durch den Ramus auricularis innerviert. Der Tragus selbst wird in 45 % der Fälle vom N. auricularis magnus, in 9 % vom N. auriculotemporalis und bei den übrigen 46 % von beiden innerviert (Peucker and Filler 2002).

Auch die Vorder- und Hinterwand des äußeren Gehörganges scheinen sich in ihren Innervationsgebieten grundlegend zu unterscheiden, da sich bei der Stimulation der Hinterwand im Gegensatz zur Vorderwandstimulation nur unspezifische BOLD-Signale im Ncl. tractus solitarii zeigten (Kraus, Kiess et al. 2013).

Diese engen anatomischen Nachbarschaften und die große interindividuelle Variabilität der Innervationsgebiete lässt folglich eine zusätzliche Ableitung der Potentiale als sinnvoll erscheinen, um anhand eines Vergleiches mit den von Fallgatter et al. bei der tVNS gesehenen Potentialen (Fallgatter, Neuhauser et al. 2003) zu erkennen, ob es sich bei der Stimulation tatsächlich um Potentiale des Ramus auricularis handelt.

Dadurch könnte direkt bei der Stimulation festgestellt werden, ob die gewünschte Stimulation des N. vagus vorliegt oder ob die Potentiale vom Muster der Vagus-Potentiale abweichen und somit mit großer Wahrscheinlichkeit durch die Stimulation eines anderen Nervs zustande kommen und damit nicht in die Auswertung mit aufgenommen werden sollten.

Die Erkenntnis, dass der Ramus auricularis nervi vagi neben den Afferenzen zu Trigeminuskernen auch Afferenzen zum Nucleus tractus solitarii führt, gewannen Nomura und Mizuno (1982) durch Untersuchungen an Katzen. Folglich wäre es möglich, dass sich der Ramus auricularis in seinem weiteren Verlauf beim Menschen von dem bei Katzen unterscheidet und somit beim Menschen keine oder auch geringere Afferenzen zum Nucleus tractus solitarii führt. Fragnos et al. (2015) konnten in Ihrer Arbeit jedoch ein durch eine aurikuläre Vagusnervstimulation induziertes, mittels fMRI detektierbares

Hirnaktivierungsmuster sehen, das dem einer konventionellen Vagusnervstimulation entsprach, inklusive einer Aktivierung des Nucleus tractus solitarii.

Eine Bestätigung der Ergebnisse dieser Arbeiten durch eine unabhängige Methode (NIRS) ist mit den Erkenntnissen der vorliegenden Arbeit allerdings leider nicht möglich und bleibt somit künftigen Studien vorbehalten.

4.1.2 Stimulationsbedingungen

Zum anderen kann hinsichtlich der Stimulationsparameter diskutiert werden, ob es sich bei der elektrischen transkutanen Stimulation mit einer Stimulationsfrequenz von 25 Hz, einer Stimulationsdauer von 0,25 ms und einer Intensität von 8 mA (bei 31 Testteilnehmern) beziehungsweise mit 6 mA (bei 10 Testteilnehmern), die in Anlehnung an die Arbeit von Dietrich et al. (2008) so gewählt wurden, um zu intensive Stimulationsbedingungen handelte.

Dass die invasive Vagusnervstimulation bei depressiven Patienten frequenz- oder dosisabhängige Effekte hinsichtlich des regionalen zerebralen Blutflusses hat, konnten Lomarev et al. (2002) in ihrer Arbeit zeigen. Damit ist naheliegend, dass auch die Effekte der tVNS von der Einstellung der Stimulationsparameter abhängig sind.

Da elf Untersuchungsteilnehmer der vorliegenden Arbeit eine Stimulation mit 6 mA präferierten, weil sie eine Stimulation mit 8 mA als weniger angenehm empfanden, ist davon auszugehen, dass es sich um eher intensive Stimulationsbedingungen handelt, wobei hier vor allem die Frequenz, die Impulsbreite und die Dauer der Stimulation für die unangenehme Komponente der Stimulation verantwortlich zu sein scheinen. Denn Polak et al. beschrieben für die tVNS eine optimale Stimulationsintensität von 8 mA bei einer Impulsdauer von 0,1 ms, was die Testpersonen nicht als unangenehm empfanden (Polak, Markulin et al. 2009).

In Anlehnung an Dietrich et al. wurden die Stimulationsbedingungen der vorliegenden Arbeit jedoch genau wie dort gewählt, wobei Dietrich et al. in ihrer Arbeit keine Tests hinsichtlich der Verträglichkeit durchgeführt haben (Dietrich, Smith et al. 2008). Kraus et al. hingegen konnten für ihre weniger intensiven Stimulationsbedingungen anhand der Durchführung der Befindlichkeitsskala eine Verbesserung der Befindlichkeit und damit eine gute Verträglichkeit ihrer Stimulation zeigen (Kraus, Hosl et al. 2007).

In weiterführenden Studien wäre es daher durchaus sinnvoll, die Stimulationsbedingungen bei einer tVNS weiter hinsichtlich der oben genannten Komponenten zu prüfen, mit dem Ziel optimale und insbesondere standardisierte Bedingungen zu definieren.

Zudem könnte in zukünftigen Arbeiten neben der Untersuchung des präfrontalen Kortex auch die temporale Hirnregion in Anlehnung an die Arbeit von Kraus et al. (2007) untersucht werden. In der NIRS könnte somit das temporale Probeset verwendet werden, um in diesen Hirnregionen die Veränderungen des regionalen cerebralen Blutflusses zu detektieren.

4.1.3 Detektionsart

Auch hinsichtlich der Nahinfrarotspektroskopie, die in der vorliegenden Arbeit als bildgebendes Verfahren gewählt wurde bleibt zu diskutieren, ob es sich dabei im Zusammenhang der vorliegenden Untersuchungen um ein geeignetes Verfahren handelt, um das Aktivierungsmuster der hier vorliegenden Ramus auricularis-Stimulation zu beurteilen.

Eine Limitation der NIRS ist die relativ geringe Eindringtiefe des nahinfraroten Lichtes in Gehirn und Gewebe, welche mit circa $1/3$ des Abstandes zwischen Emitter und Detektor (Murkin and Arango 2009) nur ungefähr zwei Zentimeter beträgt und damit die Aussagekraft der NIRS lediglich auf äußere kortikale Strukturen beschränkt (Ferrari, Mottola et al. 2004). Es scheint daher plausibel, dass die von Dietrich et al. (2008) gesehenen Aktivitätsänderungen in einer

Tiefe lagen, die der NIRS nicht zugänglich sind und folglich in der vorliegenden Arbeit nicht detektiert werden konnten.

Im Vergleich zu dem bei Dietrich et al. (2008) angewandten bildgebenden Verfahren der fMRI, das sich auf die magnetischen Eigenschaften des Hämoglobins stützt, besitzt die NIRS darüber hinaus eine deutlich geringere räumliche Auflösung (Lenkov, Volnova et al. 2013).

4.1.4 Gruppengröße

Schließlich bleibt die Anzahl der Untersuchungsteilnehmer als weiteres Kriterium kritisch zu betrachten, welche in der vorliegenden Arbeit mit 42 Teilnehmern möglicherweise zu gering gewählt wurde. Durch eine Ausweitung der Gruppengröße könnte in zukünftigen Studien die Effektstärke vergrößert und damit eindeutigere Ergebnisse erzielt werden.

4.2 Einflüsse der tVNS auf neuropsychologische Testungen

Die neuropsychologischen Testungen wurden von den Untersuchungsteilnehmern jeweils vor und nach einer Stimulation (20 Probanden vor und nach tVNS, 22 Probanden vor und nach KS) durchgeführt, um so eine Veränderung der Befindlichkeit und der Kognition durch die Stimulation zu detektieren.

4.2.1 Befindlichkeit und Verträglichkeit

Hinsichtlich der Befindlichkeit zeigte sich in den Testergebnissen der Befindlichkeitsskala weder eine signifikante Verbesserung noch Verschlechterung des Befindens durch eine Stimulation. Da dies für die tVNS ebenso wie für die KS galt, wurde zur Differenzierung der beiden Stimulationsparameter die Testung der Effektstärke nach Cohen durchgeführt, wobei sich ein stärkerer Abfall der Testwerte und somit ein stärkerer Effekt durch die Stimulation des Ramus auricularis zeigte. Ein Sinken der Testwerte

nach der tVNS deutet auf eine Verbesserung in der Befindlichkeit hin. Da es sich hierbei jedoch um nicht-signifikante Werte handelt, kann lediglich von einer Tendenz gesprochen werden. Nur ein signifikanter Unterschied hätte die Hypothese, dass es durch die Stimulation des Ramus auricularis im Gegensatz zur Kontrollstimulation zu einer verbesserten Befindlichkeit kommt, bestätigt.

Allerdings zeigt dieses Ergebnis auch, dass es durch eine tVNS unter den intensiveren Stimulationsbedingungen wie denen nach Dietrich et al. (2008) zu keiner signifikanten Verschlechterung und damit keinen nachteiligen Effekten auf die Befindlichkeit kommt. Diese Ergebnisse bestätigen somit die Alternativhypothese, dass die Verträglichkeit auch unter den von Dietrich et al. gewählten intensiveren Stimulationsbedingungen gegeben ist, was in der Arbeit von Dietrich et al. noch nicht gezeigt wurde (Dietrich, Smith et al. 2008).

4.2.2 Kognition und Aufmerksamkeit

Der Trail Making Test als ein Testverfahren zur Untersuchung der kognitiven Integrität und der exekutiven Funktionen wie insbesondere der Aufmerksamkeit wurde in seinen beiden Varianten (Teil A und B) jeweils nach einer Stimulation signifikant schneller durchgeführt als davor, wobei es allerdings keinen Unterschied machte, ob es sich dabei um die Vagusnervstimulation oder die Kontrollstimulation handelte. Die Hypothese, dass es nur durch die tVNS, nicht jedoch durch die KS zu einer Verbesserung der Kognition kommt, konnte damit nicht bestätigt werden.

Die signifikante Verbesserung des Testergebnisses nach einer Stimulation muss im Zusammenhang der vorliegenden Arbeit als Lerneffekt gewertet werden. Denn die beiden Test-Teile A und B, die vor der Stimulation durchgeführt wurden, wurden nach der Stimulation in unveränderter Weise wiederholt. Dadurch ist die Wahrscheinlichkeit sehr groß, dass die Untersuchungsteilnehmer den Test bei der wiederholten Durchführung, also nach der Stimulation, schnell wieder erkannten, sich an das Verteilungsmuster

der Buchstaben / Zahlen-Abfolge erinnerten und damit ein signifikant besseres Testergebnis erzielen konnten als bei der ersten Durchführung.

Um beim Einsatz des TMT als Testverfahren zur Verlaufskontrolle und damit zweimaliger Durchführung einen Lerneffekt zu vermeiden, sollte daher in zukünftigen Studien der Test für die zweite Durchführung verändert werden. Beispielsweise könnte das Testblatt gespiegelt werden, wodurch die Abfolge der Zahlen und Buchstaben verändert wäre, sich jedoch nichts an dem Schwierigkeitsgrad des originalen TMT ändern würde und man somit ein objektiviertes Testverfahren zur Verlaufskontrolle und einem „prä“ / „post“-Vergleich schaffen könnte.

Eine weitere Ansatzmöglichkeit wäre zukünftig eine Änderung des Designs im Sinne einer Untersuchung der direkten Wirkung der tVNS auf die Kognition. Dabei könnte die Durchführung des TMT während der Vagus- und auch der Kontrollstimulation erfolgen und gegebenenfalls zusätzlich die direkte Veränderung des Aktivierungsmusters mittels fNIRS gemessen werden. Dies wäre ein Design in Anlehnung an die Arbeiten von Müller et al. (2014) und Hagen et al. (2014), bei denen die neuronalen Grundlagen und Aktivierungsmuster während der Durchführung des TMT mittels fNIRS ermittelt wurden. Hierbei zeigten sich unter anderem Aktivierungen im präfrontalen Kortex, die in künftigen Studien mit den Aktivierungsmustern unter einer zusätzlichen tVNS verglichen werden könnten, um so den Einfluss der tVNS in diesem Setting zu untersuchen.

In der vorliegenden Arbeit war es unter einer Stimulation (tVNS und KS) zu einer Abnahme der Aktivierung im Bereich des präfrontalen Kortex gekommen, was prinzipiell bedeuten würde, dass eine Stimulation unter den vorliegenden Bedingungen bei simultaner Ausführung einer kognitiven Testung negative Effekte in Bezug auf die Leistung haben könnte, was jedoch zu testen bleibt.

4.3 Klinische Bedeutung der tVNS

Mit dem Ziel, die transkutane aurikuläre Vagusnervstimulation im klinischen Alltag zu etablieren, sei es als Alternative zur iVNS hinsichtlich neuropsychiatrischer Erkrankungen wie zum Beispiel Epilepsie und Depression oder als Frühdiagnosemöglichkeit neurodegenerativer Erkrankungen wie zum Beispiel der Alzheimer-Demenz, müssen auch zukünftig noch Studien mit erweiterter Methodik folgen.

Eine große Zahl an Studien belegt, dass Kerngebiete des N. vagus in frühen Phasen neurodegenerativer Erkrankungen betroffen sind (Parvizi, Van Hoesen et al. 2001), wobei hier vor allem der Ncl. tractus solitarii eine große Rolle spielt, der zu den in frühen Phasen der Alzheimer-Demenz am meisten von immunhistochemisch nachweisbaren Veränderungen betroffenen Strukturen zählt (Murer, Boissiere et al. 1999) (Daulatzai 2012). Da auch der Ramus auricularis einen großen Teil seiner Afferenzen zum Ncl. tractus solitarii führt (Nomura and Mizuno 1984) und Polak et al. (2007) verzögerte Latenzen bei Alzheimer-Patienten nach tVNS sehen konnten, stehen in zukünftigen Studien weitere klinische Untersuchungen der tVNS zur Findung früher Diagnosemöglichkeiten bei neurodegenerativen Erkrankungen als Endziel aus.

Auch hinsichtlich anderer neuropsychiatrischer Krankheiten, bei denen die iVNS seit vielen Jahren etabliert ist, wie zum Beispiel der Epilepsie, scheint die tVNS in der Zukunft eine alternative Behandlungsmöglichkeit darzustellen, durch welche die Nachteile und potentiellen Komplikationen der iVNS umgangen werden können (He, Jing et al. 2013). Dies gilt auch für die Depression, wo unter Einbezug von an Depressionen leidenden Patienten in zukünftigen Studien analog zur iVNS (Boon, Moors et al. 2006) (Schachter 2004) eine Verbesserung der Befindlichkeit durch tVNS gezeigt werden könnte.

4.4 Zusammenfassung und Ausblick

Während bereits viele Studien mit der transkutanen aurikulären Stimulation des Nervus vagus (tVNS) durchgeführt wurden, in denen Untersuchungen hinsichtlich der Veränderung des Aktivierungsmusters des Gehirns, der Befindlichkeit oder der Kognition in Zusammenhang mit der tVNS angestellt wurden, ist dies eine der bislang wenigen Arbeiten, die diese drei Aspekte vereint.

In der vorliegenden prospektiven Pilotstudie wurde die Hypothese überprüft, dass es durch die tVNS, jedoch nicht durch eine Kontrollstimulation am Ohrläppchen (KS) im Innervationsgebiet des N. trigeminus zu einer Zunahme des regionalen cerebralen Blutflusses und damit der kortikalen Aktivität im präfrontalen Kortex, zu einer Steigerung der Befindlichkeit und zu einer Verbesserung der Kognition kommt. Hierbei stellte sich heraus, dass sich unter den Stimulationsbedingungen nach Dietrich et al. (2008) bei allen drei Modulen keine signifikanten Unterschiede zwischen der Stimulation im Vagusgebiet (tVNS) oder im Trigeminusgebiet (KS) ergaben. Lediglich die Hypothese der Verträglichkeit unter den angewandten Stimulationsbedingungen konnte bestätigt werden.

Um in zukünftigen Studien klare Ergebnisse hinsichtlich der Stimulation des Ramus auricularis und damit vorrangig der Effekte des Nervus vagus zu erzielen, sollte diese Arbeit in einigen Punkten verändert werden.

Vorrangig sollte hierbei eine kritische Betrachtung der Stimulationsbedingungen erfolgen. Bei den intensiven Bedingungen nach Dietrich et al. (2008) (Stimulationsfrequenz 25 Hz, Stimulationsdauer 0,25 ms) ist es möglich, dass die Afferenzen an den Trigeminuskernen gegenüber denen am Nervus vagus-assoziierten Nucleus tractus solitarii überwiegen, weshalb es sinnvoll scheint, zukünftig die Stimulationsbedingungen weniger intensiv zu wählen. Es wäre diesbezüglich möglich, sich an den Stimulationsbedingungen der Arbeit

von Kraus et al. (2007) zu orientieren, die deutlich weniger intensiv waren und durchaus gute Ergebnisse der tVNS zeigten.

Zusätzlich zu dem hier vorliegenden Setting (tVNS, KS, NIRS) sollten in künftigen Arbeiten zeitgleich zur Vagusnervstimulation auch die Potentiale abgeleitet werden, um somit sicher zu gehen, dass tatsächlich der Ramus auricularis und damit ein Ast des N. vagus stimuliert wurde und nicht durch eine anatomische Variabilität die Stimulation eines anderen Nerven und dessen Effekt im Vordergrund standen.

Insgesamt sollte zudem die Zahl der Untersuchungsteilnehmer erweitert werden, um die Effektstärke zu vergrößern. Darüber hinaus wäre es sinnvoll, Arbeiten dieser Art ebenso auf ältere Teilnehmer und Patienten auszuweiten, da diese Arbeit aus einem ausschließlich jungen gesunden Teilnehmerkollektiv bestand.

5 Literaturverzeichnis

- Ashendorf, L., A. L. Jefferson, M. K. O'Connor, C. Chaisson, R. C. Green and R. A. Stern (2008). "Trail Making Test errors in normal aging, mild cognitive impairment, and dementia." Arch Clin Neuropsychol **23**(2): 129-137.
- Bao, M., J. Zhou and G. M. Luan (2011). "Treatment of drug-resistant epilepsy with vagus nerve stimulation -- review of 45 cases." Chin Med J (Engl) **124**(24): 4184-4188.
- Benninghoff A, D. D. (2008). "Taschenbuch Anatomie, 1. Auflage." Urban & Fischer, München: pp 210 - 211, 428 - 433.
- Bobon DP, L. Y., Lottin T. (1981). "Validity and sensitivity of the french version of the Zerssen BfS/BfS' self-rating mood scale during treatment with trazodone and amitriptyline." Prog Neuropsychopharmacol. **5**(5-6):519-22.
- Boon, P., I. Moors, V. De Herdt and K. Vonck (2006). "Vagus nerve stimulation and cognition." Seizure **15**(4): 259-263.
- Bowie, C. R. and P. D. Harvey (2006). "Administration and interpretation of the Trail Making Test." Nat Protoc **1**(5): 2277-2281.
- Braak, H. and E. Braak (1991). "Neuropathological staging of Alzheimer-related changes." Acta Neuropathol **82**(4): 239-259.
- Braak, H. and E. Braak (1992). "The human entorhinal cortex: normal morphology and lamina-specific pathology in various diseases." Neurosci Res **15**(1-2): 6-31.
- Braak, H. and E. Braak (1997). "Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories." Neurobiol Aging **18**(4): 351-357.
- Braak, H., D. R. Thal, E. Ghebremedhin and K. Del Tredici (2011). "Stages of the pathologic process in Alzheimer disease: age categories from 1 to 100 years." J Neuropathol Exp Neurol **70**(11): 960-969.

- Clark, K. B., D. K. Naritoku, D. C. Smith, R. A. Browning and R. A. Jensen (1999). "Enhanced recognition memory following vagus nerve stimulation in human subjects." Nat Neurosci **2**(1): 94-98.
- Clark, K. B., D. C. Smith, D. L. Hassert, R. A. Browning, D. K. Naritoku and R. A. Jensen (1998). "Posttraining electrical stimulation of vagal afferents with concomitant vagal efferent inactivation enhances memory storage processes in the rat." Neurobiol Learn Mem **70**(3): 364-373.
- Cope, M. and D. T. Delpy (1988). "System for long-term measurement of cerebral blood and tissue oxygenation on newborn infants by near infra-red transillumination." Med Biol Eng Comput **26**(3): 289-294.
- Cummings, J. L., R. Doody and C. Clark (2007). "Disease-modifying therapies for Alzheimer disease: challenges to early intervention." Neurology **69**(16): 1622-1634.
- Daulatzai, M. A. (2012). "Dysfunctional nucleus tractus solitarius: its crucial role in promoting neuropathogenetic cascade of Alzheimer's dementia--a novel hypothesis." Neurochem Res **37**(4): 846-868.
- DeKosky, S. T. and K. Marek (2003). "Looking backward to move forward: early detection of neurodegenerative disorders." Science **302**(5646): 830-834.
- Desai, A. K. and G. T. Grossberg (2005). "Diagnosis and treatment of Alzheimer's disease." Neurology **64**(12 Suppl 3): S34-39.
- Dietrich, S., J. Smith, C. Scherzinger, K. Hofmann-Preiss, T. Freitag, A. Eisenkolb and R. Ringler (2008). "[A novel transcutaneous vagus nerve stimulation leads to brainstem and cerebral activations measured by functional MRI]." Biomed Tech (Berl) **53**(3): 104-111.
- Fallgatter, A. J., A. C. Ehlis, T. M. Ringel and M. J. Herrmann (2005). "Age effect on far field potentials from the brain stem after transcutaneous vagus nerve stimulation." Int J Psychophysiol **56**(1): 37-43.
- Fallgatter, A. J., B. Neuhauser, M. J. Herrmann, A. C. Ehlis, A. Wagener, P. Scheuerpflug, K. Reiners and P. Riederer (2003). "Far field potentials from the brain stem after transcutaneous vagus nerve stimulation." J Neural Transm **110**(12): 1437-1443.

- Fernandez, A. L. and B. A. Marcopulos (2008). "A comparison of normative data for the Trail Making Test from several countries: equivalence of norms and considerations for interpretation." Scand J Psychol **49**(3): 239-246.
- Ferrari, M., L. Mottola and V. Quaresima (2004). "Principles, techniques, and limitations of near infrared spectroscopy." Can J Appl Physiol **29**(4): 463-487.
- Fiedler, U., Bajbouj, M. (2007). "Neuromodulation durch Vagusnerv-stimulation bei Depression." J. Neurol. Neurochir. Psychiatr. **4**.
- Frangos, E., J. Ellrich and B. R. Komisaruk (2015). "Non-invasive Access to the Vagus Nerve Central Projections via Electrical Stimulation of the External Ear: fMRI Evidence in Humans." Brain Stimul **8**(3): 624-636.
- Frolich, L., F. Padberg, T. Kratzsch, K. Maurer, H. J. Moller and H. Hampel (2000). "[Therapy of Alzheimer dementia. Current status and prospects]." MMW Fortschr Med **142**(25): 30-34.
- Geldmacher, D. S. and P. J. Whitehouse (1996). "Evaluation of dementia." N Engl J Med **335**(5): 330-336.
- Ghacibeh, G. A., J. I. Shenker, B. Shenal, B. M. Uthman and K. M. Heilman (2006). "The influence of vagus nerve stimulation on memory." Cogn Behav Neurol **19**(3): 119-122.
- Giannakopoulos, P., P. R. Hof, J. P. Michel, J. Guimon and C. Bouras (1997). "Cerebral cortex pathology in aging and Alzheimer's disease: a quantitative survey of large hospital-based geriatric and psychiatric cohorts." Brain Res Brain Res Rev **25**(2): 217-245.
- Gratton, G., J. S. Maier, M. Fabiani, W. W. Mantulin and E. Gratton (1994). "Feasibility of intracranial near-infrared optical scanning." Psychophysiology **31**(2): 211-215.
- Hagen, K., A. C. Ehlis, F. B. Haeussinger, S. Heinzl, T. Dresler, L. D. Mueller, M. J. Herrmann, A. J. Fallgatter and F. G. Metzger (2014). "Activation during the Trail Making Test measured with functional near-infrared spectroscopy in healthy elderly subjects." Neuroimage **85 Pt 1**: 583-591.
- Hallbook, T., J. Lundgren, K. Stjernqvist, G. Blennow, L. G. Stromblad and I. Rosen (2005). "Vagus nerve stimulation in 15 children with therapy

- resistant epilepsy; its impact on cognition, quality of life, behaviour and mood." Seizure **14**(7): 504-513.
- Harden, C. L., M. C. Pulver, L. D. Ravdin, B. Nikolov, J. P. Halper and D. R. Labar (2000). "A Pilot Study of Mood in Epilepsy Patients Treated with Vagus Nerve Stimulation." Epilepsy Behav **1**(2): 93-99.
- He, W., X. H. Jing, B. Zhu, X. L. Zhu, L. Li, W. Z. Bai and H. Ben (2013). "The auriculo-vagal afferent pathway and its role in seizure suppression in rats." BMC Neurosci **14**: 85.
- Heimann, H., H. Bobon-Schrod, A. M. Schmocker and D. P. Bobon (1975). "[Self-rating of mood using a list of adjectives, Zersen's Befindlichkeits-Skala (BS)]." Encephale **1**(2): 165-183.
- Henry, T. R. (2002). "Therapeutic mechanisms of vagus nerve stimulation." Neurology **59**(6 Suppl 4): S3-14.
- Herbert, H., Jasper, M.D. (1957). "Report of the committee on methods of clinical examination in electroencephalography." 370-375.
- Hoppe, C., C. Helmstaedter, J. Scherrmann and C. E. Elger (2001). "No evidence for cognitive side effects after 6 months of vagus nerve stimulation in epilepsy patients." Epilepsy Behav **2**(4): 351-356.
- Hoshi, Y. (2003). "Functional near-infrared optical imaging: utility and limitations in human brain mapping." Psychophysiology **40**(4): 511-520.
- Kahlow, H. and M. Olivecrona (2013). "Complications of vagal nerve stimulation for drug-resistant epilepsy: A single center longitudinal study of 143 patients." Seizure.
- Klinkenberg, S., H. J. Majoie, M. M. van der Heijden, K. Rijkers, L. Leenen and A. P. Aldenkamp (2012). "Vagus nerve stimulation has a positive effect on mood in patients with refractory epilepsy." Clin Neurol Neurosurg **114**(4): 336-340.
- Koorengel, K. M., D. G. Beersma, M. C. Gordijn, J. A. den Boer and R. H. van den Hoofdakker (2000). "Body temperature and mood variations during forced desynchronization in winter depression: a preliminary report." Biol Psychiatry **47**(4): 355-358.

- Kosel, M. and T. E. Schlaepfer (2003). "Beyond the treatment of epilepsy: new applications of vagus nerve stimulation in psychiatry." CNS Spectr **8**(7): 515-521.
- Krämer, G., Hufnagel, A. (2003). "Vagusnervstimulation: Derzeitiger Stellenwert in der Epilepsitherapie." Akt Neurol **30**: 344-349.
- Kraus, T., K. Hosl, O. Kiess, A. Schanze, J. Kornhuber and C. Forster (2007). "BOLD fMRI deactivation of limbic and temporal brain structures and mood enhancing effect by transcutaneous vagus nerve stimulation." J Neural Transm **114**(11): 1485-1493.
- Kraus, T., O. Kiess, K. Hosl, P. Terekhin, J. Kornhuber and C. Forster (2013). "CNS BOLD fMRI Effects of Sham-Controlled Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation in the Left Outer Auditory Canal - A Pilot Study." Brain Stimul **6**(5): 798-804.
- Lenkov, D. N., A. B. Volnova, A. R. Pope and V. Tsytarev (2013). "Advantages and limitations of brain imaging methods in the research of absence epilepsy in humans and animal models." J Neurosci Methods **212**(2): 195-202.
- Logothetis, N. K. and B. A. Wandell (2004). "Interpreting the BOLD signal." Annu Rev Physiol **66**: 735-769.
- Lomarev, M., S. Denslow, Z. Nahas, J. H. Chae, M. S. George and D. E. Bohning (2002). "Vagus nerve stimulation (VNS) synchronized BOLD fMRI suggests that VNS in depressed adults has frequency/dose dependent effects." J Psychiatr Res **36**(4): 219-227.
- Lu, L. and E. D. Bigler (2000). "Performance on original and a Chinese version of Trail Making Test Part B: a normative bilingual sample." Appl Neuropsychol **7**(4): 243-246.
- Morrison, J. H. and P. R. Hof (1997). "Life and death of neurons in the aging brain." Science **278**(5337): 412-419.
- Muller, L. D., A. Guhn, J. B. Zeller, S. C. Biehl, T. Dresler, T. Hahn, A. J. Fallgatter, T. Polak, J. Deckert and M. J. Herrmann (2014). "Neural correlates of a standardized version of the trail making test in young and

- elderly adults: a functional near-infrared spectroscopy study."
Neuropsychologia **56**: 271-279.
- Murer, M. G., F. Boissiere, Q. Yan, S. Hunot, J. Villares, B. Faucheux, Y. Agid, E. Hirsch and R. Raisman-Vozari (1999). "An immunohistochemical study of the distribution of brain-derived neurotrophic factor in the adult human brain, with particular reference to Alzheimer's disease."
Neuroscience **88**(4): 1015-1032.
- Murkin, J. M. and M. Arango (2009). "Near-infrared spectroscopy as an index of brain and tissue oxygenation." Br J Anaesth **103 Suppl 1**: i3-13.
- Nomura, S. and N. Mizuno (1982). "Central distribution of afferent and efferent components of the glossopharyngeal nerve: an HRP study in the cat."
Brain Res **236**(1): 1-13.
- Nomura, S. and N. Mizuno (1984). "Central distribution of primary afferent fibers in the Arnold's nerve (the auricular branch of the vagus nerve): a transganglionic HRP study in the cat." Brain Res **292**(2): 199-205.
- Obrig, H. and A. Villringer (2003). "Beyond the visible--imaging the human brain with light." J Cereb Blood Flow Metab **23**(1): 1-18.
- Obrig, H., R. Wenzel, M. Kohl, S. Horst, P. Wobst, J. Steinbrink, F. Thomas and A. Villringer (2000). "Near-infrared spectroscopy: does it function in functional activation studies of the adult brain?" Int J Psychophysiol **35**(2-3): 125-142.
- Okamoto, M., H. Dan, K. Sakamoto, K. Takeo, K. Shimizu, S. Kohno, I. Oda, S. Isobe, T. Suzuki, K. Kohyama and I. Dan (2004). "Three-dimensional probabilistic anatomical cranio-cerebral correlation via the international 10-20 system oriented for transcranial functional brain mapping."
Neuroimage **21**(1): 99-111.
- Parvizi, J., G. W. Van Hoesen and A. Damasio (2001). "The selective vulnerability of brainstem nuclei to Alzheimer's disease." Ann Neurol **49**(1): 53-66.
- Peuker, E. T. and T. J. Filler (2002). "The nerve supply of the human auricle."
Clin Anat **15**(1): 35-37.

- Polak, T., A. C. Ehlis, J. B. Langer, M. M. Plichta, F. Metzger, T. M. Ringel and A. J. Fallgatter (2007). "Non-invasive measurement of vagus activity in the brainstem - a methodological progress towards earlier diagnosis of dementias?" J Neural Transm **114**(5): 613-619.
- Polak, T., F. Markulin, A. C. Ehlis, J. B. Langer, T. M. Ringel and A. J. Fallgatter (2009). "Far field potentials from brain stem after transcutaneous vagus nerve stimulation: optimization of stimulation and recording parameters." J Neural Transm **116**(10): 1237-1242.
- Rudas, M., M. Harat, A. Araszkievicz, K. Szabert, P. Sokal and M. Birski (2012). "[Results of treatment of refractory depression by left vagus nerve stimulation - report of two cases]." Neurol Neurochir Pol **46**(4): 392-395.
- Rychlicki, F., N. Zamponi, R. Trignani, R. A. Ricciuti, M. Iacoangeli and M. Scerrati (2006). "Vagus nerve stimulation: clinical experience in drug-resistant pediatric epileptic patients." Seizure **15**(7): 483-490.
- Sackeim, H. A., J. G. Keilp, A. J. Rush, M. S. George, L. B. Marangell, J. S. Dorrner, T. Burt, S. H. Lisanby, M. Husain, C. M. Cullum, N. Oliver and H. Zboyan (2001). "The effects of vagus nerve stimulation on cognitive performance in patients with treatment-resistant depression." Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol **14**(1): 53-62.
- Schachter, S. C. (2004). "Vagus nerve stimulation: mood and cognitive effects." Epilepsy Behav **5 Suppl 1**: S56-59.
- Shindo, A., S. Terada, S. Sato, C. Ikeda, S. Nagao, E. Oshima, O. Yokota and Y. Uchitomi (2013). "Trail making test part a and brain perfusion imaging in mild Alzheimer's disease." Dement Geriatr Cogn Dis Extra **3**(1): 202-211.
- Solana, E., M. A. Poca, J. Sahuquillo, B. Benejam, C. Junque and M. Dronavalli (2010). "Cognitive and motor improvement after retesting in normal-pressure hydrocephalus: a real change or merely a learning effect?" J Neurosurg **112**(2): 399-409.

- Spuck, S., Nowak, G., Sperner, J., Tronnier, V. (2007). "Implantation und Komplikation der Vagusnervstimulation." Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie **8 (4)**: 16-20.
- Strangman, G., D. A. Boas and J. P. Sutton (2002). "Non-invasive neuroimaging using near-infrared light." Biol Psychiatry **52(7)**: 679-693.
- Tekdemir, I., A. Aslan and A. Elhan (1998). "A clinico-anatomic study of the auricular branch of the vagus nerve and Arnold's ear-cough reflex." Surg Radiol Anat **20(4)**: 253-257.
- Terada, S., S. Sato, S. Nagao, C. Ikeda, A. Shindo, S. Hayashi, E. Oshima, O. Yokota and Y. Uchitomi (2013). "Trail Making Test B and brain perfusion imaging in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease." Psychiatry Res **213(3)**: 249-255.
- Terry, R. S., W. B. Tarver and J. Zabara (1991). "The implantable neurocybernetic prosthesis system." Pacing Clin Electrophysiol **14(1)**: 86-93.
- Trepel M (2004). "Neuroanatomie. Struktur und Funktion, 3. Auflage." Urban & Fischer, München: pp 69 - 72.
- van Duijn, C. M. (1996). "Epidemiology of the dementias: recent developments and new approaches." J Neurol Neurosurg Psychiatry **60(5)**: 478-488.
- Ventureyra, E. C. (2000). "Transcutaneous vagus nerve stimulation for partial onset seizure therapy. A new concept." Childs Nerv Syst **16(2)**: 101-102.
- Villringer, A., J. Planck, C. Hock, L. Schleinkofer and U. Dirnagl (1993). "Near infrared spectroscopy (NIRS): a new tool to study hemodynamic changes during activation of brain function in human adults." Neurosci Lett **154(1-2)**: 101-104.
- von Zerssen D, K. D., Rey ER. (1970). "A scale for the objective evaluation of the state of subjective well-being as a method for longitudinal studies." Arzneimittelforschung **20 (7)**.
- Wu, C. and A. D. Sharan (2012). "Neurostimulation for the Treatment of Epilepsy: A Review of Current Surgical Interventions." Neuromodulation.
- Xiong, J., F. S. Xue, J. H. Liu, Y. C. Xu, X. Liao, Y. M. Zhang, W. L. Wang and S. Li (2009). "Transcutaneous vagus nerve stimulation may attenuate

postoperative cognitive dysfunction in elderly patients." Med Hypotheses
73(6): 938-941.

6 Anhang

6.1 Tabellen

	„oxy“			„deoxy“		
	T _{1,41}	p	p (nach FDR)	T _{1,41}	p	p (nach FDR)
Kanal 1	-4,448	,000	,000	1,351	,184	,309
Kanal 2	-3,486	,001	,002	2,500	,017	,147
Kanal 3	-3,399	,002	,003	,757	,454	,513
Kanal 4	-5,165	,000	,000	1,466	,150	,279
Kanal 5	-4,551	,000	,000	3,150	,003	,078
Kanal 6	-4,424	,000	,000	3,211	,003	,078
Kanal 7	-4,397	,000	,000	2,080	,044	,186
Kanal 8	-2,735	,009	,012	1,362	,181	,309
Kanal 9	-2,940	,005	,007	1,444	,156	,280
Kanal 10	-3,941	,000	,000	1,103	,277	,399
Kanal 11	-3,173	,003	,004	,946	,350	,423
Kanal 12	-4,085	,000	,000	1,984	,054	,187
Kanal 13	-3,576	,001	,002	1,644	,108	,234
Kanal 14	-3,159	,003	,004	1,799	,079	,196
Kanal 15	-3,291	,002	,003	1,926	,061	,196
Kanal 16	-4,862	,000	,000	2,810	,008	,104
Kanal 17	-3,617	,001	,002	2,017	,050	,186
Kanal 18	-3,838	,000	,000	1,170	,249	,392
Kanal 19	-1,961	,057	,057	2,174	,035	,186
Kanal 20	-5,127	,000	,000	,572	,571	,606
Kanal 21	-2,418	,020	,024	1,758	,086	,197
Kanal 22	-3,120	,003	,004	1,527	,134	,270
Kanal 23	-3,264	,002	,003	2,378	,022	,163
Kanal 24	-2,714	,010	,012	2,861	,007	,104
Kanal 25	-2,060	,046	,048	2,162	,037	,186

Kanal 26	-4,694	,000	,000	2,320	,025	,163
Kanal 27	-5,449	,000	,000	2,637	,012	,125
Kanal 28	-2,212	,033	,037	1,866	,069	,196
Kanal 29	-2,229	,031	,035	2,036	,048	,186
Kanal 30	-3,028	,004	,006	1,523	,136	,270
Kanal 31	-5,160	,000	,000	1,141	,260	,398
Kanal 32	-2,829	,007	,009	1,306	,199	,323
Kanal 33	-3,582	,001	,002	1,104	,276	,399
Kanal 34	-2,822	,007	,009	1,798	,079	,196
Kanal 35	-3,514	,001	,002	,911	,368	,435
Kanal 36	-4,676	,000	,000	1,805	,078	,196
Kanal 37	-4,708	,000	,000	,069	,945	,945
Kanal 38	-4,098	,000	,000	1,056	,297	,399
Kanal 39	-3,222	,002	,003	,951	,347	,423
Kanal 40	-2,177	,035	,038	2,051	,047	,186
Kanal 41	-4,299	,000	,000	,788	,435	,503
Kanal 42	-3,499	,001	,002	,991	,328	,416
Kanal 43	-2,691	,010	,012	-,106	,916	,934
Kanal 44	-2,406	,021	,025	,739	,464	,513
Kanal 45	-3,724	,001	,002	1,506	,140	,270
Kanal 46	-2,260	,029	,034	1,053	,299	,399
Kanal 47	-4,236	,000	,000	,274	,786	,817
Kanal 48	-3,663	,001	,002	1,756	,087	,197
Kanal 49	-2,139	,038	,040	,650	,519	,562
Kanal 50	-1,990	,053	,054	1,843	,073	,196
Kanal 51	-3,707	,001	,002	1,006	,320	,416
Kanal 52	-3,358	,002	,003	1,083	,285	,399

Tabelle 5: T-Werte aus post hoc t-Tests gegen 0 unter der KS. Link Spalte „oxy“, rechte Spalte „deoxy“, jeweils mit T-Werten sowie p-Werten mit und ohne FDR-Korrektur für jeden Kanal.

	„oxy“			„deoxy“		
	T _{1,41}	p	p (nach FDR- Korrektur)	T _{1,41}	p	p (nach FDR- Korrektur)
Kanal 1	-5,733	,000	,000	2,578	,014	,016
Kanal 2	-4,366	,000	,000	3,046	,004	,000
Kanal 3	-6,890	,000	,000	4,409	,000	,009
Kanal 4	-7,525	,000	,000	3,617	,001	,013
Kanal 5	-6,375	,000	,000	3,104	,003	,009
Kanal 6	-5,989	,000	,000	3,555	,001	,000
Kanal 7	-7,130	,000	,000	4,008	,000	,009
Kanal 8	-6,122	,000	,000	3,723	,001	,041
Kanal 9	-4,599	,000	,000	2,343	,024	,146
Kanal 10	-5,470	,000	,000	1,561	,126	,076
Kanal 11	-4,859	,000	,000	1,952	,058	,009
Kanal 12	-5,556	,000	,000	3,228	,002	,030
Kanal 13	-5,414	,000	,000	2,520	,016	,027
Kanal 14	-6,934	,000	,000	2,556	,014	,009
Kanal 15	-6,491	,000	,000	3,280	,002	,000
Kanal 16	-6,170	,000	,000	4,484	,000	,017

Kanal 17	-6,135	,000	,000	3,001	,005	<hr/>
						,009
Kanal 18	-7,189	,000	,000	3,359	,002	,017
Kanal 19	-5,979	,000	,000	2,938	,005	,072
Kanal 20	-5,188	,000	,000	2,006	,052	,076
Kanal 21	-4,403	,000	,000	1,949	,058	,022
Kanal 22	-4,648	,000	,000	2,722	,009	,009
Kanal 23	-4,342	,000	,000	3,228	,002	,009
Kanal 24	-6,062	,000	,000	3,657	,001	,027
Kanal 25	-5,286	,000	,000	2,576	,014	,000
Kanal 26	-6,808	,000	,000	4,192	,000	,009
Kanal 27	-6,427	,000	,000	3,273	,002	,046
Kanal 28	-5,874	,000	,000	2,268	,029	,009
Kanal 29	-6,247	,000	,000	3,452	,001	,019
Kanal 30	-5,195	,000	,000	2,852	,007	,098
Kanal 31	-4,497	,000	,000	1,798	,079	,041
Kanal 32	-3,947	,000	,000	2,324	,025	,072
Kanal 33	-4,668	,000	,000	1,998	,052	,009
Kanal 34	-4,938	,000	,000	3,756	,001	,374
Kanal 35	-4,667	,000	,000	,971	,337	,018
Kanal 36	-5,966	,000	,000	2,878	,006	,026

Kanal 37	-5,104	,000	,000	2,676	,011	,125
Kanal 38	-6,518	,000	,000	1,658	,105	,019
Kanal 39	-5,679	,000	,000	2,839	,007	,037
Kanal 40	-5,553	,000	,000	2,392	,021	,027
Kanal 41	-4,871	,000	,000	2,624	,012	,031
Kanal 42	-5,289	,000	,000	2,498	,017	,235
Kanal 43	-3,759	,001	,001	1,283	,207	,060
Kanal 44	-4,392	,000	,000	2,129	,039	,018
Kanal 45	-5,108	,000	,000	2,912	,006	,108
Kanal 46	-3,620	,001	,001	1,742	,089	,068
Kanal 47	-5,387	,000	,000	2,058	,046	,027
Kanal 48	-5,725	,000	,000	2,568	,014	,087
Kanal 49	-5,354	,000	,000	1,874	,068	,022
Kanal 50	-4,412	,000	,000	2,759	,009	,068
Kanal 51	-4,674	,000	,000	2,051	,047	,396
Kanal 52	-4,124	,000	,000	,916	,365	,016

Tabelle 6 : T-Werte aus post hoc t-Tests gegen 0 unter der KS. Link Spalte „oxy“, rechte Spalte „deoxy“, jeweils mit T-Werten sowie p-Werten mit und ohne FDR-Korrektur für jeden Kanal.

	„deoxy“		„oxy“	
	F _{1,41}	p	F _{1,40}	p
Kanal 6	7,24	0,002	7,46	0,002
Kanal 7	9,50	< 0,001	9,65	< 0,001
Kanal 17	6,05	0,005	6,25	0,004
Kanal 27	10,90	< 0,001	11,25	< 0,001
Kanal 28	16,40	< 0,001	15,98	< 0,001
Kanal 38	20,68	< 0,001	21,05	< 0,001
Kanal 48	8,82	0,001	8,82	0,001
Kanal 49	6,11	0,005	6,25	0,005

Tabelle 7: Ergebnisse des Innersubjektfaktors „Zeitsegment“ bei Berechnung der Varianzanalyse über die einzelnen Kanäle der Haupt-ROI.

6.2 Abkürzungsverzeichnis

ABVN	auricular branch of the vagus nerve
Abb.	Abbildung
ANOVA	Varianzanalyse
BFS	Befindlichkeitsskala
BMI	Body Mass Index
BOLD	blood oxygenation level dependent
Ch	Channel = Kanal
cm	Zentimeter
EEG	Elektroenzephalografie
FDA	Food and Drug Administration
FDR	False discovery rate
fMRI	Funktionelle Magnetresonanztomographie
fNIRS	Funktionelle Nahinfrarotspektroskopie
Hz	Hertz
iVNS	invasive Vagus nervstimulation
KS	Kontrollstimulation
KSb-S	Klinische Selbstbeurteilungsskalen

l	links
IPFC	Lateraler Präfrontalkortex
m	männlich
mA	Milliampere
MNI	Montreal Institute of Neurology
mPFC	Medialer Präfrontalkortex
MRT	Magnetresonanztomographie
N.	Nervus
Ncl.	Nucleus
NIRS	Nahinfrarotspektroskopie
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
r	rechts
ROI	Region of Interest
s	Sekunden
SPECT	Single-Photon-Emissions-Tomographie
STIM	Stimulationsreihenfolge
Tab.	Tabelle
TMT	Trail-Making-Test
tVNS	transkutane aurikuläre Vagus-Nerv-Stimulation
VNS	Vagus-Nerv-Stimulation
vPFC	Ventraler Präfrontalkortex
w	weiblich

6.3 *Abbildungsverzeichnis*

- Abb. 1: Schematische Darstellung der Innervationsgebiete des Außenohrs.
- Abb. 2: Schematische Darstellung des Verlaufes des nahinfraroten Lichtes durch das Gehirn
- Abb. 3: Schematische Darstellung eines Ohrs mit zwei Elektroden.
- Abb. 4: Schema der 3x11 NIRS-Haube nach ETG 4000 Optical Topography Systems.
- Abb. 5: Vollständiger Untersuchungsaufbau an einer Probandin mit zwei Stimulationselektroden und NIRS-Messhaube.
- Abb. 6: Darstellung der Stimulationsabfolge.
- Abb. 7: Darstellung der Stimulationsabfolge.
- Abb. 8: Schematische Darstellung der Stimulationsreihenfolge 1.
- Abb. 9: Schematische Darstellung der Stimulationsreihenfolge 2.
- Abb. 10: Schematische Darstellung der Haupt - Regions of Interest (ROI)
- Abb. 11: Puls- und Blutdruckwerte vor und nach der gesamten Messung.
- Abb. 12: Vagusnervstimulation mit kreisförmiger und farbkodierter Darstellung der t-Werte der einzelnen Kanäle.
- Abb. 13: Kontrollstimulation mit kreisförmiger und farbkodierter Darstellung der t-Werte der einzelnen Kanäle.
- Abb. 14: Aktivierung der einzelnen Zeitsegmente in der ROI unter „oxy“.
- Abb. 15: Aktivierung der einzelnen Zeitsegmente in der ROI unter „deoxy“.
- Abb. 16: Aktivierung der einzelnen Zeitsegmente in der ROI unter „oxy“.
- Abb. 17: Aktivierung der einzelnen Zeitsegmente in der ROI unter „deoxy“
- Abb. 18: Aktivierungsmuster im ventralen Präfrontalkortex.
- Abb. 19: Aktivierungsmuster im medialen Präfrontalkortex.
- Abb. 20: Aktivierungsmuster im lateralen Präfrontalkortex.
- Abb. 21: Befindlichkeitsskala-Scores
- Abb. 22: BFS-T-Scores
- Abb. 23: Trail-making-Test Part A.
- Abb. 24: Trail-making-Test Part B.

6.4 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Inner- und Zwischensubjektfaktoren der ANOVA.

Tab. 2: Auflistung von Alter, Geschlecht und Händigkeit der Probanden in Bezug auf die Gruppenzugehörigkeit.

Tab. 3: Post-hoc-t- Test für unverbundene Stichproben für „oxy“ unter der tVNS.

Tab. 4: Post-hoc-t- Test für unverbundene Stichproben für „oxy“ unter der KS.

Tab. 5: T-Werte aus post hoc t-Tests gegen 0 unter der KS.

Tab. 6 : T-Werte aus post hoc t-Tests gegen 0 unter der KS.

Tab. 7: Ergebnisse des Innersubjektfaktors „Zeitsegment“ bei Berechnung der Varianzanalyse über die einzelnen Kanäle der Haupt-ROI.

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater PD Dr. Martin Herrmann für die Möglichkeit zur und Unterstützung bei der Promotion an der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Würzburg bedanken.

Ganz besonderer Dank geht an meinen Betreuer Dr. Thomas Polak für die ausgezeichnete Betreuung während der gesamten Zeit meiner Promotion sowie für die stets sehr angenehme, freundliche und hilfsbereite Arbeitsatmosphäre. Er war in jeder Phase der Arbeit trotz seiner großen klinischen Belastung zu jeder Zeit erreichbar und schnell mit Lösungen oder Ideen auf jegliche Fragen zur Hilfe.

Außerdem bedanke ich mich bei Dr. Thomas Dresler für die wertvolle und unverzichtbare Unterstützung, Hilfe und Geduld bei der Analyse und Auswertung der NIRS-Daten sowie bei Laura Müller und Dr. Julia Zeller für die Hilfsbereitschaft und freundliche Art sowohl bezüglich der Durchführung der Untersuchungen als auch der Auswertung der statistischen Daten.

Ebenso bedanke ich mich auch herzlich bei meinen Freunden und Verwandten, die sich bereit erklärt haben, als Probanden an den Untersuchungen teilzunehmen, was oft viel Zeit und Geduld erforderte.

Mein ganz herzlicher Dank gilt meinen Eltern, die mich nicht nur während der Zeit meiner Promotion und meines Studiums sondern in allen Lebenslagen stets mit ihrer unbeschreiblich liebevollen, hilfsbereiten und selbstlosen Art unterstützen und begleiten.

Auch meinem Bruder André und meiner Schwester Danica möchte ich von Herzen danken für die wertvolle Freundschaft, die uns verbindet und auch für die Geduld, Unterstützung und Hilfestellungen bei allen Fragen im Studium, während dieser Arbeit und in allen anderen Situationen. Außerdem möchte ich einfach nur Danke(!) sagen an meinen Mann Patrick.