

**Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik
und Psychotherapie der Universität Würzburg**
Direktor: Prof. Dr. med. J. Deckert

**Einfluss der aurikulären Vagusnervstimulation auf
affektive Parameter bei depressiven Patienten**

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
vorgelegt von
Moritz Götzelmann
aus Bad Mergentheim

Würzburg, September 2017

Referent: Prof. Dr. Martin J. Herrmann, Dipl. Psych.

Korreferent: Prof. Dr. med. Dr. phil. Hermann Faller

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 14.03.2018

Der Promovend ist Arzt

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Die Anatomie des Nervus vagus	2
1.2. Invasive VNS.....	4
1.3. Transkutane VNS	15
1.4. Vagus-evozierte Potentiale.....	19
2. Methodik	22
2.1. Studiendesign.....	22
2.2. Probanden.....	22
2.3. Versuchsablauf der Versuchs- und Kontrollstimulation	23
2.4. Visuelle Analogskala zur momentanen emotionalen Lage	28
2.5. Versuchsablauf der Ableitung der evozierten Potentiale	29
2.6. Fragebögen zur Charakterisierung des Patientenkollektivs	31
2.6.1. Der Hamilton - Depression Scale (HAMD)	32
2.6.2. Test zur Erfassung der Schwere einer Depression (TSD).....	32
2.6.3. Allgemeine Depressions - Skala (ADS-L).....	32
2.6.4. Beck Depressions - Inventar 2 (BDI 2).....	33
2.6.5. Fragebogen zur Depressionsdiagnostik DSM_IV	33
2.6.6. Allgemeiner Anamnesefragebogen	34
2.7. Weitere Testinstrumente.....	35
2.8. Statistische Auswertung	35
3. Ergebnisse	39
3.1. Auswertung der Anamnesebögen	39
3.2. Auswertung der Stimulationswirkung auf affektive Parameter	42
3.2.1. Kontinuierliche Stimulation	42
3.2.2. Pulsatile Stimulation	49
3.2.3. Zusammenfassung der Stimulationswirkung.....	59
3.3. Auswertung der evozierten Potentiale	62
3.3.1. Ableitung C3F3	62
3.3.2. Ableitung FzF3	63
3.4. Zusammenfassung der Ergebnisse.....	66
4. Diskussion	68
4.1. Diskussion über die Auswirkungen der Stimulation	68
4.1.1. Diskussion der Stimulationsergebnisse.....	69
4.1.2. Verwendete Stimulationsparameter und Nebenwirkungen.....	75
4.1.3. Diskussion über weiterführende Untersuchungen.....	76
4.1.4. Weitere Beobachtungen.....	81
4.2. Diskussion der evozierten Potentiale	82
4.3. Zusammenfassung der Diskussion	85
4.4. Ausblick.....	87

5. Zusammenfassung	88
5.1. Hintergrund und Ziele.....	88
5.2. Methoden	89
5.3. Ergebnisse und Beobachtungen	89
5.4. Praktische Schlussfolgerungen	90
5. Summary	91
5.1. Backgrounds and aims.....	91
5.2. Methods	92
5.3. Results and observations	92
5.4. Conclusion	93
6. Literaturverzeichnis	94
7. Anhang	101
7.1. Stimulationsstärke der Probanden	101
7.2. Weitere Charakterisierungen der Probanden	102
8. Danksagung	
9. Lebenslauf	

1. Einleitung

Das Krankheitsbild der Depression gehört zu den häufigsten psychischen Erkrankungen. Ungefähr 4 Millionen Menschen in Deutschland leiden darunter. Das bedeutet, dass jeder 5. im Laufe seines Lebens mindestens einmal an einer Depression erkrankt. Als Behandlungsoption stehen in erster Linie Antidepressiva der verschiedensten Klassen und unterschiedliche Formen der Psychotherapie zur Verfügung (Möller, Laux et al. 2015).

Dennoch gibt es immer wieder sogenannte therapie-refraktäre Depressionen, bei denen diese Behandlung nicht oder nur teilweise anschlägt. Hier bietet neben der Elektrokonvulsionstherapie (EKT) als Gold-Standard die Vagusnervstimulation (VNS) in vielen Ländern ein bereits zugelassenes Verfahren. Die Schwierigkeit der Behandlung mittels VNS besteht allerdings im Verlauf des N. vagus, da dieser im Halsbereich schwer und nur in einem operativen Verfahren zugänglich ist und er hier mit anderen lebenswichtigen Strukturen wie beispielsweise der Halsschlagader Arteria carotis communis in einer gemeinsamen Faszien­scheide verläuft (Benninghoff, Drenckhahn et al. 2008). Das Einbringen eines Stimulators in diesem Gebiet macht eine Therapie daher nicht ganz ungefährlich. Allerdings gibt der N. vagus, bevor er über das Foramen jugulare die Schädelbasis durchtritt einen Hautast ab, der Teile des äußeren Gehörganges (insbesondere den Tragus), sensibel versorgt. Im Jahr 2000 schlug Ventureyra erstmals die Möglichkeit vor, diesen Ramus auricularis n. vagi als alternativen Zugangsweg zum Hals zu nutzen (Ventureyra 2000). Hiermit hätte man einen nicht invasiven und damit möglicherweise ungefährlicheren Zugangsweg zur Behandlung mittels VNS. Wenig später gelang es Fallgatter und Kollegen erstmals, durch elektrische Stimulation in diesem Innervationsgebiet somatosensibel evozierte Potentiale des N. Vagus (VSEP) an der Schädelkalotte abzuleiten (Fallgatter, Neuhauser et al. 2003). Hierbei konnte in Einzelfällen gezeigt werden, dass nur an dieser Stelle diese Potentiale evoziert werden können, nicht jedoch an anderen Stellen des Ohres, die größtenteils vom N. trigeminus innerviert werden (Benninghoff, Drenckhahn et al. 2008). Dieser Vorbefund sollte zum einen in der hier vorliegenden Studie in einer Subgruppenanalyse an 10 Probanden überprüft werden. Darüber

hinaus stellte sich nun die Frage, ob durch Stimulation des Hautastes eine ähnliche gute klinische Verbesserung bei Depressionen wie bei konventioneller VNS möglich ist. Ziel dieser Studie war es, diesen alternativen Zugangsweg der VNS bezüglich affektiver Parameter näher zu untersuchen. Die Hypothese dabei lautet, dass nach der VNS mit Hilfe psychometrischer Verfahren ein stimmungsaufhellender Effekt zu sehen ist, während man bei der ausschließlichen Stimulation des N. trigeminus im Bereich des Ohrläppchens keinen antidepressiven Effekt sieht.

Betrachtet man die eingangs erwähnten Zahlen der Häufigkeit des Krankheitsbildes Depression in unserer Gesellschaft, so wäre es für viele Patienten sicherlich eine Erleichterung, wenn man künftig die Möglichkeit einer einfachen zusätzlichen Therapieform zur unterstützenden Behandlung von therapie-refraktären Depressionen hätte.

Zum besseren Verständnis der hier vorgestellten Studie sollen im Folgenden zunächst die Anatomie des Nervus vagus und die bisherigen Beobachtungen der invasiven und transkutanen Vagusnervstimulation (VNS) erläutert werden. Da in einem kleinen Testkollektiv zusätzlich noch die sogenannten Vagus-evozierten Potentiale (VSEP) abgeleitet wurden, werden auch dazu die Hintergründe am Ende der Einleitung erklärt.

1.1. Die Anatomie des Nervus vagus

Der Nervus vagus ist der X. Hirnnerv und gleichzeitig der wichtigste Nerv des parasympathischen Nervensystems. Er enthält zum einen speziell viszerofferente Fasern für die quergestreifte Muskulatur von Schlund, Gaumen, Kehlkopf und Speiseröhre, zum anderen allgemein viszerofferente (parasympathische) Fasern für die glatte Muskulatur und Drüsen des Verdauungs- und Respirationstraktes sowie Fasern zur Verringerung von Herzfrequenz und -schlagkraft. Auch speziell viszerofferente Qualitäten von den Geschmacksknospen der hinteren Zunge und allgemein viszerofferente Qualitäten führt dieser Nerv. Mit 80 Prozent stellen diese viszerofferenten

Fasern auch den größten Teil der Faserqualitäten. Daneben enthält der Vagusnerv auch allgemein somatoafferente Fasern vom äußeren Gehörgang und dem Tragus (Benninghoff, Drenckhahn et al. 2008).

Die Kerne des Nervus vagus erstrecken sich über ein großes Gebiet im Hirnstamm und haben Anteile in 4 Kernen. Zum einem ist dies der Ncl. ambiguus (motorisch), welcher über den Ncl. spinalis n. trigemini (Schmerz und Temperaturfasern) und den Ncl. tractus solitarii (Geschmacksfasern von N. vagus, N. glossopharyngeus und N. facialis) Input erhält. Diese Verbindung scheint wichtig bei Reaktionen wie Husten und Erbrechen zu sein. Des Weiteren hat der X. Hirnnerv ein Kerngebiet im parasymphatischen Ncl. dorsalis n. vagi, dessen Fasern zu den verschiedenen Ganglien im Kopf-, Hals-, und Brustbereich gesendet werden. Dort werden sie umgeschaltet und erreichen ihre jeweiligen Zielorgane, die sie parasymphatisch beeinflussen. Das dritte Kerngebiet des Nervus vagus ist der Ncl. tractus solitarii, der Teile von Geschmacksfasern beinhaltet. Besondere Aufmerksamkeit sei nun dem vierten Kerngebiet, dem Ncl. spinalis n. trigemini, gewidmet, da dessen Fasern die allgemeinen somatoafferenten Anteile stellen und zum äußeren Gehörgang ziehen (Benninghoff, Drenckhahn et al. 2008).

Nicht umsonst heißt Vagus auch „Der Umherschweifende“, denn sein Versorgungsgebiet reicht bis zur linken Colonflexur. Der N. vagus ist somit der längste Hirnnerv. Motorisch innerviert er die quergestreifte Muskulatur von Schlund, Gaumen, Kehlkopf und Speiseröhre. Er ist damit unabdingbar für die Atmung und das Sprechen. Daneben innerviert er die glatte Muskulatur und Drüsen des Verdauungstraktes und sorgt so für die Ösophagusperistaltik, den Magentonus und die Darmaktivität bis zur linken Colonflexur, dem sogenannten Cannon- Böhm- Punkt. Gleichzeitig wirkt er auf die glatte Muskulatur der Bronchien kontrahierend und bedingt eine gesteigerte Bronchosekretion. Auch die parasymphatische Wirkung des Herzens wird über den N. vagus gesteuert. Als einzige sensible Stelle der Haut innerviert der X. Hirnnerv ein Areal im äußeren Gehörgang, welche von Ventureyra als Ramsay-Hunt Zone beschrieben wurde (Ventureyra 2000). Diese Ramsay-Hunt Zone ist Gegenstand besonderen Interesses der hier vorliegenden Studie, da genau

dieses Areal genutzt werden soll, um dort die aurikuläre Vagusnervstimulation durchzuführen.

Innerviert wird diese Ramsay-Hunt Zone über den sogenannten R. auricularis n. vagi, der über den Canaliculus mastoideus zur Haut des äußeren Gehörganges zieht. Nachdem der Hauptstamm des N. vagus diesen Hautast abgegeben hat, zieht er weiter durch das Foramen jugulare der Schädelbasis und verläuft danach zusammen mit der V. jugularis und der A. carotis communis in der Vagina carotica, einer gemeinsamen Faszienhülle. Dabei gibt er Äste an Larynx, Pharynx und den Ösophagus ab. Rechts steigt der Hauptstamm vor der A. subclavia, links vor dem Aortenbogen nach kaudal und gibt dabei jeweils nochmals einen Ast zurück zum Larynx ab. Ferner geben die beiden Hauptstämme auf ihrem Weg nach kaudal weitere kleine Äste ab, die sich in verschiedenen Plexus vereinigen und dann als Plexus cardiaci oder Plexus pulmonalis zu Herz oder Lunge führen.

Der linke Hauptstamm des Nervs wird zum Truncus vagalis anterior, während der rechte zum Truncus vagalis posterior wird und beide schließlich über den Hiatus oesophageus entlang der Speiseröhre durch das Zwerchfell ziehen. Dort geben diese dann Eingeweideäste ab, die beispielsweise zu Leber und Magen führen und es bilden sich wiederum sogenannte Plexus, welche mit ihren Fasern zu den Eingeweiden bis zur linken Colonflexur verlaufen (Benninghoff, Drenckhahn et al. 2008).

1.2. Invasive VNS

Seit 1995 ist die invasive Vagusnervstimulation (VNS) ein zugelassenes Behandlungsverfahren bei therapieresistenten Epilepsien. Weltweit wurden bereits über 20 000 solcher Impulsgeber des „Neurocybernetic Prosthesis System“ der Firma Cyberonics Inc. (Houston, Texas) eingebaut (Krämer and Hufnagel 2003). Neuere Zahlen sprechen bereits von mehr als 40 000 Implantationen (Krahl 2012). Der erste Einbau solch eines Impulsgebers fand 1989 statt (Vonck, Van Laere et al. 2001). Dabei wird der linke zervikale N. vagus mittels einer Platinelektrode alle fünf Minuten dreißig Sekunden lang

elektrisch gereizt. Da der linke Hauptstamm des Vagus wesentlich weniger efferente Fasern führt als der rechte Hauptstamm und somit wesentlich weniger Nebenwirkungen zu erwarten sind, wird ausschließlich dieser bei der Stimulation genutzt (Krämer and Hufnagel 2003). Der Impulsgeber an sich wird ähnlich wie ein Herzschrittmacher links unter dem Pectoralmuskel platziert, während die Elektrode ungefähr 8 Zentimeter oberhalb der Klavikula positioniert wird (Krahl 2012). Der Patient kann dabei postoperativ meistens am selben, spätestens am nächsten Tag wieder aus der stationären Behandlung entlassen werden (Shafique and Dalsing 2006). Nachdem der operative Zugangsweg wieder verheilt ist, kann individuell die benötigte Intensität ermittelt werden. Die Stromstärke variiert dabei zwischen 0.25 und 3.5 mA. Je höher damit stimuliert wird, desto besser ist die Senkung der Anfallsfrequenz. Alle 5-12 Jahre muss jedoch, abhängig von den eingestellten Stimulationsparametern, der Schrittmacher zum Batteriewechsel ausgetauscht werden. Trotz aller Hoffnungen reicht in den meisten Fällen eine alleinige Stimulationstherapie nicht aus, so dass zusätzlich Antiepileptika gegeben werden müssen (Krämer and Hufnagel 2003).

Dennoch zeigt beispielsweise eine Studie von Scherrmann und Kollegen die Wirksamkeit der invasiven VNS. Diese untersuchten 95 Patienten, welche solch einen Schrittmacher implantiert bekommen hatten. Dabei zeigten 45% der stimulierten Patienten eine Reduktion der Anfallsfrequenz, 10 Patienten zeigten sogar einen Rückgang der Anfälle um 75%, 4 Patienten waren unter VNS anfallsfrei. Gleichzeitig konnte gezeigt werden, dass die Patienten, die jedes Mal 30 Sekunden (Standardvariante) stimuliert wurden, besser abschnitten als die Patienten, die nur 7 Sekunden Stimulation erhielten (Scherrmann, Hoppe et al. 2001). Auch weitere Studien wie beispielsweise die von Privitera et al. zeigten in einer randomisierten Doppelblindstudie einen statistischen Effekt für eine Reduzierung der Anfallsfrequenz bei hoher Stimulation im Vergleich zu subtherapeutischer niedriger Stimulation (Privitera, Welty et al. 2002). Gleichzeitig konnte gezeigt werden, dass die Nebenwirkungsrate mit der Dauer der Behandlung abnimmt (Morris and Mueller 1999).

Ferner konnte auch in Langzeitstudien ein positiver Effekt gezeigt werden. Hier wurden 23 Patienten über zwei Jahre hinweg beobachtet. 61% hatten nach zwei Jahren eine Reduktion der Anfallsfrequenz um 50% des Ausgangswertes. In dieser Studie wurden aber über den Zeitraum keinerlei Veränderungen in den Fragebögen bezüglich Lebensqualität, Depressionen und Angst festgestellt (Chavel, Westerveld et al. 2003).

Die Nebenwirkungen durch die Stimulation sind im Allgemeinen gering und gut beherrschbar. Trotzdem leiden viele Patienten an Husten, Pharyngitis und Dyspnoe. Auch Hals- und Kopfschmerzen durch die Stimulation sind beschrieben worden. Insbesondere bei Menschen mit Sprechberufen wie beispielsweise Lehrern oder Sängern sollte das Risiko von Nebenwirkungen vorher genau abgeklärt werden, denn durch die Stimulation kann es zu Heiserkeit, Schluckstörungen und Stimmveränderungen kommen (Zumsteg, Jenny et al. 2000). Als zusätzliche Nebenwirkungen können Erbrechen und Parästhesien auftreten. Deswegen sollte die Nachsorge auch nur in hierauf spezialisierten Zentren erfolgen. Bei bekanntem Schlafapnoesyndrom ist außerdem größte Vorsicht geboten, da eine Implantation hier zur Verschlechterung führen kann (Ben-Menachem 2001). Trotz allem werden die Nebenwirkungen als gering eingeschätzt und bessern sich meist im Verlauf der Zeit. Auch verursacht die VNS keine zentralnervösen Nebenwirkungen wie beispielsweise Müdigkeit, psychomotorische Verlangsamung oder Unruhezustände (Ben-Menachem 2001).

Neben dem allgemeinen Infektionsrisiko, welches bei der VNS-Implantation bei 3-6% liegt und mit Antibiotika meist gut beherrschbar ist (Ben-Menachem 2001), wurden während der Implantation auch die Möglichkeit einer reversiblen Recurrensparese und die Entwicklung eines Hornersyndroms, welches ebenfalls mit der Zeit reversibel war, beschrieben (Scherrmann, Hoppe et al. 2001). Die bedrohlichste Nebenwirkung während des Eingriffes ist aber sicherlich die von Scherrmann und Kollegen beschriebene Gefahr einer Asystolie während der Überprüfung der Elektrodenkabel. Zwar war nach Entfernen des Kabels sofort wieder ein Sinusrhythmus vorhanden und diese Art

von Komplikation ist nur bei 1 von 130 Patienten aufgetreten, trotzdem sollte jeder Operateur auf solch ein Ereignis entsprechend vorbereitet und der Patient darüber aufgeklärt worden sein (Scherrmann, Hoppe et al. 2001). Andere Studien sprechen von einem Risiko für Asystolie während des Eingriffes von 0,1% (Tatum, Moore et al. 1999). Während der Stimulation an sich ist aber keine veränderte Herzaktivität aufgetreten (Scherrmann, Hoppe et al. 2001). Zu den Kontraindikationen der VNS zählen bilaterale oder linksseitige Vagotomien. Auch bei vorbestehenden schweren Schluckstörungen oder Herz - Lungen - Erkrankungen sollte eine Schrittmacherimplantation nicht durchgeführt werden. Ähnlich verhält es sich bei Patienten mit Magenulzerationen (Krämer and Hufnagel 2003).

Während der Behandlung gibt es zwei Möglichkeiten der Stimulation. Entweder wird kontinuierlich alle 5 Minuten 30 Sekunden lang stimuliert oder der Patient kann mithilfe eines Magneten im Falle eines drohenden Anfalls die Stimulation aktivieren (Krämer and Hufnagel 2003). Bei der Beurteilung der Wirksamkeit der bedarfsweisen Stimulation mittels Magnetaktivierung gibt es jedoch unterschiedliche Befunde. Während sich nach Krämer und Hufnagel (Krämer and Hufnagel 2003) keine nachhaltige Erfolge dokumentieren ließen, konnte in einer anderen Studie bei 2/3 der Patienten der Anfall mit Hilfe einer Magnetaktivierung unterbrochen oder zumindest gebessert werden. Einziger Nachteil daran war, dass die meisten Patienten den Magneten während des Anfalls nicht selber benutzen konnten und somit eingewiesene Familienmitglieder oder Betreuer nötig waren (Boon, Vonck et al. 2001).

Trotz zahlreicher Untersuchungen ist der genaue Wirkmechanismus der VNS bei Epilepsie unbekannt (Vonck, Van Laere et al. 2001). Allerdings besteht der N. vagus zu 80% aus afferenten Fasern, die Signale an das Gehirn senden. Diese Afferenzen haben wiederum Kerngebiete in der Medulla, von der aus polysynaptische Verbindungen unter anderem sowohl zum Hypothalamus, dem Thalamus, der Amygdala, dem limbischen System, als auch dem frontalen Kortex führen. Möglicherweise sorgen diese polysynaptischen Verschaltungen

bei der Stimulation für die Unterdrückung der Anfälle (Krämer and Hufnagel 2003).

Der Ansatz, nun die VNS auch bei therapieresistenten Depressionen einzusetzen basiert auf der Beobachtung, dass es bei Epilepsiepatienten, die einen Stimulator implantiert bekommen hatten, zu einer Stimmungsaufhellung kam (Handforth, DeGiorgio et al. 1998). Ähnliche Beobachtungen konnten auch Harden und Kollegen machen. Sie bestätigten, dass die Stimulation des N. vagus bei Epilepsiepatienten tatsächlich einen positiven Effekt auf die Stimmung hat. Gemessen wurde dies mit verschiedenen psychometrischen Tests wie beispielsweise der Hamilton-Depressionsskala oder dem Beck Depressions- Inventar. Dabei war es für den Effekt auf die Stimmung egal, ob die getesteten Patienten Responder für VNS bei der Epilepsitherapie waren oder nicht (Harden, Pulver et al. 2000).

Auch Dodrill und Morris konnten mittels psychometrischer Testung bei Epilepsiepatienten, die solch einen Stimulator implantiert bekommen hatten, zeigen, dass die Stimulation mit einem leicht verbesserten physischen, emotionalen und sozialen Wohlbefinden einhergeht. Dabei wurden die psychometrischen Tests sowohl vor als auch 12 bzw. 16 Wochen nach Implantation durchgeführt. Als Kontrollgruppe dienten Patienten, die im subtherapeutischen Bereich stimuliert wurden. Interessanterweise zeigten in dieser Studie Patienten, deren Anfallsfrequenz um mehr als 50 % zurückging größere Effekte in diesen Tests als Patienten, deren Anfallsfrequenz nur wenig oder gar nicht zurückging (Dodrill and Morris 2001).

Etliche weitere Studien, die seitdem durchgeführt wurden, bestätigten diesen positiven Effekt auf Stimmung und Wohlbefinden. So untersuchten Elger und Kollegen Epilepsiepatienten sowohl 3 Wochen vor der Implantation eines Stimulators als auch 3 bzw. 6 Monate danach. Jedes Mal führten sie psychometrische Tests durch. Dabei beobachteten sie signifikant positive Effekte in nahezu jedem Test unabhängig von der Epilepsieaktivität (Elger, Hoppe et al. 2000).

Die Arbeitsgruppe um Rush und Kollegen konnten erstmals bei 30 Patienten mit alleiniger schwerer Depression 10 Wochen nach der Stimulation eine Reduzierung der Schwere ihrer Depression über 50% bei 40% ihrer behandelten Patienten zeigen. Die Frage, warum der eine Patienten ein gutes Ansprechen auf die Therapie zeigt und ein anderer nicht, konnte dabei jedoch nicht beantwortet werden (Rush, George et al. 2000).

Die Wirksamkeit der Intervention zeigt auch nochmal eine 2005 erschienene Studie, die besonders einen Langzeiteffekt bei therapieresistenten Depressionen durch die Stimulation zeigt. Hierbei wurde der Therapieerfolg bei 59 depressiven Patienten mittels Hamilton-Depressionsskala sowohl 12 als auch 24 Monate nach Implantation gemessen. Eine Response wurde bei einer 50%igen Verbesserung des Ausgangswertes des anfangs abgefragten Scores, eine Remission bei einer Verbesserung unter 10% der anfangs abgegebenen Werte festgelegt. Nach einem Jahr zeigten 44 % der Patienten ein Ansprechen auf die Therapie, nach zwei Jahren waren es immerhin noch 42%. Bei 27% konnte sogar eine Remission nach einem Jahr, bei 22% eine Remission nach zwei Jahren erzielt werden (Nahas, Marangell et al. 2005).

Das Verfahren der VNS zur Behandlung therapieresistenten Epilepsien ist bereits seit 1994 in Europa und seit 1997 in den USA zugelassen. Aufgrund der dabei festgestellten stimmungsaufhellenden Effekte ist die VNS seit 2001 in Kanada und Europa, sowie seit 2005 in den USA nun auch für die Behandlung von therapieresistenten Depressionen erlaubt. Während die unterste Altersgrenze solch einer Implantation für die Behandlung einer Epilepsie bei 12 Jahren liegt, ist die Altersgrenze für eine Behandlung bei Depressionen 18 Jahre. Die Hoffnung, dabei niedrigere Dosen an Antidepressiva nehmen zu müssen und mit dem Verfahren einen alternativen Behandlungsweg zu haben, ist groß. Zwar stellt im Augenblick die Elektrokonvulsionstherapie den Gold-Standard bei therapieresistenten Depressionen dar. Allerdings geht solch eine Behandlung mit Nebenwirkungen wie kurzzeitigen Konzentrations- und Gedächtnisstörungen einher. Oftmals sind mehrmalige Anwendungen nötig, bis die Behandlung zumindest vorübergehend erfolgreich ist (Shafique and Dalsing

2006). Möglicherweise macht es jedoch Sinn, die Elektrokonvulsionstherapie als akutes Mittel und die VNS als Langzeittherapie einzusetzen (O'Reardon, Cristancho et al. 2006).

Die Indikation für solch eine Schrittmacherimplantation ist jedoch streng gestellt. So müssen mindestens 4 vergebliche medikamentöse Versuche unternommen worden sein und die Antidepressiva sollten dabei möglichst aus unterschiedlichen Klassen kommen. Auch sollte vor solch einem Eingriff mindestens 6 Wochen lang der Versuch unternommen worden sein, durch Psychotherapie eine Besserung zu erzielen. Hat all dies keinen Erfolg, so kann man zumindest die Möglichkeit einer VNS für die Behandlung in Betracht ziehen. Auch für bipolare Patienten, die eine Kontraindikation für eine Lithiumtherapie haben, scheint die Möglichkeit der Vagusnervstimulation eine Alternative zu sein (O'Reardon, Cristancho et al. 2006).

Trotz aller Bemühungen ist die genaue Wirkungsweise der VNS sowohl bei der Behandlung von epileptischen Anfällen, als auch von Depressionen bislang unklar. Es gibt jedoch einige Beobachtungen und Erklärungsansätze, von denen im Folgenden einige vorgestellt seien.

Neben der Beobachtung, dass die Vagusnervstimulation stimmungsaufhellend bei Epilepsiepatienten wirkt stellte man auch fest, dass diverse Antikonvulsiva wie beispielsweise Gabapentin antidepressive Effekte haben. So verabreichten Harden und Kollegen 20 Epilepsiepatienten 1,615 mg Gabapentin als Zusatzmedikament pro Tag. Nach 3 Monaten stellten sie fest, dass in einem ihrer Tests zur Erfassung von Depressionen eine signifikante Besserung im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, die dieses Medikament nicht zusätzlich erhalten hatte, eingetreten war. In anderen Tests war jedoch keine signifikante Besserung sichtbar. Trotzdem ließ diese Studie den Schluss zu, dass Gabapentin und damit eine antikonvulsive Medikation für Stimmungsaufhellung sorgen kann (Harden, Lazar et al. 1999). Diese Befunde sprechen dafür, dass Antikonvulsion an sich schon stimmungsaufhellend wirken kann. Dass dies aber nicht der alleinige Effekt der VNS sein kann, zeigt eine Studie von Nikolov. Hier erhielten jeweils 20 Patienten Gabapentin, Lamotrigin, VNS oder keine

zusätzliche Behandlung. Sowohl vor als auch 3 Monate nach Beginn der Behandlung gab es diverse psychometrische Tests. Während vor der Behandlung kein Unterschied zwischen den Gruppen bestand, zeigte sich nach 3 Monaten der größte Effekt an Verbesserung des Wohlbefindens in der Stimulationsgruppe, ein kleiner Effekt in der Gruppe von Patienten, die Gabapentin genommen hatten und kein Effekt in der Gruppe, die Lamotrigin oder keine zusätzliche Behandlung erhielten (Nikolov 1999). In welchem Ausmaß und wie genau Antikonvulsion stimmungsaufhellend wirkt, bleibt jedoch offen.

Ein anderer Denkansatz, sich der Wirkungsweise zu nähern war der Versuch, die Strukturen erhöhter neuronaler Aktivität unter Stimulation zu detektieren. Mittels c-fos, einem Protein, welches bei erhöhter neuronaler Aktivität exprimiert wird, konnte im Tierversuch gezeigt werden, dass dieses unter Stimulationsbedingungen in limbischen Strukturen, wie der Amygdala oder Strukturen des Thalamus, wie der Habenula erhöht ist. Außerdem konnte eine erhöhte Aktivität im Locus coeruleus und einigen Hirnstammkernen, die bei der VNS über den Ncl. tractus solitarius Input erhalten, gezeigt werden. Interessanterweise konnte in der Kontrollgruppe, die eine sogenannte Sham-Stimulation erhalten hatte, kaum oder keine Aktivität in diesen Bereichen nachgewiesen werden (Naritoku, Terry et al. 1995). Dies lässt den Schluss zu, dass möglicherweise diese Bereiche eine Schlüsselstellung bei der Behandlung durch die VNS bei Epilepsien und Depressionen einnehmen.

Insbesondere der Locus coeruleus scheint hier von besonderem Interesse zu sein. So konnte festgestellt werden, dass bei Ratten, bei denen der Locus coeruleus chemisch zerstört worden war, keinerlei antikonvulsive Effekte durch die VNS mehr zu erzielen waren (Krahl, Clark et al. 1998). Krahl und Kollegen glauben daher, dass durch die VNS im Locus coeruleus Noradrenalin freigesetzt wird, welches möglicherweise einen antiepileptischen Effekt hat. Aber nicht nur bei Epilepsie spielt Noradrenalin eine entscheidende Rolle, sondern auch bei Depressionen. So wird in der Depressionsbehandlung der Noradrenalinwiederaufnahmehemmer Reboxetin verwendet, um den Noradrenalin Spiegel im synaptischen Spalt zu erhöhen (Donald and Robinson).

Da der Locus coeruleus die Region im Gehirn ist, in der am meisten Noradrenalin gebildet wird, kann angenommen werden, dass die Wirkung der Stimulation bei Depressionen zumindest in Teilen auf die erhöhte Aktivität des Locus coeruleus zurückzuführen ist. Gleichzeitig hat dieser auch Verbindungen zum Hirnstamm, Thalamus, Hippocampus und der Amygdala (Harden, Pulver et al. 2000).

Wie bereits erwähnt ist einer der vier Hirnstammkerne des N. vagus der Ncl. tractus solitarii. Dieser hat wiederum Verbindungen zu den Raphekernen, die ihrerseits eine große Quelle für Serotonin darstellen. Auch Serotonin ist ein Botenstoff, der bei Depressionen bekanntermaßen eine entscheidende Rolle spielt (Harden, Pulver et al. 2000). Möglicherweise ist auch diese Verbindung mitverantwortlich für die antidepressive Wirkung bei der Vagusnervstimulation. Diese Vermutung, dass die Stimulation Einfluss auf Neurotransmitter, wie beispielsweise Serotonin hat, deckt sich wiederum mit anderen Erkenntnissen. So konnten nach der Stimulation erhöhte Konzentrationen von Aminosäuren und Neurotransmittern wie zum Beispiel des hemmenden Neurotransmitters Gammaaminobuttersäure (GABA) oder des Serotoninmetaboliten Hydroxyindolessigsäure gemessen werden (Ben-Menachem, Hamberger et al. 1995).

Eine weitere Beobachtung zur Wirkungsweise der VNS machten Henry und Kollegen. Diese haben mittels Positronenemissionstomographie (PET) bei 10 Probanden, die solch einen Stimulator implantiert bekommen hatten, den Blutfluss im Gehirn gemessen. Die Messungen fanden dabei sowohl drei Mal vor, als auch dreimal nach Stimulation statt. Dabei fanden sie heraus, dass der Blutfluss in der Medulla, dem Thalamus, dem Hypothalamus, der Insel und dem postzentralen rechten Gyrus unter Stimulation stark zugenommen hatte. Im Hippocampus, der Amygdala und dem cingulären Cortex hatte der Blutfluss dagegen unter Stimulation stark abgenommen. Je stärker stimuliert wurde, desto stärker waren auch die Veränderungen (Henry, Bakay et al. 1998). Zusammen mit den Beobachtungen von Ebert und Kollegen bietet dies Raum für neue Erklärungsansätze. So konnte diese Arbeitsgruppe mittels Einzelphotonen-Emissionstomographie (SPECT) zeigen, dass bei depressiven

Patienten eine erhöhte Aktivität des cingulären Cortexes vorlag. Gleichzeitig war diese erhöhte Aktivität bei Besserung der Depression nicht mehr vorhanden (Ebert, Feistel et al. 1994). Dies legt die Vermutung nahe, dass eine verminderte Aktivität des cingulären Cortexes mit einer antidepressiven Wirkung einhergeht. Möglicherweise wird auch die antidepressive Wirkung der VNS über eine Verminderung des Blutflusses in diesem Gebiet vermittelt.

Eine andere Entdeckung machten Corcoran und Kollegen, die bei zehn Patienten sowohl vor als auch drei Monate nach Implantation eines Stimulators die Entzündungswerte im Serum gemessen haben. Dabei konnten sie zeigen, dass es unter Stimulation zu einem hochsignifikanten Anstieg der Zytokine Interleukin 6 (IL-6) sowie Tumornekrosefaktor (TNF) alpha und beta gekommen ist. Die Werte für das C-reaktive Protein (CRP) blieben dagegen unverändert. Dies scheint verwunderlich, denn Depressionen an sich gehen normalerweise ebenfalls mit erhöhten Serumspiegeln von IL-6 und TNF alpha einher (Corcoran, Connor et al. 2005). Im Gegensatz dazu steht eine Studie an Mäusen, bei denen eine Sepsis induziert wurde. Die Mäuse, die mittels VNS behandelt wurden, zeigten eine Reduzierung der Zytokine TNF alpha und High-Mobility-Group Protein B1 (HMGB1). Dadurch zeigte diese Gruppe ein besseres Überleben während der Sepsis als die Gruppe von Mäusen, die nur Sham-Stimulation erhalten hatte (Huston, Gallowitsch-Puerta et al. 2007). Wie genau diese Veränderungen der Zytokinwerte durch die VNS entstehen und wie die Ergebnisse mit der therapeutischen Wirkung in Einklang zu bringen sind, ist jedoch genauso wenig verstanden, wie der generelle Wirkmechanismus der VNS.

Nachfolgend soll noch ein kurzer Ausblick auf neue Erkenntnisse und die damit verbundenen Möglichkeiten, die VNS eventuell in Zukunft auch in anderen Bereichen einzusetzen, gegeben werden.

So zeigte sich beispielsweise eine veränderte Bewertung von Essen, insbesondere von Süßigkeiten, unter Stimulationsbedingungen (Bodenlos, Kose et al. 2007). Auch eine Studie von Burneo und Kollegen bestätigte diese Beobachtungen. Diese untersuchten alle Patienten, die zwischen 1998 und

2000 in ihrer Klinik ein Stimulationsgerät implantiert bekommen hatten, auf Gewichtsverlust. 25% dieser Patienten hatten dabei einen signifikanten Gewichtsverlust von über 5% des Ausgangswertes. Allerdings ist zu beachten, dass diese Beobachtungen nur in einer kleinen Stichprobenzahl durchgeführt wurden (Burneo, Faught et al. 2002). Trotzdem könnte die VNS eine Veränderung des Essverhaltens bewirken und damit eventuell bei gewollter Gewichtsreduktion eingesetzt werden. Der N. vagus steuert zwar den Magen, den Dünndarm und große Teile des Dickdarms an, die genauen Effekte auf das Essverhalten bei Stimulation sind jedoch noch unklar.

Möglicherweise hilft die VNS auch bei Patienten mit Migräne. Eine Besserung der Migränesymptomatik ist zumindest als Nebeneffekt bei einigen Personen, die einen Impulsgeber implantiert bekommen hatten, beschrieben worden (Hord, Evans et al. 2003, Lenaerts, Oommen et al. 2008).

Darüber hinaus untersuchten Kirchner und Kollegen den Effekt der VNS auf die Schmerzschwelle bzw. Schmerzwahrnehmung. Insbesondere bei Druckschmerz lag die Schmerzschwelle unter Stimulation sehr viel höher (Kirchner, Birklein et al. 2000). In einer anderen Studie konnten größere mechanisch induzierte Schmerzen ausgehalten werden (Kirchner, Birklein et al. 2001). Gleichzeitig wurde ein positiver Effekt bei chronischen Spannungskopfschmerzen beschrieben. Vielleicht kommt die analgetische Wirkung der VNS durch zentrale Hemmung der Nozizeption zustande, aber auch hier ist der genaue Wirkmechanismus noch unklar (Kirchner, Birklein et al. 2001).

Einem ganz anderen Gebiet der Forschung hat sich die Arbeitsgruppe um Sjogren gewidmet. Diese untersuchte 10 Patienten mit Alzheimer-Demenz vor und 3 bzw. 6 Monate nach Implantation auf kognitive Fähigkeiten. Bei einem Großteil der Patienten verbesserten sich die Werte der kognitiven Tests. Allerdings sind aufgrund der kleinen Stichprobe weitere Untersuchungen notwendig, um genauere Aussagen treffen zu können (Sjogren, Hellstrom et al. 2002).

Nicht zuletzt aufgrund der hier genannten vielfältigen Beobachtungen bietet die VNS interessante Aspekte für die gegenwärtige und zukünftige Forschung. Allerdings nicht nur im Bereich der klinischen Anwendung, sondern auch im Bereich Mechanismus und Wirkungsweise der VNS besteht noch erheblicher Forschungsbedarf. Die hier vorliegende Studie hat sich auf die Untersuchung der Vagusnervstimulation auf affektive Parameter bei depressiven Patienten beschränkt. Hier wäre es von großem klinischem Nutzen, wenn die beschriebenen stimmungsaufhellenden Effekte bei invasiver Vagusnervstimulation auch bei transkutaner Stimulation zu erzielen wären. Damit hätte man ein zusätzliches Verfahren, mit dem man ohne operatives Risiko depressiven Patienten möglicherweise eine zusätzliche Therapieoption bieten könnte. Die Hintergründe der transkutanen VNS seien im nachfolgenden Abschnitt erläutert.

1.3. Transkutane VNS

Aufgrund der bereits unter 1.2. beschriebenen Effekte der invasiven VNS schlug Ventureyra im Jahre 2000 vor, den R. auricularis als alternativen Zugang für die VNS zu nutzen (Ventureyra 2000). Dieser Hautast des N. vagus versorgt sensible Teile des äußeren Ohres im Bereich des Tragus und des Gehörganges (Benninghoff, Drenckhahn et al. 2008).

Seine Hoffnung war, dadurch eine einfachere, kostengünstigere und dennoch effektive Therapieform der VNS zu entwickeln, die auch für Patienten denkbar ist, die nicht operiert werden können. Eventuell würden dadurch auch die Langzeitnebenwirkungen, wie zum Beispiel Schluckstörungen, Stimmveränderung oder Heiserkeit reduziert werden. Gleichzeitig würden die Operationsrisiken und die Nachfolgerisiken wie beispielsweise bei Batterie- oder Elektrodenwechsel gegenüber der invasiven Methode wegfallen. Trotzdem könnte so eventuell die Medikamentendosis bei Patienten, die unter Epilepsie oder Depressionen leiden, gesenkt werden und eine Verbesserung des Krankheitsbildes erzielt werden (Ventureyra 2000).

Dass dies prinzipiell möglich ist, zeigt eine Studie von He und Kollegen. Diese lösten bei Ratten epileptische Anfälle aus und konnten daraufhin keinen signifikanten Unterschied zwischen Tieren feststellen, die mittels invasiver VNS gegenüber denen, die mittels transkutaner VNS am Tragus stimuliert wurden. Im Gegensatz zu einer Kontrollgruppe, die keine Intervention erfahren hat, ist die Anfallsaktivität bei beiden Stimulationsgruppen gesunken (He, Zhu et al. 2009). Dies lässt den Schluss zu, dass die von Ventureyra vorgeschlagene Alternative zumindest im Tiermodell möglich ist.

Ähnliches berichten Stefan und Kollegen, die zehn Epilepsiepatienten, zusätzlich zu ihrer Standardmedikation neun Monate lang jeweils dreimal am Tag eine Stunde lang mit der transkutanen VNS (tVNS) behandelten. Bei fünf Patienten wurde nach diesem Zeitraum eine Reduktion der Anfallshäufigkeit beobachtet. Interessanterweise blieben bei allen Patienten die Angaben in Fragebögen über Depression und Lebensqualität stabil oder verbesserten sich sogar über die Zeit. Drei Patienten verließen allerdings die Studie, einer sogar aufgrund von Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Obstipation und Heiserkeit (Stefan, Kreiselmeyer et al. 2012). So besteht zwar eventuell durch die transkutane VNS zukünftig die Möglichkeit einer Alternative in der Epilepsie- und Depressionsbehandlung, die Hoffnung auf ein günstigeres Nebenwirkungsprofil bleibt zumindest anhand dieser Studie jedoch fraglich. Von ganz eigenen Nebenwirkungen in diesem Bereich zeugen Berichte, dass die Reizung durch Cerumen zu chronischen Hustenanfällen führen kann. Gupta und Kollegen untersuchten dieses Phänomen an 500 Probanden, indem sie diese mit einer stumpfen Sonde im Gehörgang reizten. Bei 4,2% der Probanden kam es tatsächlich zu einem Hustenreflex (Arnold's cough reflex). Einige zeigten einen Würgereiz bis hin zum Erbrechen (1,8%). Am bedrohlichsten jedoch ist, dass es bei Reizung in diesem Gebiet zur Senkung der Herzrate bis hin zur Synkope kommen kann. Dieses Phänomen ist allerdings nur bei 0,6% der Probanden aufgetreten (Gupta, Verma et al. 1986). Dennoch ist es wichtig bei der Behandlung mittels transkutanen VNS, die ja in diesem Gebiet stattfindet, diese Ereignisse zu kennen, um im Falle eines Falles entsprechend darauf reagieren zu können (s. Methodenteil).

Das Verfahren der elektrischen Stimulation an verschiedenen anderen Stellen des Ohres ist schon seit etlichen Jahren in den Fokus des Interesses von vielen Forschungsgruppen gerückt. Besonders in der Schmerzmedizin war die Hoffnung groß, neue Therapieansätze zu entwickeln. So untersuchten Oliveri und Kollegen bei einer Gruppe von 45 Probanden den Effekt dieser sogenannten transkutanen elektrischen Nervenstimulation (TENS) an verschiedenen Akupunkturpunkten des Ohres wie zum Beispiel am Cavum conchae. Als Kontrolle wurde hier zum einen an Punkten stimuliert, die nichts mit Analgesie zu tun haben und zum anderen wurden manche Probanden gar nicht stimuliert. Tatsächlich zeigte nur die Versuchsgruppe, die an den tatsächlichen Akupunkturpunkten stimuliert wurde, einen signifikanten Anstieg der Schmerzschwelle (Oliveri, Clelland et al. 1986). Auch weitere Studien belegten den positiven Effekt der transkutanen Stimulation des Ohres auf die Schmerzschwelle und die akute Schmerzwahrnehmung (Johnson, Hajela et al. 1991, Sator-Katzenschlager, Wölfler et al. 2006). Diese sind aber meistens nur mit kleiner Probandenzahl durchgeführt worden. Darüber hinaus sind teilweise Effekte auch nur für einzelne Probanden beschrieben worden. Ferner gibt es auch eine Studie von Melzack und Kollegen, die keinerlei Effekte auf die Schmerzschwelle zwischen ihrer Versuchs- und Kontrollgruppe aufzeigen konnten (Melzack and Katz 1984).

Auch die Wirkung der transkutanen VNS auf die Schmerzwahrnehmung wurde in verschiedenen Studien untersucht. So wurde beispielsweise eine kleine Patientengruppe mit Beckenschmerzen aufgrund von Endometriose 30 Minuten lang im vagus-innervierten Bereich der Cymba oder des Cavum conchae stimuliert. Dabei kam es zu einem signifikanten analgetischen Effekt und zur Reduzierung des Angstgefühls. Die Befürchtung, die Herzrate könne sich ändern, blieb unbestätigt (Napadow, Edwards et al. 2012). Auf ähnliche Ergebnisse kamen Ellrich und Kollegen, die 48 Freiwillige sowohl mechanischem als auch thermischem Schmerz während der Stimulation aussetzten. Im Gegensatz zur Kontrollgruppe zeigte die Gruppe, die transkutane VNS erhalten hatte, eine verminderte Schmerzsensitivität und eine

erhöhte Schmerzschwelle (Ellrich, Busch et al. 2011). Möglicherweise ist daher die tVNS tatsächlich künftig auch eine Option in der Schmerztherapie.

Für die hier vorliegende Untersuchung ist jedoch der Effekt der transkutanen VNS auf die Stimmung am bedeutendsten. Kraus und Kollegen konnten hier bei gesunden Probanden einen positiven Effekt auf die Stimmung mittels psychometrischer Testung nach transkutaner VNS zeigen. Im Gegensatz dazu gab es keinen Effekt bei der Kontrollgruppe, die am Ohrläppchen stimuliert wurde. Auch wurden keinerlei Nebenwirkungen während der Untersuchung auf Herzrate oder Blutdruck festgestellt. Während der Stimulation wurde in beiden Gruppen die Hirnaktivität durch funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) dargestellt. Dabei zeigte sich eine Aktivierung in Arealen der Insel, des Thalamus und des präzentralen Gyrus. Eine Inaktivierung der Areale hingegen zeigte sich in Teilen des limbischen Systems und der Amygdala (Kraus, Hösl et al. 2007). Dieses Aktivierungs- und Inaktivierungsmuster deckt sich in großen Teilen mit den bereits erwähnten Ergebnissen, die mittels Positronenemissionstomographie (PET) während invasiver VNS gemacht wurden (Henry, Bakay et al. 1998).

Auch Dietrich und Kollegen näherten sich diesem Gebiet, indem sie die Hirnaktivität unter transkutaner VNS mit der Hirnaktivität ohne Stimulation verglichen. Dabei zeigten sie eine erhöhte Aktivität im Vergleich zu Ruhebedingungen in Arealen des Thalamus, der Insel, des linken präfrontalen Cortex, des linken Gyrus cinguli und des Locus coeruleus. Verminderte Aktivität war dagegen im Ncl. accumbens zu beobachten (Dietrich, Smith et al. 2008). Nicht nur der Locus coeruleus spielt, wie unter 1.2. erklärt, höchstwahrscheinlich eine entscheidende Rolle bei Depressionen, auch dem cingulären Cortex wird hierbei eine Bedeutung zugemessen. Dieser ist nämlich besonders bei emotionaler Verarbeitung aktiv und hat deshalb eventuell auch eine Schlüsselstellung bei psychischen Störungen wie zum Beispiel Depressionen (Maddock, Garrett et al. 2003). So scheint es, dass die transkutane VNS tatsächlich die Hirnaktivität in verschiedenen Bereichen

verändert und so möglicherweise therapie-unterstützenden Einfluss auf die Behandlung von Depressionen haben könnte.

Dabei allgemeingültige Aussagen treffen zu können, wird jedoch durch eine Untersuchung von Peuker und Filler erschwert. Diese untersuchten den kompletten Verlauf der Ohrinnervation an 14 Ohren. Dabei zeigte sich, dass diese individuell sehr verschieden ist. So wird der Tragus beispielsweise nur in 45% der Fälle vom N. vagus innerviert. In 46% der Fälle stammt die Innervation vom N. auricularis magnus und in 9% der Fälle sogar vom N. auriculotemporalis, einem Ast des N. trigeminus (Peuker and Filler 2002). Diese Inhomogenität zeigt, wie schwierig es also werden kann einheitliche Therapieansätze bieten zu können, da nicht jeder Patient dieselbe Innervation an der gleichen Stelle des Ohres hat.

Angelehnt an die erwähnte Studie von Kraus und Kollegen soll in der vorliegenden Studie jedoch versucht werden zu zeigen, dass transkutane VNS nicht nur bei gesunden Probanden, sondern auch bei depressiven Probanden einen stimmungsaufhellenden Effekt zeigt.

1.4. Vagus-evozierte Potentiale

Die Möglichkeit, evozierte Potentiale abzuleiten wird schon seit längerem für Diagnosezwecke eingesetzt. So gehört das Ableiten von visuell evozierten Potentialen beispielsweise bei der Diagnostik der Multiplen Sklerose oder das Ableiten von akustisch evozierten Potentialen zur Durchführung einer objektiven Hörprüfung längst zur klinischen Praxis. Aber auch somatosensibel oder motorisch evozierte Potentiale können abgeleitet werden (Grunst and Sure 2010).

Fallgatter und Kollegen gelang es erstmals, nach transkutaner VNS sogenannte Vagus-evozierte Potentiale (VSEP) auf Hirnstammebene abzuleiten. Ein klares

Potential war dabei nur bei Stimulation des Tragus zu sehen, hingegen nicht bei Stimulation an anderer Stelle des Ohres (Fallgatter, Neuhauser et al. 2003).

Daher wurde in einer weiteren Studie erforscht, welche Stimulationsparameter für die generelle Ableitung dieser Vagus-evozierten Potentiale am besten geeignet sind. Hierbei stellte sich heraus, dass eine Stimulationsintensität von 8 mA die besten Potentiale liefert. Bei 5 mA zeigt das Potential eine deutlich geringere Amplitude und bei 10 mA ist das Verfahren so unangenehm, dass der Patient nicht ruhig und entspannt liegen kann und man dadurch kein gutes Potential erhält. Für die Potentiale ist es dabei egal, ob man das rechte oder linke Ohr stimuliert (Polak, Markulin et al. 2009).

Mit der Ableitung der Vagus-evozierten Potentiale wurde die Idee, den Ramus auricularis als alternativen Zugangsweg der VNS zu nutzen (Ventureyra 2000) um die Perspektive erweitert, neue Möglichkeiten bei der Diagnostik von Parkinson und Alzheimer insbesondere in frühen Stadien zu erhalten (Fallgatter, Neuhauser et al. 2003). So spielt nämlich die Degeneration spezifischer Hirnstammkerne unter Einschluss der aufsteigenden Vagus-Bahnen sowohl bei der Alzheimer-Demenz als auch beim M. Parkinson eine Rolle (Parvizi, Van Hoesen et al. 2001, Del Tredici, Rüb et al. 2002).

Insbesondere die Möglichkeit, Vagus-evozierte Potentiale als neue Methode in der Diagnostik der Alzheimer-Demenz einzusetzen wurde in den letzten Jahren erforscht. So konnte zunächst gezeigt werden, dass die Latenzen dieser Potentiale bei älteren Probanden im Vergleich zu jüngeren Probanden signifikant verlängert waren. Bezüglich der Amplituden gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Allerdings stellte sich die Frage, ob die Verlängerung der Latenzen zum natürlichen Alterungsprozess gehört oder ob dies schon als Vorstufe von Demenz anzusehen ist, bei der auch Hirnnervenkerne entlang der aufsteigenden Vagusbahnen bereits in sehr frühen Stadien betroffen sind (Fallgatter, Ehlis et al. 2005). Daher haben sich Polak und Kollegen versucht dieser Fragestellung weiter zu nähern, indem sie Vagus-evozierte Potentiale bei Alzheimerpatienten und Patienten mit kognitiver Beeinträchtigung abgeleitet haben. Auch hier wurden wieder

signifikant längere Latenzen im Gegensatz zu gesunden alters-gematchten Kontrollen beobachtet. Bei der Amplitude gab es wiederum keine signifikanten Effekte. Da Veränderungen auf Hirnstammebene in der Regel lange vor der kortikalen Beeinträchtigung passieren, bietet die Ableitung solcher Potentiale vielleicht tatsächlich in Zukunft eine Möglichkeit der Frühdiagnostik bei Demenz (Polak, Ehlis et al. 2007).

Interessanterweise konnten in einer anderen Studie keine statistischen Unterschiede der Latenzen oder Amplituden bei Patienten mit vaskulärer Demenz im Gegensatz zu gesunden Kontrollen gemessen werden. Auch hier könnte es eventuell in Zukunft eine Möglichkeit der differentiellen Diagnostik geben, zwischen der Alzheimer-Demenz und der vaskulären Demenz zu unterscheiden (Polak, Markulin et al. 2009).

Darüber hinaus wurden auch bei Patienten mit einer Parkinson-Erkrankung verlängerte Latenzen im Gegensatz zu gesunden Kontrollen beobachtet. Möglicherweise ist auch hier die Ableitung solcher Potentiale für Diagnosezwecke zukünftig einsetzbar. Solch eine Frühdiagnostik hätte den Vorteil, dass vielleicht die Krankheit in früheren Stadien erkannt, therapiert und effektiver gebremst werden könnte (Polak, Weise et al. 2011).

In der vorliegenden Studie wurden in einer Untergruppe von Probanden die Unterschiede der Latenzen und Amplituden bei Stimulation des Innervationsgebietes des N. vagus einerseits und des N. trigeminus andererseits untersucht und verglichen. Dabei lautete die Hypothese, dass nur an der Stelle des Tragus ein klares Vagus-evoziertes Potential ausgelöst werden kann, nicht jedoch an anderen Stellen des Ohres, die größtenteils vom N. trigeminus innerviert werden. Dies war bislang nur an einzelnen Fällen untersucht worden.

2. Methodik

2.1. Studiendesign

Die vorliegende Untersuchung wurde als prospektive, einfach verblindete, kontrollierte Studie durchgeführt, wobei zufallsbedingt entweder zuerst die Versuchs- oder zuerst die Kontrollstimulation erfolgte. Der Versuchsleiter hielt sich während der Untersuchung im Hintergrund, damit der Proband nicht durch das Verhalten beeinflusst wurde, welches nun die Versuchs- und welches die Kontrollstimulation war.

2.2. Probanden

An der Studie nahmen 50 Patienten teil. Bedingung war, dass der Proband zum Zeitpunkt der Messung an einer uni- oder bipolaren Depression litt. Das Therapieschema des Patienten wurde dabei nicht verändert. Das bedeutet, dass alle Probanden ihre Medikation genauso weiter erhielten bzw. auch die Elektrokonvulsionstherapie davor oder danach weiterhin durchgeführt wurde. Nur am Tag einer etwaigen Elektrokonvulsionstherapie wurde nicht stimuliert. Rekrutiert wurden alle Patienten aus dem Klinikum für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Universitätsklinikums Würzburg.

Alle Patienten erhielten vor der Stimulation ein umfassendes Aufklärungsgespräch und einen Aufklärungsbogen (s. Anhang). Frühestens 24 Stunden nach dem Aufklärungsgespräch und Erhalt des Aufklärungsbogens wurde die Stimulation durchgeführt. Für die Stimulation musste der Aufklärungsbogen unterschrieben sein. Voraussetzung hierfür war, dass der Patient überhaupt solch eine Einverständniserklärung abgeben konnte (informed consent). Der Patient hatte dabei jederzeit vorher, als auch während der Stimulation die Möglichkeit, Fragen zu stellen oder gar ohne irgendeine Begründung die Teilnahme abzusagen bzw. den Versuch abubrechen (Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki, Ethikvotum).

Ausschlusskriterien waren das gleichzeitige Vorliegen einer schizophrenen Psychose, eine Intelligenzminderung oder schlecht bzw. gar nicht eingestellte somatische Erkrankungen, wie beispielsweise arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörung, Asthma bronchiale, Parkinson oder Epilepsie. Daneben wurden auch Patienten nicht getestet, die bereits einen intrakraniellen Eingriff (bspw. Aneurysma Clipping/Coiling) oder andere Operationen am Kopf (bspw. Cochleaimplantat) hinter sich hatten. Auch Patienten mit schweren Seh- oder Hörstörungen, sowie Schwangere wurden von der Testung ausgeschlossen. Während des Versuchs war immer ein Arzt in Rufbereitschaft, um im Bedarfsfall medizinisch eingreifen zu können.

2.3. Versuchsablauf der Versuchs- und Kontrollstimulation

Die Untersuchung fand in einem ruhigen und wohltemperierten Raum der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Universitätsklinikums Würzburg statt.

Zunächst wurde der Proband vor der Stimulation zu seiner momentanen Emotionslage befragt. Mit Hilfe einer eigens erstellten visuellen Analog-Skala in Form einer 10 cm langen Linie mit den im Folgenden genannten Emotionen als Eckpunkte sollte der Proband angeben, wie traurig bzw. fröhlich, wie pessimistisch bzw. optimistisch, wie erholt bzw. erschöpft und wie er sich zum jetzigen Zeitpunkt gerade fühlt, ob eher sehr gut oder eher sehr schlecht. Danach wurde mit der Stimulation begonnen. In einem einfach verblindeten Setting wurde dem Probanden dabei nicht gesagt, ob es sich zuerst um die Versuchsstimulation, d.h. die aurikuläre Vagusnervstimulation (tVNS) oder die Kontrollstimulation (KS), d.h. die Stimulation in einem reinen Trigeminusgebiet am Ohrläppchen handelt (s. Abb. 2). Damit nicht aufgrund mangelnder Konzentration die Versuchs- oder die Kontrollgruppe besser abschneidet, wurde in einem Cross-over Design immer abgewechselt. So folgte mal auf die Versuchsstimulation die Kontrollstimulation und bei einem anderen Probanden wurden zuerst die Kontroll- und danach die Versuchsstimulation durchgeführt.

Jeder Proband erhielt jedoch immer beide Stimulationsarten. Hier wird der Fall beschrieben, dass zuerst mit der Versuchsstimulation, sprich der Vagusnervstimulation begonnen wurde.

Die Stimulation wurde mit einem Stimulationsgerät für Evozierte Potentiale vom Typ „Neuropack Four mini“ der Firma Nihon kohden durchgeführt (s. Abb. 1). Als Parameter wurden 0,2 ms Intensitätsdauer und 20 Hz Frequenz fest eingestellt. Das sind annähernd die Parameter, mit denen Dietrich und Kollegen im funktionellen Magnetresonanztomographen unter transkutaner VNS die Aktivierung verschiedener Hirnareale zeigen konnten und somit die theoretische Grundlage, die tVNS als therapeutisches Mittel einzusetzen, gelegt haben (Dietrich, Smith et al. 2008).

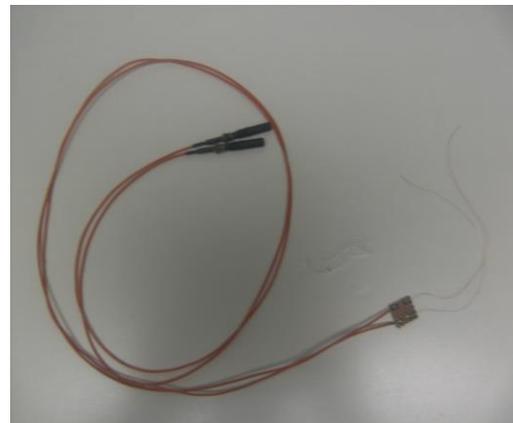


Abb. 1: Stimulationsgerät und Stimulationselektrode (Quelle: Eigene Fotografie)

Zur Sicherheit wurde bei jeder Messung zuerst eine angefeuchtete Erdungselektrode um das linke Handgelenk angeschlossen. Daraufhin wurde das Ohr mit einer Desinfektionslösung „Cutasept F Haut Desinfiziers“ der Firma Bode desinfiziert und die Kontaktpaste „EC2 Electrode Cream“ der Firma Genuine

Grass Technologies etwas oberhalb und unterhalb des Tragus aufgebracht. Dabei war wichtig, dass man immer das linke Ohr nimmt, um immer exakt die gleichen Versuchsbedingungen zu schaffen. Danach wurden die Stimulationsdrähte fest in diese Kontaktpaste eingedrückt.

Langsam wurde nun die Intensität solange erhöht, bis der Proband etwas spürte. Dies sollte für den Probanden als kribbelnd oder pochend, aber keinesfalls als schmerzhaft empfunden werden. Dann wurde die Intensität auf null gestellt und erneut erhöht, bis der Proband abermals etwas verspürte. Zu diesem Wert wurden nochmals 0,2 mA Intensität addiert, um sicher über der Empfindungsschwelle zu liegen. Die individuelle Schwelle lag bei jedem etwas anders. Es folgten 20 Minuten Stimulation.

Nach 20 Minuten wurde der Proband nach Entfernung der Stimulations-
elektrode und Elektrodenpaste nochmals zu seiner jetzigen emotionalen Lage befragt. Genauso wie vor der Stimulation wurden die Emotionen auf einer eigens erstellten visuellen Analog-Skala in Form einer 10cm langen Linie abgefragt (traurig/fröhlich, pessimistisch/optimistisch, erschöpft/erholt, Allgemeinbefinden sehr gut/sehr schlecht). Es folgte nun die zweite Stimulation, in diesem Falle nun die Kontrollstimulation in einem reinen Trigeminusgebiet. Auch hier wurde nun wieder das Ohr vorher etwas desinfiziert und dieses Mal die Kontaktpaste an zwei Punkten am Ohrläppchen aufgetragen. Genauso wie bei der Vagusnervstimulation wurde die angefeuchtete Erdungselektrode angebracht und die beiden Stimulationsdrähte vorsichtig in die Pastenmasse eingedrückt. Die Stimulation erfolgte wieder mit einer Intensität von 0,2 mA über der Empfindungsschwelle, die wie oben beschrieben bestimmt wurde. Es folgte erneut 20 Minuten Stimulation.

Nach 20 Minuten wurde der Proband nun zum dritten Mal zu seiner jetzigen Gefühlslage (traurig/fröhlich, optimistisch/pessimistisch, erschöpft/erholt, Allgemeinbefinden sehr gut/sehr schlecht) anhand der visuellen Analog-Skala befragt.



Abb. 2: Versuchsstimulation (links) u. Kontrollstimulation (rechts) (Quelle: Eigene Fotografie)

Dies war der Versuchsablauf für die ersten 30 Probanden. Da sich die Stimulationen in sehr niedrigen Stromstärken bewegten, stellten wir bald fest, dass viele Probanden schon nach sehr kurzer Zeit keinen Reiz mehr spürten, da der Körper sich an diesen adaptiert hatte. Daher wurden weitere 20 Probanden pulsatil stimuliert.

Der Ablauf war genauso wie bei den ersten 30 Probanden. Auch hier musste zuerst eine schriftliche Einverständniserklärung vorliegen und die Probanden wurden genauso anhand der visuellen Analogskala zu ihrer emotionalen Lage befragt. Die Stimulationsarten erfolgten erneut in zufallsbedingter Reihenfolge, so dass der Proband nicht wusste, ob er nun zuerst die Versuchs- oder die Kontrollstimulation erhielt. Die Stimulationsorte, der Tragus für die Vagusnervstimulation und das Ohrläppchen für die Kontrollstimulation im Innervationsgebiet des N. trigeminus, blieben ebenfalls gleich. Einzig und allein das Stimulationsschema war anders. Dabei wurde zunächst genauso wieder die Stimulationsintensität erhöht, bis der Proband etwas verspürte. Danach wurde wieder auf null gestellt und die Intensität abermals erhöht, bis der Proband erneut etwas verspürte. Auch hier wurde diese ermittelte Intensität nochmals um 0,2 mA erhöht, um sicher über der Empfindungsschwelle zu liegen. Nun wurde allerdings nur 5 Minuten stimuliert, danach folgten 30 Sekunden Pause. Nach dieser Pause wurde erneut die Empfindungsschwelle bestimmt, zu dieser

Intensität wieder 0,2 mA addiert und erneut 5 Minuten stimuliert. Insgesamt resultierten so drei Pausen von 30 Sekunden und vier Blöcke Stimulation à 5 Minuten (Abb.3). Dieses Schema wurde sowohl bei der Versuchsstimulation als auch bei der Kontrollstimulation durchgeführt. Vor und nach jeder Stimulation wurden die Probanden abermals mittels visueller Analogskala zu ihrer momentanen emotionalen Lage (traurig/fröhlich, pessimistisch/optimistisch, erschöpft/erholt, Allgemeinbefinden sehr gut/sehr schlecht) befragt.

Unsere Hypothese bei beiden Stimulationsarten lautete, dass nach der aurikulären Vagusnervstimulation eine Veränderung affektiver Parameter zu beobachten ist, wie sie von der konventionellen VNS des Vagushauptstammes am Hals her bekannt ist, während sich bei der Kontrollstimulation am Ohr läppchen kein solcher Effekt zeigt.

Am Ende wurde zur Charakterisierung des Kollektivs mit jedem Probanden, egal ob kontinuierlich oder pulsatil stimuliert, die Hamilton - Depressionsskala bearbeitet (Hamilton 1960). Als Selbstrating-Verfahren wurden das Beck Depressions - Inventar 2 (BDI 2), die Allgemeine Depressions Skala (ADS-L), der Test zur Erfassung der Schwere einer Depression (TSD), der Fragebogen zur Depressionsdiagnostik (DSM IV) und ein allgemeiner Anamnesebogen zur selbstständigen Beantwortung im Laufe des Tages auf Station jedem Probanden mitgegeben (Obermair, Stoll et al. 1983, Hautzinger and Bailer 1993, Kühner 1997, Hautzinger, Keller et al. 2006). Diese Fragebögen direkt nach dem Versuch auch noch zu beantworten, hätte den Probanden oftmals zu sehr gefordert und daher sollte der Proband diese alleine in einer ruhigen Minute bearbeiten.

Pulsatiles Stimulationsschema

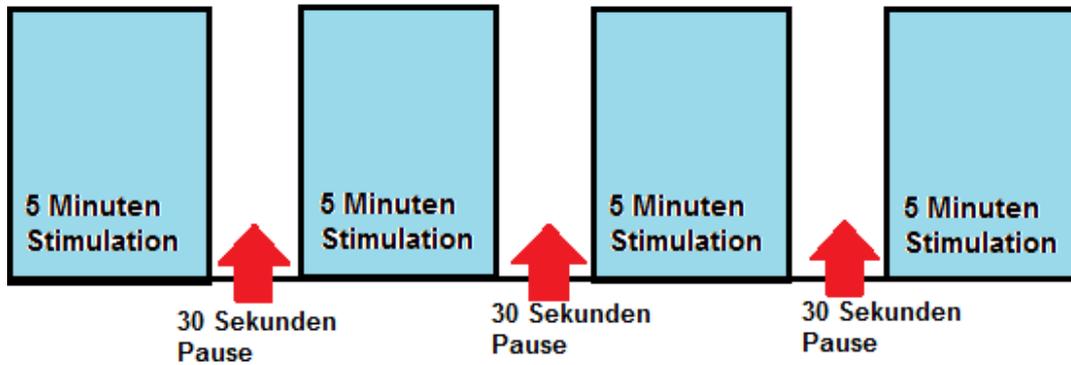


Abb. 3: Skizze des pulsatilen Stimulationsschemas (Quelle: Eigene Darstellung)

2.4. Visuelle Analogskala zur momentanen emotionalen Lage

Jeweils vor und nach jeder Stimulation sollte von jedem Probanden eine visuelle Analogskala zur momentanen emotionalen Lage ausgefüllt werden, um etwaige Unterschiede in der Befindlichkeit der Probanden festzustellen. Auf einer 10 cm lange Linie sollte jeder Proband mit einem Kreuz markieren, wie traurig bzw. fröhlich er sich gerade fühlt, ob er gerade eher pessimistisch oder eher optimistisch ist, ob er sich erschöpft oder erholt fühlt und wie es dem Probanden zum jetzigen Zeitpunkt generell geht, ob sehr schlecht oder sehr gut. Die Extreme standen dabei immer an den Enden der Linie, also beispielsweise 0 cm für traurig und 10 cm für fröhlich (s. Abb. 4).

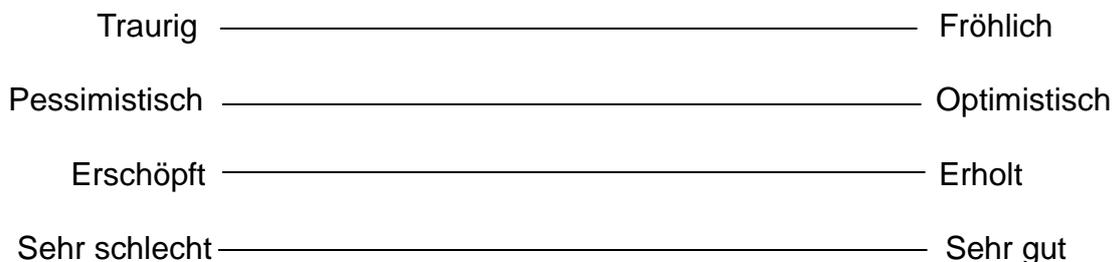


Abb. 4: Visuelle Analogskala zur Bewertung der augenblicklichen emotionalen Verfassung (Quelle: Eigene Darstellung)

2.5. Versuchsablauf der Ableitung der evozierten Potentiale

Bei 10 Probanden wurden zusätzlich sogenannte evozierte Potentiale abgeleitet. Dieser Versuch wurde immer vor der eigentlichen 20 minütigen Versuchs- und Kontrollstimulation durchgeführt. Auch dafür hatten die Probanden vorher eine gesonderte Einverständniserklärung (s. Anhang) unterschrieben.

Für diese Zusatzuntersuchung wurde der Proband nachdem das erste Mal seine jetzige emotionale Lage auf der visuellen Skala erfasst wurde, auf einem bequemen Stuhl platziert. Mit einem Maßband wurde daraufhin nach dem allgemein anerkannten 10-20 System der Kopf vermessen. Die Elektrodenpositionen Fz, F3, F4, C3, C4, O1, O2, T3 und T4 wurden nun mit einem Gel zur Erhöhung der Leitfähigkeit (Nuprep Skin Prep Gel der Firma Weaver & Company) eingestrichen. Für diese Vorbehandlung wurde ein handelsüblicher Holzspatel verwendet. Danach wurden die Elektroden (Silber, Durchmesser 10mm) mit Hilfe einer Haftpaste (Ten20 conductive EEG Paste der Firma Weaver & Company) an diesen Stellen am Kopf fixiert. Nachdem die um die Stirn gewickelte, angefeuchtete Erdungselektrode angeschlossen war, wurde der Proband auf eine bequeme Untersuchungsliege gelegt. Dann wurde wie oben beschrieben am Ohr stimuliert. Zuerst erfolgte die Stimulation am Tragus, der Stelle des Vagus - Innervationsgebietes und dann am Ohrläppchen, der Stelle des reinen Trigemini - Innervationsgebietes. Die Stimulationsbedingungen wurden gewählt wie von Fallgatter und Kollegen (Fallgatter, Neuhauser et al. 2003) angegeben (elektrische Rechteckimpulse, Stimulationsfrequenz 0,5 Hz, Interstimulationsintervall 2 s, Impulsdauer 20 μ s). Stimuliert wurde mit einer Intensität von 8 mA. Die evozierten Potentiale wurden dabei bipolar von den Elektrodenpositionen C3-F3, C4-F4, Fz-F3, Fz-F4, T3-O1 und T4-O2 abgeleitet. Dabei wurden mindestens 100 artefaktfreie Ereignisse (Artefakt-Kriterium $\pm 40 \mu$ V) gemittelt (s. Abb. 5). Zur Verringerung der Artefakte wurde diese Untersuchung in einem abgedunkelten und ruhigen Raum durchgeführt.

Die bei der Ableitung entstandenen peak-to-peak Amplituden (P1-N1 und N1-P2) wurden automatisch gemessen, konnten aber bei Bedarf manuell korrigiert werden. Die Ableitung der beiden Potentiale dauerte im Schnitt zehn Minuten. Unsere Hypothese hierbei lautete, dass unter Stimulation des Tragus ein anderes Potential zu messen ist, als wenn am Ohrläppchen stimuliert wurde.

Nach der Ableitung der beiden Potentiale wurden die Skalp-Elektroden entfernt und der Proband wurde wie unter 2.3. erklärt 20 Minuten lang stimuliert. Dabei wurde auch hier mal mit der Versuchs- (Vagus) und mal mit der Kontrollgruppe (Trigeminus) begonnen. Nach den 20 Minuten erfolgte genauso wie bereits erwähnt die Testung mittels visueller Skala zur emotionalen Lage, bevor mit der zweiten entsprechenden Stimulation weitergemacht wurde. Auch danach wurde wieder ein drittes Mal die emotionale Lage mittels visueller Analogskala ermittelt. Am Ende des Versuches wurde ebenfalls der Hamilton – Depressionsscale erfragt (Hamilton 1960). Darüber hinaus erhielt jeder der zehn Probanden die unter 2.3. bereits erwähnten Fragebögen (Beck Depressions - Inventar 2 (BDI 2), Allgemeine Depressions Skala (ADS-L), Test zur Erfassung der Schwere einer Depression (TSD), Fragebogen zur Depressionsdiagnostik (DSM IV), allgemeiner Anamnesebogen) zur selbstständigen Beantwortung auf Station (Obermair, Stoll et al. 1983, Hautzinger and Bailer 1993, Kühner 1997, Hautzinger, Keller et al. 2006).

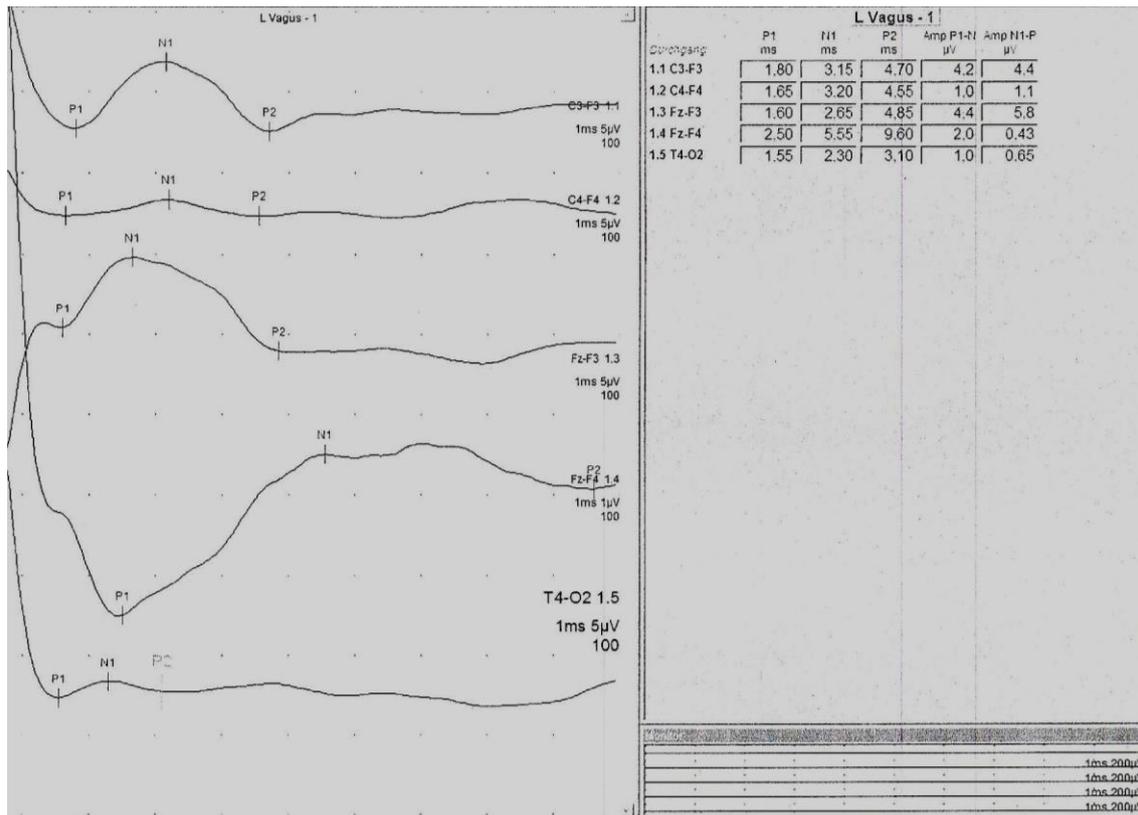


Abb. 5: Exemplarischer Ausdruck der abgeleiteten evozierten Potentiale, hier unter Vagusnervstimulation (Quelle: Eigene Fotografie)

2.6. Fragebögen zur Charakterisierung des Patientenkollektivs

Zur besseren Charakterisierung des Patientenkollektivs wurden verschiedene Fragebögen abgefragt. Am Ende des Versuchsablaufes wurde gemeinsam mit dem Patienten die Hamilton - Depressionsskala bearbeitet (Hamilton 1960). Als Selbstrating-Verfahren wurden das Beck Depressions - Inventar 2 (BDI 2), die Allgemeine Depressions Skala (ADS-L), der Test zur Erfassung der Schwere einer Depression (TSD), der Fragebogen zur Depressionsdiagnostik (DSM IV) und ein allgemeiner Anamnesebogen zur selbstständigen Beantwortung im Laufe des Tages auf Station mitgegeben (Obermair, Stoll et al. 1983, Hautzinger and Bailer 1993, Kühner 1997, Hautzinger, Keller et al. 2006). Diese sollen nun im Folgenden vorgestellt werden.

2.6.1. Der Hamilton - Depression Scale (HAMD)

Die Hamilton - Depression Skala (HAMD) ist ein allgemein anerkannter Fremdbewertungs-Bogen, was bedeutet, dass der Proband selber keinen Fragebogen ausfüllen muss, sondern dass dieser durch einen anderen, in diesem Falle den Versuchsleiter bewertet wird. Hierbei soll die jeweilige Schwere der Depression in einem standardisierten Interview ermittelt werden. Anfangs bestand der Test aus 17 Fragen, heute gibt es verschiedene Versionen. In dieser Studie wurde der HAMD 21 bestehend aus 21 Fragen verwendet. Dabei gibt es verschiedene Kategorien, die je nach dem Ausprägungsgrad des abgefragten Symptoms jeweils mit Punkten von 0 bis 4 versehen sind. Kategorien sind hier beispielsweise Interessenverlust, Gewichtsabnahme oder Schlafstörungen. Ab 10 Punkten spricht man von einer leichten, ab 20 Punkten von einer mittelschweren und ab 30 Punkten von einer schweren Depression (Hamilton 1960).

2.6.2. Test zur Erfassung der Schwere einer Depression (TSD)

Dieser Test dient zum Abschätzen der Schwere einer Depression. Hier soll der Proband bei 30 Fragen einschätzen, ob eine Aussage auf ihn überhaupt nicht, ein bisschen, ziemlich stark oder sehr stark zutrifft. Im Grunde dient dieser Test eher zur Verlaufskontrolle als zur Diagnose einer Depression. Ein Punktwert von über 58 Punkten deutet auf eine Depression hin (Obermair, Stoll et al. 1983).

2.6.3. Allgemeine Depressions - Skala (ADS-L)

Ähnlich wie der TSD (siehe 2.6.2.) dient die Allgemeine Depressions - Skala (ADS-L) zur Einschätzung der Schwere einer Depression und weniger zur Diagnostik. Der ADS-L besteht aus 20 Items, die bei dem Probanden abgefragt werden. Dabei erfragt der Test, ob verschiedene Beschwerden innerhalb der letzten Woche aufgetreten sind. Zur Auswahl stehen dabei die Antworten „selten“ (0 Punkte), „manchmal“ (1 Punkt), „öfters“ (2 Punkte) und „meistens“ (3 Punkte). Neben emotionalen Beschwerden werden auch motorische, somatische oder kognitive Beschwerden erfragt. Der Test besteht dabei aus 16

positiven und 4 negativen Items. Dabei werden die negativen Items umgekehrt ausgewertet wie die positiven, das heißt, die Antwort „selten“ gibt hier nicht 0, sondern 3 Punkte und „meistens“ gibt hier nicht 3, sondern 0 Punkte. So lässt sich schließlich ein Punktwert ermitteln, der bei einem Wert von über 23 Punkten auf eine Depression hinweist. Außerdem kann mittels einer Formel (Wert der negativen Items – 4 x Wert der positiven Items) analysiert werden, wie valide die Antworten des Probanden sind. Je weiter dieser Wert die Grenze von - 28 Punkten unterschreitet, desto mehr darf die Validität des Tests in Frage gestellt werden (Hautzinger and Bailer 1993).

2.6.4. Beck Depressions - Inventar 2 (BDI 2)

Das Beck Depressions - Inventar ist eines der gängigsten Testverfahren, welches versucht, die Schwere einer Depression einzuordnen. Dabei soll der Proband 21 Fragen zu Symptomen und der Gefühlslage der vergangenen Woche beantworten. Zu jeder Frage gibt es 4 Möglichkeiten zu antworten, die in ihrer Stärke zunehmen (0 = ich bin nicht traurig, 1 = ich bin traurig, 2 = ich bin die ganze Zeit traurig und komme nicht davon los, 3 = ich bin so traurig, dass ich es kaum noch ertrage). Am Ende werden die Punkte zusammengezählt. Insgesamt kann ein Punktwert von 63 Punkten erzielt werden. Ein Punktwert von 9-13 Punkten ist ein Hinweis für eine minimale Depression. Die Werte 14-19 Punkte sprechen für eine leichte Depression. Die Werte 20-28 Punkte deuten auf eine mittelschwere Depression hin und ab 29 Punkten spricht man von einer schweren Depression (Hautzinger, Keller et al. 2006).

2.6.5. Fragebogen zur Depressionsdiagnostik DSM IV

Dieser Test ist ein Fragebogen zur Selbstbeurteilung depressiver Symptome, welcher sowohl zum Einschätzen der Schwere einer Depression als auch als Fallfindungsinstrument zum Screening depressiver Phasen in der klinischen Praxis verwendet wird. Dabei erfragt der Test 18 Items zu den Symptomen des Probanden. Mit Hilfe der Punktzahl kann die Schwere einer Depression ermittelt werden. Der Vorteil im Vergleich zu anderen Depressionsfragebögen ist, dass hier der Summenwert in Bezug zu prozentualen Häufigkeiten verschiedener

Vergleichsgruppen gesetzt wird. Dabei wurden Werte von ebenfalls an Depressionen erkrankten Menschen als auch von einer gesunden Kontrollgruppe eingeholt. Es gibt hier also keinen Schwellenwert, ab dem man von einer depressiven Episode spricht, sondern nur Vergleichswerte. Dabei lagen in statistischen Auswertungen bei 50% depressiver Patienten, die in stationärer Behandlung waren, die Werte bei 32 und höher.

Gleichzeitig gibt es jedoch auch eine Schablone, anhand derer man einordnen kann, welche Items in jedem Fall für die Diagnose einer typischen depressiven Episode erfüllt sein müssen. Richtet sich die Schwere der Depression nach dem Punktwert, so wird hier auf bestimmte Items eine besondere Gewichtung gelegt, so dass diese in jedem Fall für die Diagnose einer typischen depressiven Episode erfüllt sein müssen. Übersteigt ein ausgefüllter Fragebogen den Anteil von mehr als zwei unbeantworteten Items, so ist die Gültigkeit des Testbogens fraglich. Kreuzt ein Proband pro Item mehrere Antworten an, so wird nur die jeweils höchste Wertung verwendet. Bei dieser Studie wurde die Kurzform (Version B) gewählt (Kühner 1997).

2.6.6. Allgemeiner Anamnesefragebogen

Zur besseren Charakterisierung des Testkollektivs wurde jedem Probanden zusätzlich zu den psychologischen Fragebögen noch ein eigens erstellter Anamnesefragebogen zur Bearbeitung mitgegeben. Neben Größe, Gewicht und Medikation wurde der Drogen-, Alkohol-, und Zigarettenkonsum erfragt. Ferner erfolgte auch eine Erfassung von Vorerkrankungen, wie beispielsweise Tumorerkrankungen, Hör- bzw. Sehstörungen oder vorangegangener Operationen. Dies sollte die Möglichkeit bieten, das Probandenkollektiv noch besser zu charakterisieren und Komorbiditäten zu detektieren. Diese waren bei der Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien bereits anhand der stationären Akten und in Gesprächen mit den behandelnden Ärzten überprüft worden, sollten hier aber für die Probandencharakterisierung im Rahmen der Studie noch einmal systematisch erfasst werden.

2.7. Weitere Testinstrumente

In Ergänzung zu den visuellen Analogskalen zur momentanen emotionalen Lage, welche für die Beantwortung der Haupthypothese erhoben wurden, durchliefen die Probanden zusätzlich ein Bildbewertungsexperiment. Hierbei wurden den Probanden 30 Bilder der unterschiedlichsten Kategorien (negative Bilder, neutrale Bilder, positive Bilder) gezeigt. Die Probanden sollten dabei vor bzw. jeweils nach der Versuch- und Kontrollstimulation diese auf einer 10 cm langen Linie bewerten, wie angenehm bzw. unangenehm und wie aufregend bzw. nicht aufregend sie diese Bilder empfanden. Die Bilder waren dabei dem International Affective Picture System (IAPS) entnommen (Lang, Bradley et al. 1997). Auch hier standen die Extreme dabei immer an den Enden der Linie. Die Darstellung dieser sekundären Zielvariablen übersteigt jedoch den Rahmen dieser Arbeit. In der Auswertung und Diskussion wird daher ausschließlich auf die in den vorherigen Abschnitten ausführlich beschriebenen Fragebögen zur momentanen emotionalen Lage und depressiver Symptomatik eingegangen.

2.8. Statistische Auswertung

Die Auswertung wurde mit dem Statistikprogramm SPSS Version 20 durchgeführt. Als Signifikanzniveau wurde $\alpha = 0,05$ festgelegt. Bis zu einem $p < 0,1$ wurde ein Trend vermutet.

a) Statistische Auswertung der Bewertungen der visuellen Analogskala

Insgesamt gab es vier Emotionen zu bewerten, nämlich wie traurig bzw. fröhlich der Proband sich fühlt (Emotion 1), wie pessimistisch bzw. optimistisch dieser gerade denkt (Emotion 2), wie erschöpft bzw. erholt dieser gerade ist (Emotion 3) und wie es diesem generell gerade geht, ob sehr schlecht oder sehr gut (Emotion 4). Die Auswertung wurde dabei für die kontinuierliche und die pulsatile Stimulation getrennt durchgeführt.

Für die Auswertung der visuellen Analogskala wurde eine ANOVA mit Messwiederholung mit der Innersubjektvariablen präpost und der

Innersubjektvariablen Stimulationsart durchgeführt. Als Zwischensubjektvariable wurde die Reihenfolge eingetragen, da es Probanden gab, die zuerst die Versuchs- und dann die Kontrollstimulation (Reihenfolge 1) und Probanden, die zuerst die Kontroll- und dann die Versuchsstimulation (Reihenfolge 2) erhalten hatten. Die Bedeutung der verschiedenen Haupt- und Interaktionseffekte seien im Folgenden kurz erläutert.

Der Haupteffekt präpost untersucht alle Werte der Versuch- und Kontrollstimulation zusammengenommen vor der Stimulation im Vergleich zu nach der Stimulation.

Der Haupteffekt Stimulationsart vergleicht alle Werte der Versuchsstimulation (vorher und nachher zusammengefasst) mit allen Werten der Kontrollstimulation (ebenfalls vorher und nachher zusammengefasst).

Der Interaktionseffekt präpost*Reihenfolge untersucht alle Werte der Versuch- und Kontrollstimulation zusammengenommen vor der Stimulation im Vergleich zu nach der Stimulation in Reihenfolge 1 (zuerst Versuch-, dann Kontrollstimulation) und Reihenfolge 2 (zuerst Kontroll-, dann Versuchsstimulation). War dieser Wert signifikant so wurden zur post-hoc Analyse die Differenzen der Versuchs- und Kontrollstimulation nachher-vorher gebildet. Man erhält dabei eine Art absoluten „Stimulationseffekt“. Dieser absolute Stimulationseffekt wurde nun in einem t-Test für unabhängige Stichproben für die Reihenfolge 1 und 2 verglichen.

Der Interaktionseffekt Stimulationsart*Reihenfolge beschreibt ob sich die Stimulationsarten Versuch- und Kontrolle (vorher und nachher Werte zusammengefasst) in Reihenfolge 1 und 2 unterscheiden. Zur post-hoc Analyse bei signifikantem Wert wurden hierfür die Mittelwerte aus den Werten vorher und nachher für die Versuchs- und die Kontrollstimulation separat gebildet. Damit hatte man nun wieder absolute, zusammengefasste Werte für jede Stimulationsart. Diese konnten nun zwischen Versuchs- und Kontrollstimulation

getrennt für Reihenfolge 1 und 2 mittels t-Test für unabhängige Stichproben verglichen werden.

Der Interaktionseffekt präpost*Stimulationsart ist zusammen mit dem Interaktionseffekt präpost*Stimulationsart*Reihenfolge für die Fragestellung der Untersuchung der Wichtigste. Er untersucht nämlich, ob die vorher/nachher Werte für die Versuchsstimulation anders sind als die der Kontrollstimulation. Mit anderen Worten, ob es einen signifikanten vorher/nachher Stimulationseffekt bei der einen Stimulationsart im Vergleich zur anderen gibt. Die Untersuchung dieses Interaktionseffektes ist notwendig, da bei getrennter vorher/nachher Untersuchung der beiden Stimulationsarten keine allgemeingültige Aussage einer besseren Stimulationswirkung einer Stimulationsart getroffen werden kann. War dieser Interaktionseffekt signifikant so wurden für die post-hoc Analyse wieder die Differenzen nachher-vorher gebildet. Man erhielt nun wieder einen absoluten „Stimulationseffekt“. Dieser absolute Stimulationseffekt wurde mittels t-Test für unabhängige Stichproben zwischen Versuchs- und Kontrollstimulation verglichen.

Der Interaktionseffekt präpost*Stimulationsart*Reihenfolge untersucht, ob es einen vorher/nachher Effekt zwischen Versuchs- und Kontrollstimulation in Reihenfolge 1 oder 2 gibt. War dieser Wert signifikant, so wurde in der post-hoc Analyse hierzu zunächst der Faktor präpost durch die Bildung der Differenzen nachher-vorher von 2 Faktoren, nämlich die Werte vorher und die Werte nachher auf einen Faktor, die Differenz nachher-vorher reduziert. Man erhält wieder einen Art „absoluten Stimulationseffekt“ gesondert für die Versuchs- und Kontrollstimulation. Daraufhin wurde nochmals eine ANOVA mit der Innersubjektvariablen Stimulationseffekt (Differenzen der Versuchs- und Kontrollstimulation) und der Zwischensubjektvariablen Reihenfolge gerechnet. Der Haupteffekt Stimulationseffekt untersucht dabei erneut ob es einen signifikanten vorher/nachher Effekt zwischen der Versuchs- und Kontrollstimulation unabhängig der Reihenfolge gibt. Der Interaktionseffekt Stimulationseffekt*Reihenfolge analysiert, ob dieser vorher/nachher Effekt

zwischen den beiden Stimulationsarten Versuch und Kontrolle von der Reihenfolge abhängig ist. War dieser Interaktionseffekt signifikant so musste eine weitere post-hoc Analyse durchgeführt werden. Hierzu wurde ein t-Test für gepaarte Stichproben verwendet. Die Paarungen waren dabei die oben genannten Differenzen der entsprechenden Versuch- und Kontrollstimulation in Reihenfolge 1 und 2.

b) Statistische Auswertung der evozierten Potentiale

Für den Vergleich der evozierten Potentiale zwischen Versuchs- und Kontrollstimulation wurde ein t-Test für gepaarte Stichproben verwendet. Die gepaarten Stichproben waren dabei jeweils die Latenzen oder Amplituden bei Versuchs- und Kontrollstimulation.

Dabei wurden die Latenzen der Komponenten P1, N1 und P2 der somatosensibel evozierten Potentiale, sowie die peak to peak-Amplituden P1-N1 und N1-P2 in Ableitung C3F3 und Ableitung FzF3 zwischen Versuchs- und Kontrollstimulation verglichen.

Darüber hinaus wurde die Effektstärke nach der Klassifikation von Cohen (Mittelwert der Differenzen/Standardabweichung) berechnet. Bei einem negativen Ergebnis wurde der Absolutbetrag genommen. Dabei wurde für eine Effektstärke um 0,2 ein geringer, für eine Effektstärke um 0,5 ein mittlerer und für eine Effektstärke um 0,8 ein großer Effekt angenommen (Cohen 1988). Bei der Effektstärke handelt es sich um ein von der Stichprobengröße unabhängiges Maß für den Unterschied zwischen zwei Gruppen. So können bei kleinen Stichproben nicht signifikante Ergebnisse besser eingeschätzt werden.

3. Ergebnisse

3.1. Auswertung der Anamnesebögen

An der Studie beteiligten sich 50 Patienten mit der Diagnose einer uni- oder bipolaren Depression, die von den verschiedenen Stationen der Universitätsklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie Würzburg rekrutiert wurden. 30 Probanden wurden dabei kontinuierlich und 20 Probanden pulsatil stimuliert. Zur besseren Übersicht sind hier lediglich die Mittelwerte der Stimulationsstärke aufgeführt. Eine Tabelle zur Übersicht der Stimulationsstärke jedes einzelnen Probanden befindet sich im Anhang (s. Tabelle 30 und 31).

Das Alter der 30 Probanden, die nach dem kontinuierlichen Stimulationsschema stimuliert wurden, lag zwischen 18 und 61 Jahren (MW 41,8 Jahre \pm SD 13,4 Jahre). Davon waren 13 Probanden weiblich (43,3%) und 17 Probanden männlich (56,6%). 27 der Versuchspersonen waren Rechtshänder, 3 der Versuchspersonen linkshändig. Insgesamt lag die Stromstärke der kontinuierlichen aurikulären VNS zwischen 0,4 mA und 2,4 mA (MW 1,32 mA \pm SD 0,52 mA). Die Stromstärke der Kontrollgruppe im Innervationsgebiet des Trigeminus lag hingegen zwischen 0,6 mA und 2,0 mA (MW 1,17 mA \pm SD 0,33 mA).

Das Alter der 20 Probanden, die nach dem pulsatilen Stimulationsschema stimuliert wurden, lag zwischen 18 und 74 Jahren (MW 44,1 Jahre \pm SD 16,4 Jahre). Von diesen 20 Personen waren 12 weiblich (60%) und 8 männlich (40%). Nur eine Versuchsperson war Linkshänder, der Rest war rechtshändig. Das pulsatile Stimulationsschema war dergestalt, dass jeweils nach 5 Minuten eine Stimulationspause von 30 Sekunden folgte, um dann die Stromstärke wieder erneut einzustellen.

Die durchschnittliche Stromstärke der pulsatilen tVNS lag über die Zeit von 20 Minuten gemittelt zwischen 1,2 mA und 2,3 mA (MW 1,67 mA \pm SD 0,30 mA). Die Startintensität lag dabei zwischen 0,8 mA und 2,0 mA (MW 1,40 mA \pm SD 0,29 mA). Dabei konnte durchschnittlich die Intensität nach 5 Minuten um 0,21

mA \pm SD 0,12 mA, nach 10 Minuten um 0,13 mA \pm SD 0,10 mA und nach 15 Minuten um 0,12 mA \pm SD 0,08 mA erhöht werden. Das ergibt im Schnitt eine Erhöhung der Intensität im Vergleich zum Anfang um 0,46 mA \pm SD 0,21 mA. Die durchschnittliche Intensität der pulsatischen aurikulären Kontrollstimulation hingegen lag über die Zeit von 20 Minuten gemittelt zwischen 1,1 mA und 2,0 mA (MW 1,58 mA \pm SD 0,26 mA). Die Startintensität lag hier zwischen 0,8 mA und 1,8 mA (MW 1,36 mA \pm SD 0,27 mA). Dabei konnte die Intensität durchschnittlich nach 5 Minuten um 0,16 mA \pm SD 0,10 mA, nach 10 Minuten um 0,16 mA \pm SD 0,12 mA und nach 15 Minuten um 0,10 mA \pm SD 0,09 mA erhöht werden. Das ergibt hier im Schnitt eine Erhöhung der Intensität im Vergleich zum Anfang um 0,41 mA \pm SD 0,21 mA (s. Tabelle1).

	Durchschnittliche Intensität	Durchschnittliche Startintensität	1. Erhöhung	2. Erhöhung	3. Erhöhung	Durchschnittliche Erhöhung gesamt
Vagusnerv - stimulation	1,67 \pm 0,30 mA	1,40 \pm 0,29 mA	0,21 \pm 0,12 mA	0,13 \pm 0,10 mA	0,12 \pm 0,08 mA	0,46 \pm 0,21 mA
Kontrollstimulation	1,58 \pm 0,26 mA	1,36 \pm 0,27 mA	0,16 \pm 0,10 mA	0,16 \pm 0,12 mA	0,10 \pm 0,09 mA	0,41 \pm 0,21 mA

Tab. 1: Übersicht über die durchschnittlichen Intensitäten und Intensitätserhöhungen (nach 5, 10 und 15 Minuten) der pulsatischen Stimulation

Leider konnten nicht alle ausgeteilten Fragebögen zur Charakterisierung der Probanden wieder zurückerhalten werden, so dass die Auswertung hierfür nur bei insgesamt 39 Patienten durchgeführt werden konnte. 23 Patienten, deren Fragebögen zurückerhalten werden konnten, sind kontinuierlich (11 Probanden nach Reihenfolge 1 und 12 Probanden nach Reihenfolge 2) und 16 Patienten, deren Fragebögen zurückerhalten werden konnten, sind pulsatil stimuliert worden (9 Probanden nach Reihenfolge 1 und 7 nach Reihenfolge 2).

Zur besseren Übersicht ist die Auswertung dieser Fragebögen tabellarisch dargestellt (s. Tabelle 2). Dabei entspricht der Durchschnittswert der Hamilton - Depressionsskala (HAMD) über alle Gruppen, mindestens der Diagnose einer leichten, in der Untergruppe, die nach Reihenfolge 2 unter pulsatischen Stimulationsbedingungen stimuliert wurde, sogar für die Diagnose einer mittelschweren Depression (Hamilton 1960). Auch der Durchschnittswert der Auswertung des Tests zur Erfassung der Schwere einer Depression (TSD)

entspricht in allen Gruppen der Diagnose Depression, welche hier ab einem Punktwert größer 58 gegeben ist (Obermair, Stoll et al. 1983). Der Durchschnittswert der Auswertung des Beck Depressions - Inventars 2 (BDI 2) entspricht in nahezu allen Gruppen der Diagnose einer schweren Depression. Lediglich die Untergruppen, die nach Reihenfolge 1 sowohl unter kontinuierlichen als auch unter pulsatischen Stimulationsbedingungen stimuliert wurden, entsprechen der Diagnose einer mittelschweren Depression (Hautzinger, Keller et al. 2006). Ebenso entspricht der Durchschnittswert aus der Allgemeinen Depressionsskala (ADS-L) in allen Gruppen der Diagnose einer Depression, welche in diesem Fragebogen ab einen Punktwert von 23 Punkten gegeben ist (Hautzinger and Bailer 1993). Der Durchschnittswert aus dem Fragebogen für Depressionsdiagnostik (DSM IV) liegt in nahezu allen Gruppen leicht unter dem Wert, der bei einer großen Zahl von depressiven Patienten im Durchschnitt gemessen wurde. Dort lagen nämlich bei 50% der depressiven Patienten die Werte bei 32 und höher. Lediglich die Untergruppe, die nach Reihenfolge 2 unter pulsatischen Stimulationsbedingungen stimuliert wurde, lag hier über diesem ermittelten statistischen Wert (Kühner 1997). Bei jedem Patienten lag jedoch ohnehin die Diagnose einer uni- oder bipolaren Depression in der Patientenakte vor.

Probanden	Gesamt	Stimulationsart					
		Kontinuierlich			Pulsatil		
		Gesamt	Reihenfolge		Gesamt	Reihenfolge	
			1	2		1	2
HAMD	17,44 ± 6,66	16,27 ± 7,09	16,20 ± 7,76	16,33 ± 6,34	19,20 ± 5,52	17,20 ± 4,94	21,20 ± 5,34
TSD	71,59 ± 16,93	71,57 ± 18,39	69,18 ± 19,40	73,75 ± 17,12	71,63 ± 14,57	68,89 ± 11,26	81,57 ± 12,09
BDI 2	33,42 ± 14,85	31,00 ± 11,60	25,90 ± 12,98	35,25 ± 8,17	36,75 ± 17,88	29,56 ± 9,60	46,00 ± 21,44
ADS-L	31,31 ± 9,61	31,17 ± 10,40	29,36 ± 11,80	32,83 ± 8,58	31,50 ± 8,34	30,78 ± 9,25	32,43 ± 6,88
DSM IV	28,77 ± 10,06	28,70 ± 10,57	25,73 ± 12,81	31,42 ± 6,95	28,88 ± 9,27	25,67 ± 8,71	33,00 ± 8,28

Tab. 2: Übersicht über die Fragebögen zur Patientencharakterisierung

Im Anhang befinden sich noch weitere Nebendiagnosen der Patienten, die auf den Anamnesebögen erfasst wurden (s. Anhang 7.2. Weitere Charakterisierungen der Patienten).

3.2. Auswertung der Stimulationswirkung auf affektive Parameter

Zur Erfassung der Stimulationswirkung bezüglich affektiver Parameter wurde die oben genannte visuelle Analogskala verwendet. Für die Auswertung wurde eine ANOVA mit Messwiederholung mit der Innersubjektvariablen präpost und der Innersubjektvariablen Stimulationsart durchgeführt. Als Zwischensubjektvariable wurde die Reihenfolge eingetragen, da es Probanden gab, die zuerst die Versuchs- und dann die Kontrollstimulation und Probanden, die zuerst die Kontroll- und dann die Versuchsstimulation bekommen hatten. Für die Bedeutung der einzelnen Haupt- und Interaktionseffekte siehe Kapitel 2.8. (Statistische Auswertung). Bei signifikantem Interaktionseffekt wurde eine post hoc Analyse mittels t- Test durchgeführt. Näheres hierzu siehe ebenfalls Kapitel 2.8. (Statistische Auswertung).

Insgesamt gab es vier Emotionen zu bewerten, nämlich wie traurig bzw. fröhlich der Proband sich fühlt (Emotion 1), wie pessimistisch bzw. optimistisch dieser gerade denkt (Emotion 2), wie erschöpft bzw. erholt dieser gerade ist (Emotion 3) und wie es diesem generell gerade geht, ob sehr schlecht oder sehr gut (Emotion 4). Die Auswertung wurde für die kontinuierliche und die pulsatile Stimulation getrennt durchgeführt. Als Signifikanzniveau wurde $\alpha = 0,05$ festgelegt. Bis zu einem $p < 0,1$ wurde ein Trend vermutet.

3.2.1. Kontinuierliche Stimulation

Die Anzahl der Probanden betrug $n = 30$, wobei die eine Hälfte $n = 15$ zuerst Versuchs- und dann Kontrollstimulation (Reihenfolge 1) erhielt, während die andere Hälfte $n = 15$ zuerst Kontroll- und dann Versuchsstimulation (Reihenfolge 2) bekam.

a) Emotion 1 (traurig-fröhlich)

Es gibt einen signifikanten Haupteffekt präpost ($F(1,00; 28,00) = 10,86; p = 0,003$) bezüglich des Merkmals traurig fröhlich. Ferner zeigt sich ein Haupteffekt Stimulationsart ($F(1,00; 28,00) = 6,83; p = 0,014$).

Der Interaktionseffekt präpost*Reihenfolge ist ebenfalls signifikant ($F(1,00; 28,00) = 6,83; p = 0,014$). Die post hoc Analyse zeigt einen Trend zwischen Reihenfolge 1 und 2 ($t(58) = 1,98; p = 0,052$). Es macht dabei den Anschein, dass der vorher/nachher Effekt bei Versuch- und Kontrollstimulation zusammengenommen in Reihenfolge 1 größer ist als in Reihenfolge 2.

Ebenfalls zeigt der Interaktionseffekt Stimulationsart*Reihenfolge einen signifikanten Effekt ($F(1,00; 28,00) = 10,86; p = 0,003$). Die post hoc Analyse zeigt jedoch keinen signifikanten Unterschied der Stimulationsarten Versuch und Kontrolle in Reihenfolge 1 und 2 (Reihenfolge 1: $t(28) = -1,48; p = 0,15$; Reihenfolge 2: $t(28) = -0,18; p = 0,86$).

Keinen signifikanten Zusammenhang ergibt sich bei dem für die Fragestellung relevanten Interaktionseffekt präpost*Stimulationsart ($F(1,00; 28,00) = 2,22; p = 0,15$). Das bedeutet, die Probanden fühlten sich nach der Versuchsstimulation nicht signifikant fröhlicher oder trauriger, als Probanden nach der Kontrollstimulation.

Ebenfalls zeigt der Interaktionseffekt präpost*Stimulationsart*Reihenfolge ($F(1,00; 28,00) = 0,57; p = 0,46$) keinen signifikanten Effekt.

		Mittelwert	Standard- fehler	df	df (Fehler)	F	p-Wert
Haupteffekt präpost	Prä	4,788	0,358	1	28	10,86	0,003
	Post	5,368	0,336				
Haupteffekt Stimulationsart	Versuch	4,848	0,341	1	28	6,83	0,014
	Kontrolle	5,308	0,354				
Interaktionseffekt präpost*Reihenfolge				1	28	6,83	0,014
Interaktionseffekt Stimulationsart*Reihenfolge				1	28	10,86	0,003
Interaktionseffekt präpost*Stimulationsart				1	28	2,22	0,147
Interaktionseffekt präpost*Stimulationsart*Reihenfolge				1	28	0,565	0,459

Tab.3: Übersicht Haupt- und Interaktionseffekte

Reihenfolge	Mittelwert Differenz (nachher-vorher) Versuch und Kontrolle	N	SD	T	df	p-Wert (2-seitig)
Reihenfolge 1	1,040	30	2,078	1,983	58	0,052
Reihenfolge 2	0,120	30	1,462			

Tab.4: Post-hoc Analyse Interaktionseffekt präpost*Reihenfolge

	Stimulationsart	Mittelwert (vorher/nachher)	N	SD	T	df	p-Wert (2-seitig)
Reihenfolge 1	Versuch	4,550	15	1,951	-1,479	28	0,150
	Kontrolle	5,590	15	1,901			
Reihenfolge 2	Versuch	5,147	15	1,777	-0,175	28	0,862
	Kontrolle	5,028	15	1,972			

Tab.5: Post-hoc Analyse Interaktionseffekt Stimulationsart*Reihenfolge

b) Emotion 2 (pessimistisch-optimistisch)

Auch hier zeigt sich ein signifikanter Haupteffekt präpost ($F(1,00; 28,00) = 18,93$; $p = 0,000$). Der Haupteffekt Stimulationsart ist nicht signifikant ($F(1,00; 28,00) = 1,02$; $p = 0,32$).

Bezüglich des Interaktionseffektes präpost*Reihenfolge zeigt sich ebenfalls kein signifikanter Effekt ($F(1,00; 28,00) = 1,02$; $p = 0,32$). Allerdings gibt es einen hochsignifikanten Interaktionseffekt bezüglich Stimulationsart*Reihenfolge ($F(1,00; 28,00) = 18,93$; $p < 0,001$). Die post-hoc Analyse zeigt jedoch keinen signifikanten Unterschied der Stimulationsarten Versuch und Kontrolle in Reihenfolge 1 und 2 (Reihenfolge 1: $t(28) = -0,81$; $p = 0,43$, Reihenfolge 2: $t(28) = -0,57$; $p = 0,58$).

Darüber hinaus zeigt sich kein Interaktionseffekt präpost*Stimulationsart ($F(1,00; 28,00) = 0,33$; $p = 0,57$). Das bedeutet die Probanden fühlten sich nach der Versuchsstimulation nicht optimistischer oder pessimistischer, als nach der Kontrollstimulation. Ebenfalls zeigt sich kein Interaktionseffekt präpost*Stimulationsart*Reihenfolge ($F(1,00; 28,00) = 0,001$; $p = 0,97$). Das bedeutet dieser Effekt, dass die Probanden nach der Versuchsstimulation ihren Gefühlszustand nicht anders als die Kontrollstimulation bewerteten war von der Reihenfolge unabhängig. Es machte daher auf die Fragestellung keinen Unterschied, ob die Probanden zuerst Versuchs- und dann Kontrollstimulation erhielten, oder ob zuerst Kontroll- und dann Versuchsstimulation erfolgte.

		Mittelwert	Standardfehler	df	df (Fehler)	F	p-Wert
Haupteffekt präpost	Prä	4,440	0,426	1	28	18,93	< 0,001
	Post	5,022	0,414				
Haupteffekt Stimulationsart	Versuch	4,663	0,434	1	28	1,020	0,321
	Kontrolle	4,798	0,405				
Interaktionseffekt präpost*Reihenfolge				1	28	1,020	0,321
Interaktionseffekt Stimulationsart*Reihenfolge				1	28	18,93	< 0,001
Interaktionseffekt präpost*Stimulationsart				1	28	0,327	0,572
Interaktionseffekt präpost*Stimulationsart*Reihenfolge				1	28	0,001	0,973

Tab.6: Übersicht Haupt- und Interaktionseffekte

	Stimulationsart	Mittelwert (vorher/nachher)	N	SD	T	df	p-Wert (2-seitig)
Reihenfolge 1	Versuch	4,240	15	2,537	-0,807	28	0,427
	Kontrolle	4,957	15	2,324			
Reihenfolge 2	Versuch	5,087	15	2,207	-0,567	28	0,575
	Kontrolle	4,640	15	2,109			

Tab.7: Post-hoc Analyse Interaktionseffekt Stimulationsart*Reihenfolge

c) Emotion 3 (erschöpft-erholt)

Auch hier zeigt sich ein signifikanter Haupteffekt präpost ($F(1,00; 28,00) = 7,24$; $p = 0,012$). Der Haupteffekt Stimulationsart ist nicht signifikant ($F(1,00; 28,00) = 2,12$; $p = 0,16$).

Bezüglich des Interaktionseffektes präpost*Reihenfolge zeigt sich ebenfalls kein signifikanter Effekt ($F(1,00; 28,00) = 2,12$; $p = 0,16$). Allerdings gibt es auch hier einen signifikanten Interaktionseffekt bezüglich Stimulationsart*Reihenfolge ($F(1,00; 28,00) = 7,26$; $p = 0,012$). In der post-hoc Analyse zeigt sich jedoch kein signifikanter Unterschied der Stimulationsarten Versuch und Kontrolle in Reihenfolge 1 und 2 (Reihenfolge 1: $t(28) = -0,91$; $p = 0,37$; Reihenfolge 2: $t(28) = -0,27$; $p = 0,79$).

Darüber hinaus zeigt sich kein Interaktionseffekt präpost*Stimulationsart ($F(1,00; 28,00) = 0,04$; $p = 0,89$). Das bedeutet die Versuchsstimulation hatte im Vergleich zur Kontrollstimulation keinen signifikanten vorher/nachher Einfluss auf die Vigilanz. Ebenfalls zeigt sich kein Interaktionseffekt präpost*Stimulationsart*Reihenfolge ($F(1,00; 28,00) = 2,21$; $p = 0,31$). Das bedeutet dieser Effekt war von der Reihenfolge der Stimulationen unabhängig.

		Mittelwert	Standardfehler	df	df (Fehler)	F	p-Wert
Haupteffekt präpost	Prä	4,663	0,434	1	28	7,235	0,012
	Post	5,172	0,426				
Haupteffekt Stimulationsart	Versuch	4,780	0,456	1	28	2,117	0,157
	Kontrolle	5,055	0,403				
Interaktionseffekt präpost*Reihenfolge				1	28	2,117	0,157
Interaktionseffekt Stimulationsart*Reihenfolge				1	28	7,235	0,012
Interaktionseffekt präpost*Stimulationsart				1	28	0,037	0,894
Interaktionseffekt präpost*Stimulationsart*Reihenfolge				1	28	2,214	0,305

Tab.8: Übersicht Haupt- und Interaktionseffekte

	Stimulationsart	Mittelwert (vorher/nachher)	N	SD	T	df	p-Wert (2-seitig)
Reihenfolge 1	Versuch	4,730	15	2,519	-0,911	28	0,370
	Kontrolle	4,513	15	2,181			
Reihenfolge 2	Versuch	4,830	15	2,478	-0,271	28	0,788
	Kontrolle	4,597	15	2,232			

Tab.9: Post-hoc Analyse Interaktionseffekt Stimulationsart*Reihenfolge

d) Emotion 4 (Allgemeinempfinden)

Hier gibt es einen signifikanten Haupteffekt präpost ($F(1,00; 28,00) = 13,58; p = 0,001$). Darüber hinaus zeigt sich kein signifikanter Haupteffekt Stimulationsart ($F(1,00; 28,00) = 0,31; p = 0,58$).

Ebenfalls gibt es keinen signifikanten Interaktionseffekt präpost*Reihenfolge ($F(1,00; 28,00) = 0,31; p = 0,58$).

Allerdings zeigt sich ein signifikanter Interaktionseffekt zwischen der Stimulationsart*Reihenfolge ($F(1,00; 28,00) = 13,58; p = 0,001$). In der post-hoc Analyse zeigt sich jedoch kein signifikanter Unterschied der Stimulationsarten Versuch und Kontrolle in Reihenfolge 1 und 2 (Reihenfolge 1: $t(28) = -0,91; p = 0,37$; Reihenfolge 2: $t(28) = -0,90; p = 0,38$).

Darüber hinaus gibt es keinen signifikanten Interaktionseffekt präpost*Stimulationsart ($F(1,00; 28,00) = 1,55; p = 0,22$). Das bedeutet, dass die Probanden sich nach der Versuchsstimulation nicht signifikant besser oder schlechter fühlten, als Probanden nach der Kontrollstimulation. Allerdings zeigt der Interaktionseffekt präpost*Stimulationsart*Reihenfolge einen signifikanten Effekt ($F(1,00; 28,00) = 5,22; p = 0,030$).

In der post-hoc Analyse hierzu wurde zunächst der Faktor präpost durch die Bildung der Differenzen nachher-vorher von 2 Faktoren, nämlich die Werte vorher und die Werte nachher auf einen Faktor die Differenz nachher-vorher reduziert. Hierfür wurde nochmals eine ANOVA mit der Innersubjektvariablen Stimulationseffekt (Differenzen der Versuchs- und Kontrollstimulation) und der Zwischensubjektvariablen Reihenfolge gerechnet. Dort zeigt sich kein Haupteffekt Stimulationseffekt ($F(1,00; 28,00) = 1,55; p = 0,224$). Das bedeutet, der absolute Stimulationseffekt (Differenzen aus nachher-vorher) der Versuchsstimulation unterscheidet sich nicht signifikant von dem der Kontrollstimulation. Allerdings zeigt sich ein signifikanter Interaktionseffekt Stimulationseffekt*Reihenfolge ($F(1,00; 28,00) = 5,22; p = 0,030$). Daher wurde für den Interaktionseffekt nochmals eine gesonderte post-hoc Analyse durchgeführt. Hierbei zeigt sich, dass bei Reihenfolge 1 kein signifikanter Unterschied zwischen Versuch und Kontrolle sichtbar ist, dass jedoch bei Reihenfolge 2 es zumindest einen Trend gibt, dass die Versuchs- und Kontrollstimulation anders wirken (Reihenfolge 1: $t(14) = 1,09; p = 0,29$; Reihenfolge 2: $t(14) = -2,01; p = 0,065$). Dabei bewerteten die Probanden nach Versuchsstimulation ihr allgemeines Empfinden im Schnitt um 0,42 schlechter, während sie dieses nach der Kontrollstimulation im Schnitt um 1,32 besser bewerteten. Es scheint daher so, als ob die Probanden bei Reihenfolge 2 (Versuchsstimulation als zweites angewendet) sich nach der Versuchsstimulation schlechter fühlten, als davor.

		Mittelwert	Standardfehler	df	df (Fehler)	F	p-Wert
Haupteffekt präpost	Prä	5,453	0,316	1	28	13,579	0,001
	Post	5,983	0,275				
Haupteffekt Stimulationsart	Versuch	5,678	0,295	1	28	0,309	0,582
	Kontrolle	5,758	0,298				
Interaktionseffekt präpost*Reihenfolge				1	28	0,309	0,582
Interaktionseffekt Stimulationsart*Reihenfolge				1	28	13,579	0,001
Interaktionseffekt präpost*Stimulationsart				1	28	1,546	0,224
Interaktionseffekt präpost*Stimulationsart*Reihenfolge				1	28	5,216	0,030

Tab.10: Übersicht Haupt- und Interaktionseffekte

	Stimulationsart	Mittelwert (vorher/nachher)	N	SD	T	df	p-Wert (2-seitig)
Reihenfolge 1	Versuch	5,227	15	1,928	-0,908	28	0,372
	Kontrolle	5,837	15	1,747			
Reihenfolge 2	Versuch	6,130	15	1,223	-0,899	28	0,376
	Kontrolle	5,680	15	1,505			

Tab.11: Post-hoc Analyse Interaktionseffekt Stimulationsart*Reihenfolge

	df	df (Fehler)	F	p-Wert
Haupteffekt Stimulationseffekt	1	28	1,546	0,224
Interaktionseffekt Stimulationseffekt*Reihenfolge	1	28	5,216	0,030

Tab.12: Post-hoc ANOVA für Interaktionseffekt präpost*Stimulationsart*Reihenfolge

Reihenfolge			Mittelwert	SD	Absoluter Stimulations- effekt	N	SD	T	df	p-Wert (2-seitig)
Reihenfolge 1	Versuch	prä	4,793	2,268	0,867	15	1,485	1,092	14	0,293
		post	5,660	1,842						
	Kontrolle	prä	5,660	1,842	0,353	15	0,875			
		post	6,013	1,759						
Reihenfolge 2	Versuch	prä	6,340	1,720	-0,420	15	1,975	-2,006	14	0,065
		post	5,920	1,407						
	Kontrolle	prä	5,020	1,739	1,320	15	1,707			
		post	6,340	1,721						

Tab.13: Post-hoc Analyse Stimulationseffekt*Reihenfolge

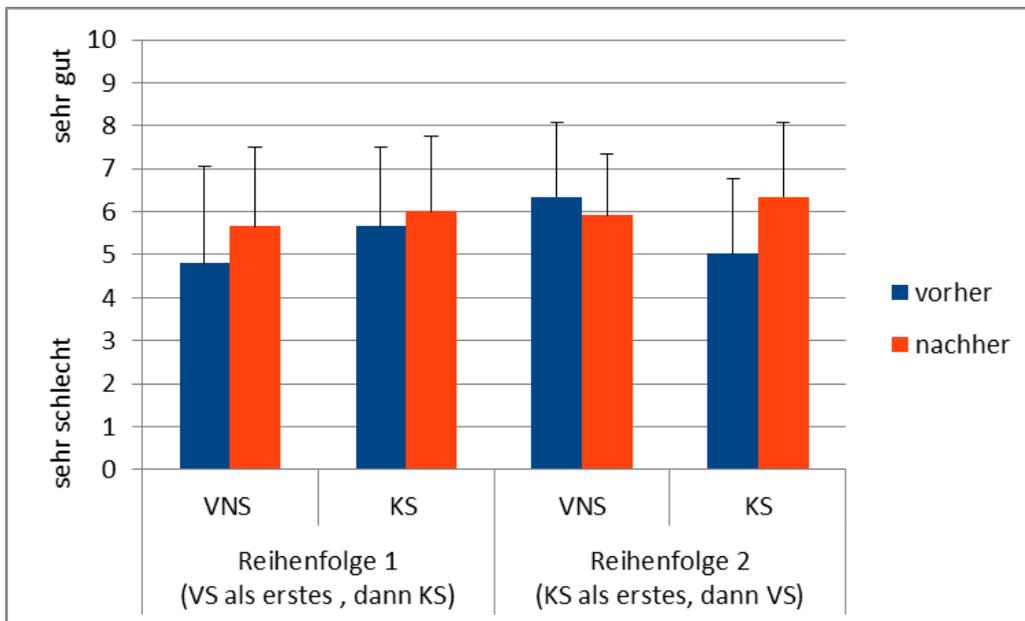


Abb. 6: Stimulationseffekt bei Emotion 4 (Allgemeinempfinden)
 Reihenfolge 1 nicht signifikant $p = 0,29$; Reihenfolge 2 Trend $p = 0,065$
 (Fehlerbalken zeigen Standardabweichung an)

3.2.2. Pulsatile Stimulation

Die Anzahl der Probanden betrug hier $n = 20$, wobei auch hier die eine Hälfte der Probanden ($n = 10$) zuerst die Versuchs- und dann die Kontrollstimulation (Reihenfolge 1) erhielt, während die andere Hälfte ($n = 10$) zuerst die Kontroll- und dann die Versuchsstimulation (Reihenfolge 2) bekam.

a) Emotion 1 (traurig-fröhlich)

Es gibt einen signifikanten Haupteffekt präpost ($F(1,00; 18,00) = 7,67; p = 0,013$) bezüglich des Merkmals traurig fröhlich. Ferner zeigt sich ein Haupteffekt Stimulationsart ($F(1,00; 18,00) = 3,92; p = 0,021$).

Der Interaktionseffekt präpost*Reihenfolge ist ebenfalls signifikant ($F(1,00; 18,00) = 3,92; p = 0,021$). In der post hoc Analyse zeigt sich jedoch kein signifikanter Unterschied der vorher/nachher Werte von Versuchs- und Kontrollstimulation zusammengenommen zwischen Reihenfolge 1 und 2 ($t(38) = 1,27; p = 0,21$). Ebenfalls zeigt der Interaktionseffekt Stimulationsart*Reihenfolge einen signifikanten Effekt ($F(1,00; 18,00) = 7,67; p = 0,013$). In der post-hoc Analyse zeigt sich jedoch kein signifikanter Unterschied der Stimulationsarten Versuch und Kontrolle in Reihenfolge 1 und 2 (Reihenfolge 1: $t(18) = -0,89; p = 0,39$; Reihenfolge 2: $t(18) = -0,04; p = 0,97$).

Darüber hinaus zeigt sich ein hochsignifikanter Interaktionseffekt präpost*Stimulationsart ($F(1,00; 18,00) = 19,39; p < 0,001$). Hier zeigt sich in der post hoc Analyse ein hochsignifikanter vorher/nachher Effekt (absoluter Stimulationseffekt) zwischen Versuchs- und Kontrollstimulation ($t(38) = 5,24; p < 0,001$). Dabei fühlten sich die Probanden nach der Versuchsstimulation im Schnitt um den Wert 1,90 fröhlicher, während sie sich nach der Kontrollstimulation um den Wert 0,94 trauriger fühlten.

Der Interaktionseffekt präpost*Stimulationsart*Reihenfolge zeigt keinen signifikanten Zusammenhang ($F(1,00; 18,00) = 1,64; p = 0,22$). Das bedeutet der eben genannte vorher/nachher Effekt zwischen den beiden Stimulationsarten war von der Reihenfolge unabhängig.

		Mittelwert	Standardfehler	df	df (Fehler)	F	p-Wert
Haupteffekt präpost	Prä	5,320	0,542	1	28	7,668	0,013
	Post	5,803	0,477				
Haupteffekt Stimulationsart	Versuch	5,340	0,480	1	28	3,916	0,021
	Kontrolle	5,783	0,540				
Interaktionseffekt präpost*Reihenfolge				1	28	3,916	0,021
Interaktionseffekt Stimulationsart*Reihenfolge				1	28	7,668	0,013
Interaktionseffekt präpost*Stimulationsart				1	28	19,386	< 0,001
Interaktionseffekt präpost*Stimulationsart*Reihenfolge				1	28	1,642	0,216

Tab.14: Übersicht Haupt- und Interaktionseffekte

Reihenfolge	Mittelwert Differenz (nachher-vorher) Versuch und Kontrolle	N	SD	T	df	p-Wert (2-seitig)
Reihenfolge 1	0,925	20	1,867	1,273	38	0,211
Reihenfolge 2	0,040	20	2,486			

Tab.15: Post-hoc Analyse Interaktionseffekt präpost*Reihenfolge

Reihenfolge	Stimulationsart	Mittelwert (vorher/nachher)	N	SD	T	df	p-Wert (2-seitig)
Reihenfolge 1	Versuch	5,695	10	2,334	-0,890	18	0,385
	Kontrolle	6,620	10	2,313			
Reihenfolge 2	Versuch	4,985	10	1,941	-0,040	18	0,969
	Kontrolle	4,945	10	2,514			

Tab.16: Post-hoc Analyse Interaktionseffekt Stimulationsart*Reihenfolge

		Mittelwert	SD	Absoluter Stimulationseffekt	N	SD	T	df	p-Wert (2-seitig)
Versuch	prä	4,390	2,422	1,900	20	1,667	5,242	38	< 0,001
	post	6,290	2,125						
Kontrolle	prä	6,250	2,636	-0,935	20	1,752			
	post	5,315	2,667						

Tab.17: Post-hoc Analyse Interaktionseffekt präpost*Stimulationsart

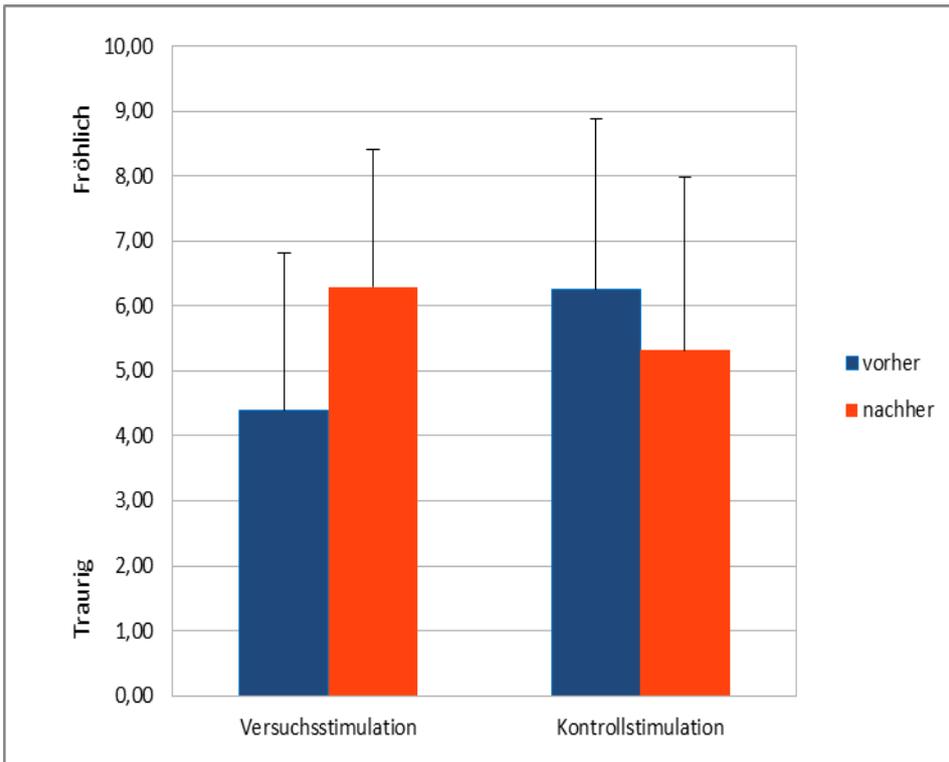


Abb. 7: Vergleich Vorher/Nachher Versuchs- vs. Kontrollstimulation $p < 0,001$ bei Emotion 1 (Fehlerbalken zeigen Standardabweichung an)

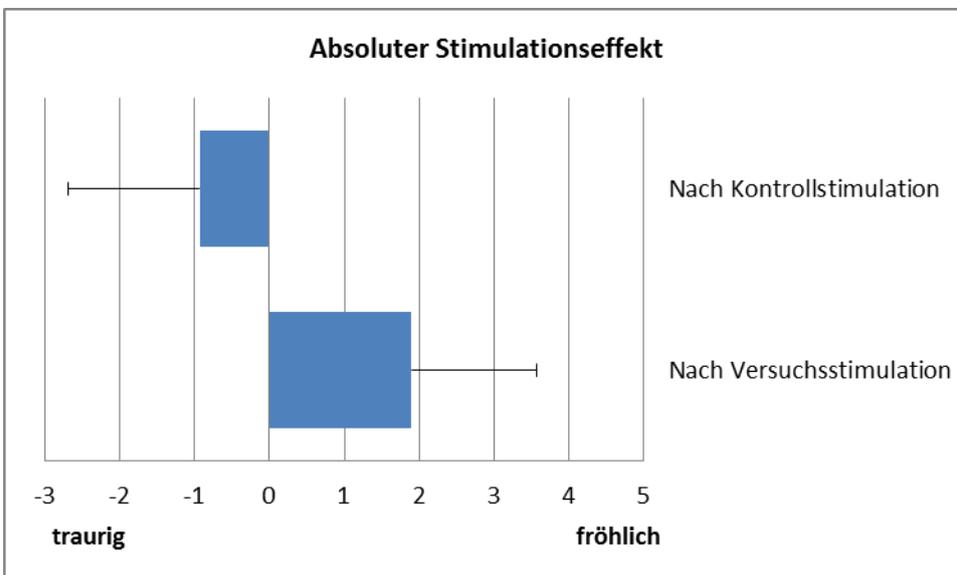


Abb. 8: Absoluter Stimulationseffekt (Differenz Nachher-Vorher) nach Versuchs- und Kontrollstimulation ($p < 0,001$) bei Emotion 1 (Fehlerbalken zeigen Standardabweichung an)

b) Emotion 2 (pessimistisch-optimistisch)

Auch hier zeigt sich ein signifikanter Haupteffekt präpost ($F(1,00; 18,00) = 5,15$; $p = 0,036$). Der Haupteffekt Stimulationsart ist ebenfalls signifikant ($F(1,00; 18,00) = 4,53$; $p = 0,047$).

Der Interaktionseffekt präpost*Reihenfolge ist ebenfalls signifikant ($F(1,00; 18,00) = 4,53$; $p = 0,047$). Die post hoc Analyse zeigt allerdings keinen signifikanten Unterschied der vorher/nachher Werte von Versuchs- und Kontrollstimulation zusammengenommen zwischen Reihenfolge 1 und 2 ($t(38) = 1,52$; $p = 0,14$). Ebenfalls zeigt der Interaktionseffekt Stimulationsart*Reihenfolge einen signifikanten Zusammenhang ($F(1,00; 18,00) = 5,15$; $p = 0,036$).

Die post hoc Analyse weist jedoch keinen signifikanten Unterschied der Stimulationsarten Versuch und Kontrolle in Reihenfolge 1 und 2 auf (Reihenfolge 1: $t(18) = -1,03$; $p = 0,32$; Reihenfolge 2: $t(18) = -0,04$; $p = 0,97$).

Darüber hinaus zeigt sich auch hier ein signifikanter Interaktionseffekt präpost*Stimulationsart ($F(1,00; 18,00) = 8,04$; $p = 0,011$). Die post hoc Analyse weist ebenfalls einen signifikanten vorher/nachher Effekt (absoluter Stimulationseffekt) zwischen Versuchs- und Kontrollstimulation auf ($t(38) = 3,28$; $p = 0,002$). Dabei fühlten sich die Probanden nach der Versuchsstimulation im Schnitt um den Wert 1,83 optimistischer, während sie sich nach Kontrollstimulation um den Wert 0,54 pessimistischer fühlten. Der Interaktionseffekt präpost*Stimulationsart*Reihenfolge zeigt keinen signifikanten Effekt ($F(1,00; 18,00) = 0,02$; $p = 0,88$). Das bedeutet der eben genannte vorher/nachher Effekt zwischen den beiden Stimulationsarten war von der Reihenfolge der Stimulationen unabhängig.

		Mittelwert	Standardfehler	df	df (Fehler)	F	p-Wert
Haupteffekt präpost	Prä	5,143	0,535	1	28	5,150	0,036
	Post	5,785	0,579				
Haupteffekt Stimulationsart	Versuch	5,163	0,557	1	28	4,529	0,047
	Kontrolle	5,765	0,558				
Interaktionseffekt präpost*Reihenfolge				1	28	4,529	0,047
Interaktionseffekt Stimulationsart*Reihenfolge				1	28	5,150	0,036
Interaktionseffekt präpost*Stimulationsart				1	28	8,044	0,011
Interaktionseffekt präpost*Stimulationsart*Reihenfolge				1	28	0,022	0,883

Tab.18: Übersicht Haupt- und Interaktionseffekte

Reihenfolge	Mittelwert Differenz (nachher-vorher) Versuch und Kontrolle	N	SD	T	df	p-Wert (2-seitig)
Reihenfolge 1	1,245	20	2,733	1,520	38	0,137
Reihenfolge 2	0,400	20	2,260			

Tab.19: Post-hoc Analyse Interaktionseffekt präpost*Reihenfolge

Reihenfolge	Stimulationsart	Mittelwert (vorher/nachher)	N	SD	T	df	p-Wert (2-seitig)
Reihenfolge 1	Versuch	5,435	10	2,622	-1,026	18	0,319
	Kontrolle	6,680	10	2,803			
Reihenfolge 2	Versuch	4,890	10	2,358	-0,040	18	0,969
	Kontrolle	4,850	10	2,140			

Tab.20: Post-hoc Analyse Interaktionseffekt Stimulationsart*Reihenfolge

		Mittelwert	SD	Absoluter Stimulationseffekt	N	SD	T	df	p-Wert (2-seitig)
Versuch	prä	4,250	2,788	1,825	20	2,361	3,280	38	0,002
	post	6,075	2,635						
Kontrolle	prä	6,035	2,677	-0,540	20	2,196			
	post	5,495	2,965						

Tab.21: Post-hoc Analyse Interaktionseffekt präpost*Stimulationsart

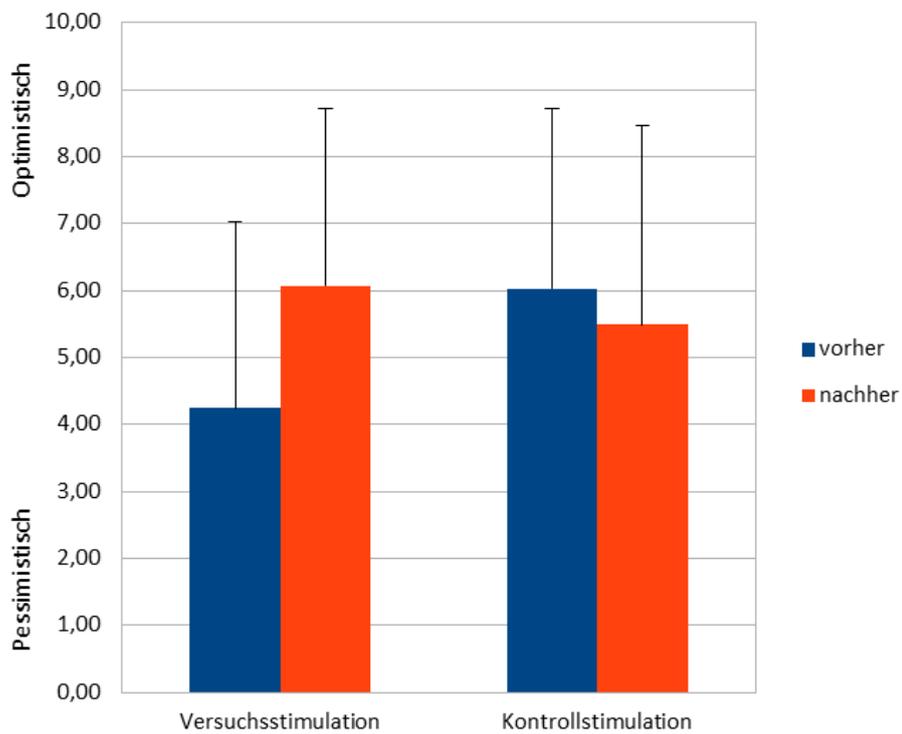


Abb. 9: Vergleich Vorher/Nachher Versuchs- vs. Kontrollstimulation $p= 0,002$ bei Emotion 2 (Fehlerbalken zeigen Standardabweichung an)

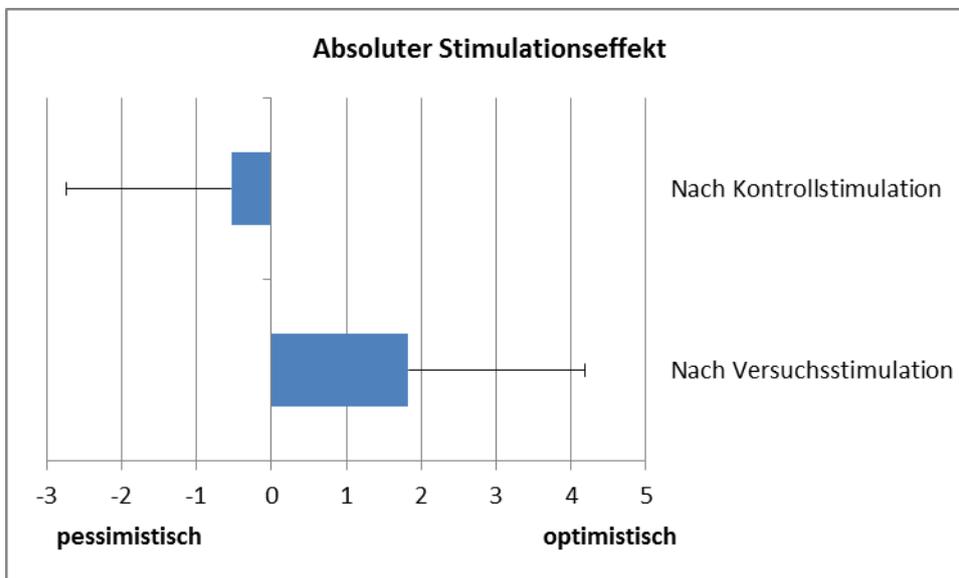


Abb. 10: Absoluter Stimulationseffekt (Differenz Nachher-Vorher) nach Versuchs- und Kontrollstimulation ($p= 0,002$) bei Emotion 2 (Fehlerbalken zeigen Standardabweichung an)

c) Emotion 3 (erschöpft-erholt)

Es zeigt sich kein signifikanter Haupteffekt präpost ($F(1,00; 18,00) = 0,39; p = 0,54$). Der Haupteffekt Stimulationsart hingegen ist signifikant ($F(1,00; 18,00) = 5,80; p = 0,027$).

Der Interaktionseffekt präpost*Reihenfolge ist ebenfalls signifikant ($F(1,00; 18,00) = 5,80; p = 0,027$). Die post hoc Analyse zeigt allerdings keinen signifikanten Unterschied der vorher/nachher Werte von Versuchs- und Kontrollstimulation zusammengenommen zwischen Reihenfolge 1 und 2 ($t(38) = 1,28; p = 0,21$). Der Interaktionseffekt Stimulationsart*Reihenfolge weist ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang auf ($F(1,00; 18,00) = 0,39; p = 0,54$). Darüber hinaus zeigt sich auch kein signifikanter Interaktionseffekt präpost*Stimulationsart ($F(1,00; 18,00) = 1,48; p = 0,24$). Die Versuchsstimulation hatte im Vergleich zur Kontrollstimulation also keinen signifikanten vorher/nachher Einfluss auf die Vigilanz. Ferner zeigt auch der Interaktionseffekt präpost*Stimulationsart*Reihenfolge in dieser Untersuchung keinen signifikanten Effekt ($F(1,00; 18,00) = 2,14; p = 0,16$).

		Mittelwert	Standardfehler	df	df (Fehler)	F	p-Wert
Haupteffekt präpost	Prä	4,923	0,556	1	28	0,392	0,539
	Post	5,053	0,600				
Haupteffekt Stimulationsart	Versuch	4,738	0,548	1	28	5,798	0,027
	Kontrolle	5,238	0,607				
Interaktionseffekt präpost*Reihenfolge				1	28	5,798	0,027
Interaktionseffekt Stimulationsart*Reihenfolge				1	28	0,392	0,539
Interaktionseffekt präpost*Stimulationsart				1	28	1,476	0,240
Interaktionseffekt präpost*Stimulationsart*Reihenfolge				1	28	2,144	0,160

Tab.22: Übersicht Haupt- und Interaktionseffekte

Reihenfolge	Mittelwert Differenz (nachher-vorher) Versuch und Kontrolle	N	SD	T	df	p-Wert (2-seitig)
Reihenfolge 1	0,630	20	1,990	1,281	38	0,208
Reihenfolge 2	-0,370	20	2,868			

Tab.23: Post-hoc Analyse Interaktionseffekt präpost*Reihenfolge

d) Emotion 4 (Allgemeinempfinden)

Auch hier zeigt sich ein signifikanter Haupteffekt präpost ($F(1,00; 18,00) = 6,75$; $p = 0,018$). Es zeigt sich ebenfalls ein signifikanter Haupteffekt Stimulationsart ($F(1,00; 18,00) = 7,24$; $p = 0,015$).

Darüber hinaus ist der Interaktionseffekt präpost*Reihenfolge ebenfalls signifikant ($F(1,00; 18,00) = 7,24$; $p = 0,015$). Die post hoc Analyse zeigt einen Trend dahingehend, dass der absolute Stimulationseffekt (Differenz aus den Werten nachher-vorher) bei Versuchs- und Kontrollstimulation zusammengenommen in der Gruppe Reihenfolge 1 zunimmt, während dieser in der Gruppe Reihenfolge 2 eher abnimmt ($t(38) = 2,00$; $p = 0,053$). Da hier jedoch die vorher/nachher Werte von Versuch und Kontrolle zusammengefasst für Reihenfolge 1 und 2 betrachtet werden ist dieser Effekt für die Fragestellung der Untersuchung nicht relevant.

Darüber hinaus ist der Interaktionseffekt Stimulationsart*Reihenfolge signifikant ($F(1,00; 18,00) = 6,75$; $p = 0,018$). Die post hoc Analyse zeigt jedoch keinen signifikanten Unterschied der Stimulationsarten Versuch und Kontrolle in Reihenfolge 1 und 2 (Reihenfolge 1: $t(18) = -1,25$; $p = 0,23$; Reihenfolge 2: $t(18) = -0,03$; $p = 0,98$).

Ferner ist auch der Interaktionseffekt präpost*Stimulationsart signifikant ($F(1,00; 18,00) = 10,85$; $p = 0,004$). Die post hoc Analyse zwischen Versuch und Kontrolle zeigt einen signifikanten vorher/nachher Effekt (absoluter Stimulationseffekt) zwischen Versuchs- und Kontrollstimulation ($t(38) = 3,50$; $p = 0,001$).

Dabei bewerteten die Probanden nach der Versuchsstimulation ihr allgemeines Empfinden im Schnitt um den Wert 1,86 besser, während sie dieses nach Kontrollstimulation um den Wert 0,46 schlechter bewerteten.

Der Interaktionseffekt präpost*Stimulationsart*Reihenfolge zeigt keinen signifikanten Effekt ($F(1,00; 18,00) = 0,90$; $p = 0,35$). Das bedeutet der eben genannte vorher/nachher Effekt, dass die Probanden ihr allgemeines Empfinden nach der Versuchsstimulation besser, während sie dieses nach der Kontrollstimulation schlechter bewerteten, war von der Reihenfolge unabhängig.

		Mittelwert	Standardfehler	df	df (Fehler)	F	p-Wert
Haupteffekt präpost	Prä	5,398	0,518	1	28	6,748	0,018
	Post	6,098	0,528				
Haupteffekt Stimulationsart	Versuch	5,385	0,477	1	28	7,238	0,015
	Kontrolle	6,110	0,566				
Interaktionseffekt präpost*Reihenfolge				1	28	7,238	0,015
Interaktionseffekt Stimulationsart*Reihenfolge				1	28	6,748	0,018
Interaktionseffekt präpost*Stimulationsart				1	28	10,845	0,004
Interaktionseffekt präpost*Stimulationsart*Reihenfolge				1	28	0,904	0,354

Tab.24: Übersicht Haupt- und Interaktionseffekte

Reihenfolge	Mittelwert Differenz (nachher-vorher) Versuch und Kontrolle	N	SD	T	df	p-Wert (2-seitig)
Reihenfolge 1	1,425	20	2,823	1,999	38	0,053
Reihenfolge 2	-0,250	20	1,599			

Tab.25: Post-hoc Analyse Interaktionseffekt präpost*Reihenfolge

Reihenfolge	Stimulationsart	Mittelwert (vorher/nachher)	N	SD	T	df	p-Wert (2-seitig)
Reihenfolge 1	Versuch	5,560	10	2,337	-1,250	18	0,227
	Kontrolle	6,985	10	2,745			
Reihenfolge 2	Versuch	5,210	10	1,904	-0,026	18	0,979
	Kontrolle	5,235	10	2,300			

Tab.26: Post-hoc Analyse Interaktionseffekt Stimulationsart*Reihenfolge

		Mittelwert	SD	Absoluter Stimulationseffekt	N	SD	T	df	p-Wert (2-seitig)
Versuch	prä	4,455	2,601	1,860	20	2,557	3,498	38	0,001
	post	6,315	2,275						
Kontrolle	prä	6,340	2,644	-0,460	20	1,503			
	post	5,880	2,811						

Tab.27: Post-hoc Analyse Interaktionseffekt präpost*Stimulationsart

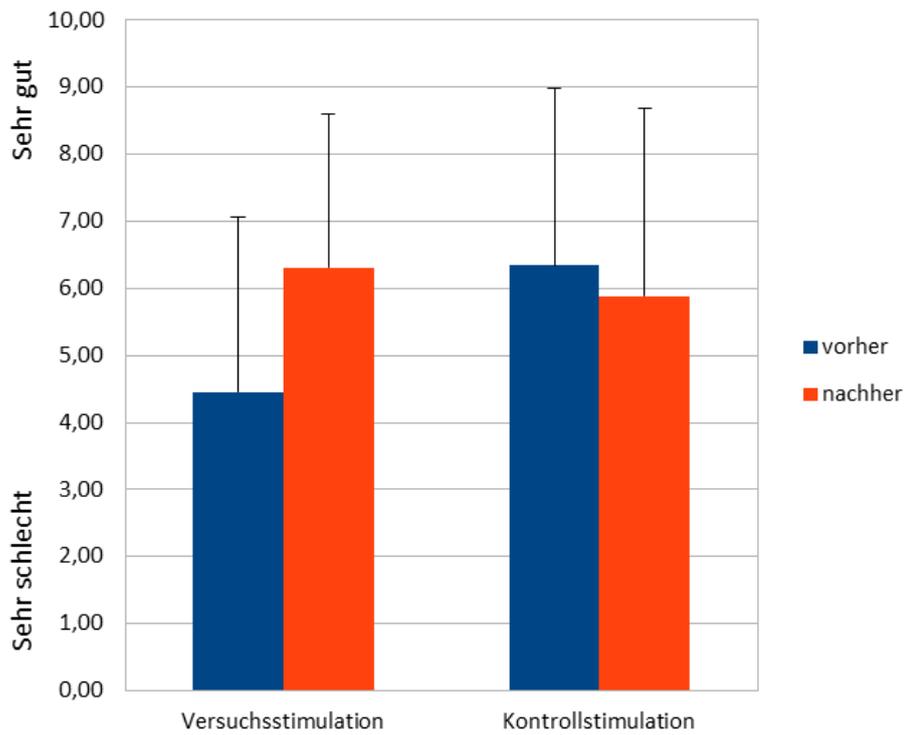


Abb. 11: Vergleich Vorher/Nachher Versuchs- vs. Kontrollstimulation $p= 0,001$ bei Emotion 4 (Fehlerbalken zeigen Standardabweichung an)

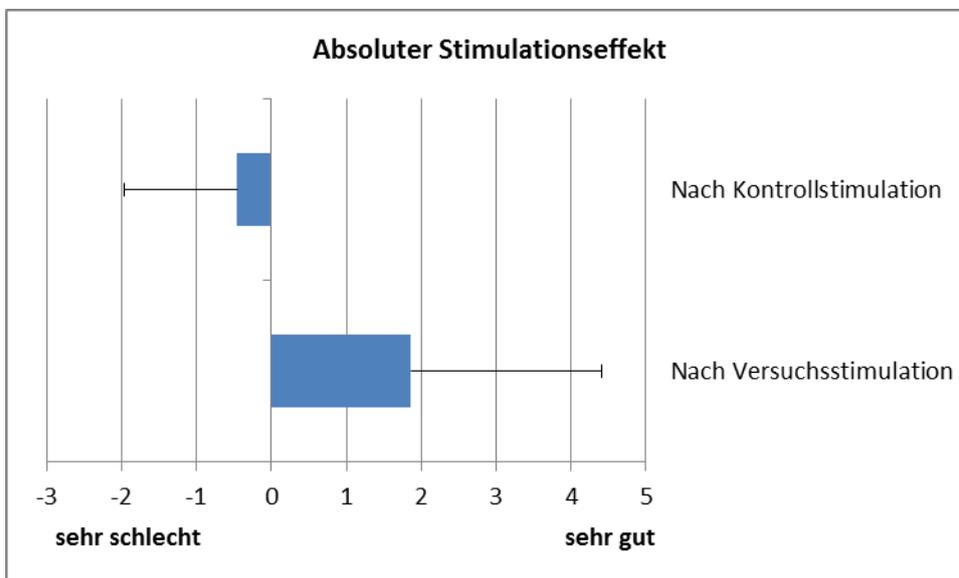


Abb. 12: Absoluter Stimulationseffekt (Differenz Nachher-Vorher) nach Versuchs- und Kontrollstimulation ($p= 0,001$) bei Emotion 4 (Fehlerbalken zeigen Standardabweichung an)

3.2.3. Zusammenfassung der Stimulationswirkung

Für die Fragestellung, ob es eine signifikante Veränderung nach Versuchsstimulation im Vergleich zur Kontrollstimulation gibt, war die Untersuchung des Interaktionseffektes präpost*Stimulationsart und des Interaktionseffektes präpost*Stimulationsart*Reihenfolge am Wichtigsten. Denn hier wurde der vorher-nachher Effekt zwischen den beiden Stimulationsarten verglichen. Bei dem Interaktionseffekt präpost*Stimulationsart*Reihenfolge wurde zusätzlich der Faktor Reihenfolge untersucht. Mit anderen Worten, ob es einen vorher-nachher Unterschied zwischen Versuch- und Kontrollstimulation in Reihenfolge 1 (Versuchsstimulation zuerst und dann Kontrollstimulation) bzw. Reihenfolge 2 (Kontrollstimulation zuerst und dann Versuchsstimulation) gibt.

Unter kontinuierlichen Stimulationsbedingungen zeigt sich lediglich bei Emotion 4 (Allgemeinempfinden sehr schlecht - sehr gut) ein signifikanter Interaktionseffekt präpost*Stimulation*Reihenfolge ($F(1,00; 28,00) = 5,22; p = 0,030$). In der post hoc Analyse zeigt sich, dass bei Reihenfolge 1 kein signifikanter Unterschied zwischen Versuch und Kontrolle zu beobachten ist, dass jedoch bei Reihenfolge 2 es einen Trend gibt, dass die Versuchs- und Kontrollstimulation anders wirken (Reihenfolge 1: $t(14) = 1,09; p = 0,29$; Reihenfolge 2: $t(14) = -2,01; p = 0,065$). Dabei bewerteten die Probanden nach Versuchsstimulation ihre allgemeine Lage im Schnitt um 0,42 schlechter, während sie nach der Kontrollstimulation diese im Schnitt um 1,32 besser bewerteten. Es scheint daher so, als ob die Probanden bei Reihenfolge 2 (Versuchsstimulation als zweites angewendet) sich nach der Versuchsstimulation schlechter fühlten, als davor. Zwar handelt es sich hierbei lediglich um einen Trend, dennoch stellt sich die Frage, ob es sich hierbei um einen vagusspezifischen Effekt handelt, oder ob die schlechtere Bewertung nach der Versuchsstimulation möglicherweise auch der Tatsache geschuldet sein könnte, dass die Probanden vorher bereits durch die Kontrollstimulation behandelt wurden und daher ihre allgemeine Lage nach erneuter Stimulation schlechter einschätzten. Näheres hierzu soll in der Diskussion erörtert werden.

Unter pulsatilen Stimulationsbedingungen hingegen gibt es einen signifikanten Interaktionseffekt präpost*Stimulationsart für Emotion 1 (traurig - fröhlich), Emotion 2 (pessimistisch - optimistisch) und Emotion 4 (Allgemeinempfinden sehr schlecht - sehr gut). Dabei konnte in der post-hoc Analyse gezeigt werden, dass die Probanden jeweils nach Versuchsstimulation im Vergleich zur Kontrollstimulation signifikant fröhlicher ($t(38) = 5,24$; $p < 0,001$) und optimistischer ($t(38) = 3,28$; $p = 0,002$) waren. Ferner wurde nach Versuchsstimulation auch das allgemeine Empfinden signifikant besser als nach Kontrollstimulation bewertet ($t(38) = 3,50$; $p = 0,001$). Die Probanden fühlten sich dabei nach der Versuchsstimulation im Schnitt um den Wert 1,90 fröhlicher, während sie sich nach Kontrollstimulation im Schnitt um den Wert 0,94 trauriger fühlten. Ferner fühlten sie sich nach der Versuchsstimulation im Schnitt um den Wert 1,83 optimistischer, während sie sich nach der Kontrollstimulation im Schnitt um den Wert 0,54 pessimistischer fühlten. Auch das allgemeine Empfinden wurde nach der Versuchsstimulation im Schnitt um den Wert 1,86 besser, nach Kontrollstimulation hingegen um den Wert 0,46 schlechter bewertet.

Zusammenfassend kann man sagen, während sich unter kontinuierlichen Stimulationsbedingungen keine signifikanten Ergebnisse zeigten, fühlten sich die Probanden unter pulsatilen Stimulationsbedingungen nach der Versuchsstimulation signifikant fröhlicher, optimistischer und schätzten ihr allgemeines Empfinden danach besser ein (s. Tabelle 28). Daher ist in künftigen Studien die pulsatile Stimulationsart der kontinuierlichen vorzuziehen.

Emotion	Stimulationsart	Stimulationsweise	
		Kontinuierlich	Pulsatil
Traurig - Fröhlich	Versuch		↑
	Kontrolle		↓
Pessimistisch - Optimistisch	Versuch		↑
	Kontrolle		↓
Erschöpft - Erholt	Versuch		
	Kontrolle		
sehr schlecht - sehr gut	Versuch	↓ in RF 2 (Trend)	↑
	Kontrolle	↑ in RF 2 (Trend)	↓

(↑ Verbesserung der Stimmungslage, ↓ Verschlechterung der Stimmungslage)

Tab.28: Übersicht der Stimulationsergebnisse

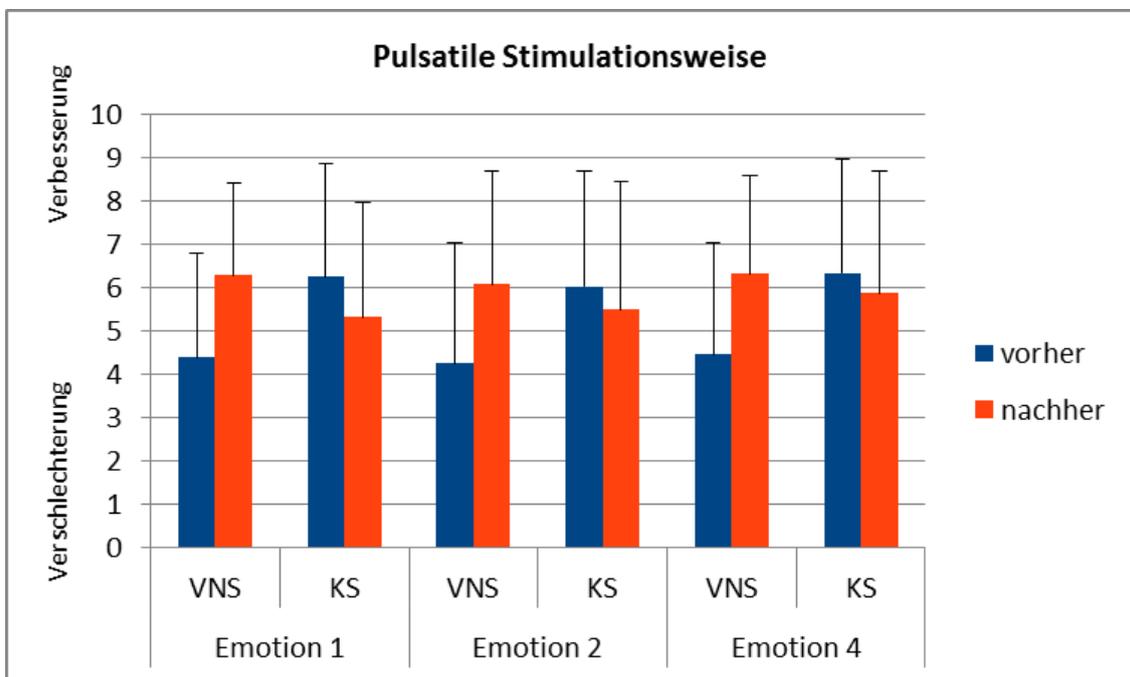


Abb. 13: Übersicht der signifikanten vorher/nachher Veränderungen zwischen Versuch- und Kontrollstimulation (Fehlerbalken zeigen Standardabweichung an)

3.3. Auswertung der evozierten Potentiale

Hier wurden für die Komponenten P1, N1 und P2 der somatosensibel evozierten Potentiale die Latenzen sowie die peak to peak-Amplituden P1-N1 und N1-P2 zwischen Versuchs- und Kontrollstimulation verglichen. Wie in der Einleitung erklärt, ist die Kontrollstimulation am Ohrläppchen ein reines Trigemini-Innervationsgebiet, während die Versuchsstimulation am Tragus über den Nucl. tractus solitarii Anschluss an Vagus-Afferenzen erlangt.

Für den Vergleich wurde der t-Test für gepaarte Stichproben verwendet. Die gepaarten Stichproben waren dabei jeweils die Latenzen oder die Amplituden bei Versuchs- und Kontrollstimulation.

Es wurde sowohl die Ableitung C3F3 als auch die Ableitung FzF3 untersucht. Die Anzahl der Probanden betrug $n = 10$. Als Signifikanzniveau wurde $\alpha = 0,05$ festgelegt. Bis zu einem $p < 0,1$ wurde ein Trend vermutet. Neben dem Signifikanzniveau wurde auch die Effektstärke nach der Klassifikation von Cohen (Mittelwert der Differenzen/Standardabweichung) berechnet. Näheres hierzu siehe Kapitel 2.8. (Statistische Auswertung).

3.3.1. Ableitung C3F3

Auffallend ist, dass die Latenzen der Punkte P1, N1 und P2 unter Kontrollstimulation im Schnitt immer länger als bei Versuchsstimulation waren. Bei Punkt P1 ist dieser Unterschied sogar signifikant ($t(9) = -2,37$; $p = 0,042$). Die Effektstärke nach Cohen ist für die Latenz P1 $d = 0,75$ und zeigt damit ebenfalls einen starken Effekt. Die Effektstärken für die Latenzen N1 ($d = 0,32$) und P2 ($d = 0,07$) zeigen hingegen nur einen geringen bzw. keinen Effekt. Die Amplituden P1-N1 und N1-P2 waren unter Kontrollstimulation im Schnitt kleiner. Bei der Amplitude P1-N1 gibt es sogar dahingehend einen Trend ($t(9) = 1,85$; $p = 0,097$). Die Effektstärken zeigen sowohl für die Amplitude P1-N1 ($d = 0,59$) als auch für die Amplitude N1-P2 ($d = 0,52$) einen mittleren Effekt.

3.3.2. Ableitung FzF3

Die Latenz P1 war im Schnitt bei Kontrollstimulation verlängert. Hier zeigt die Effektstärke nach Cohen einen mittleren Effekt ($d= 0,45$). Die Latenzen N1 und P2 hingegen waren im Schnitt bei Versuchsstimulation verlängert. Allerdings ist keiner dieser Unterschiede signifikant und auch die Effektstärken nach Cohen zeigen für die Latenz P2 ($d= 0,26$) und für die Latenz N1 ($d= 0,17$) nur einen geringen Effekt.

Die Amplituden P1-N1 und N1-P2 waren unter Kontrollstimulation im Schnitt kleiner. Bei der Amplitude P1-N1 ist dieser Unterschied signifikant ($t(9)= 3,13$; $p= 0,012$). Daher zeigt hier auch die Effektstärke mit $d= 0,99$ einen großen Effekt. Für die Amplitude N1-P2 ergibt sich mit $d= 0,56$ ein mittlerer Effekt.

Bei dieser Auswertung muss man besonders das kleine Testkollektiv von $n= 10$ berücksichtigen. Interessanterweise gibt es aber trotz der geringen Stichprobenzahl bei der Auswertung der Amplituden einmal einen signifikanten Unterschied und einmal einen Trend, dass die Amplitude unter Kontrollstimulation kleiner war.

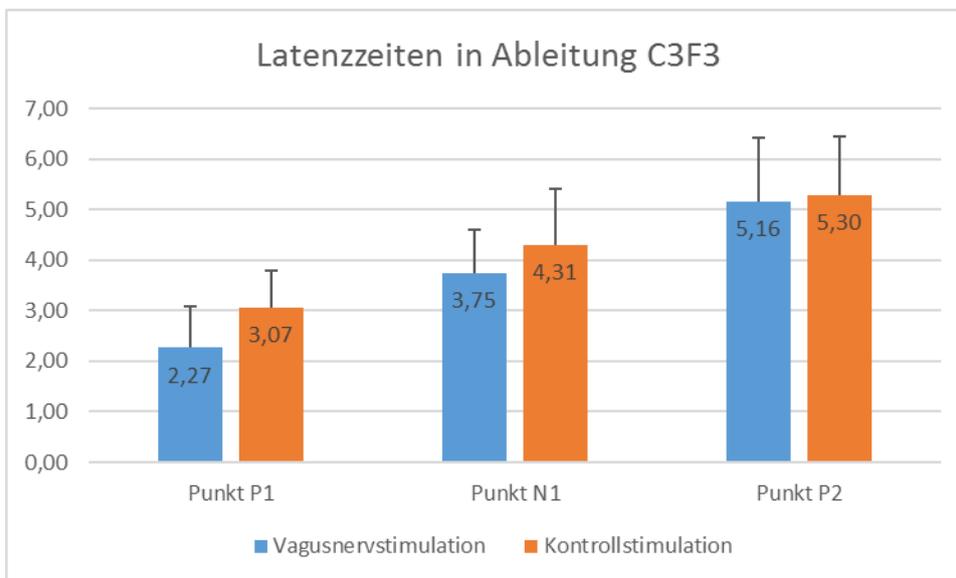


Abb. 14: Durchschnittliche Latenzen der Punkte P1, N1, P2 in Millisekunden in Ableitung C3F3 bei Versuchs- und Kontrollstimulation (Punkt P1: $p= 0,042$) (Fehlerbalken zeigen Standardabweichung an)

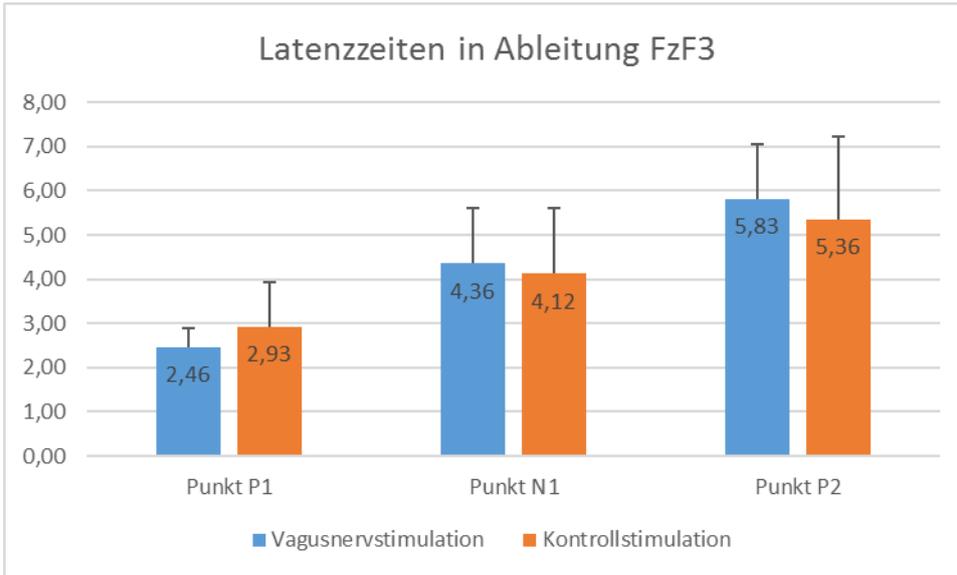


Abb. 15: Durchschnittliche Latenzen der Punkte P1, N1, P2 in Millisekunden in Ableitung FzF3 bei Versuchs- und Kontrollstimulation (Fehlerbalken zeigen Standardabweichung an)

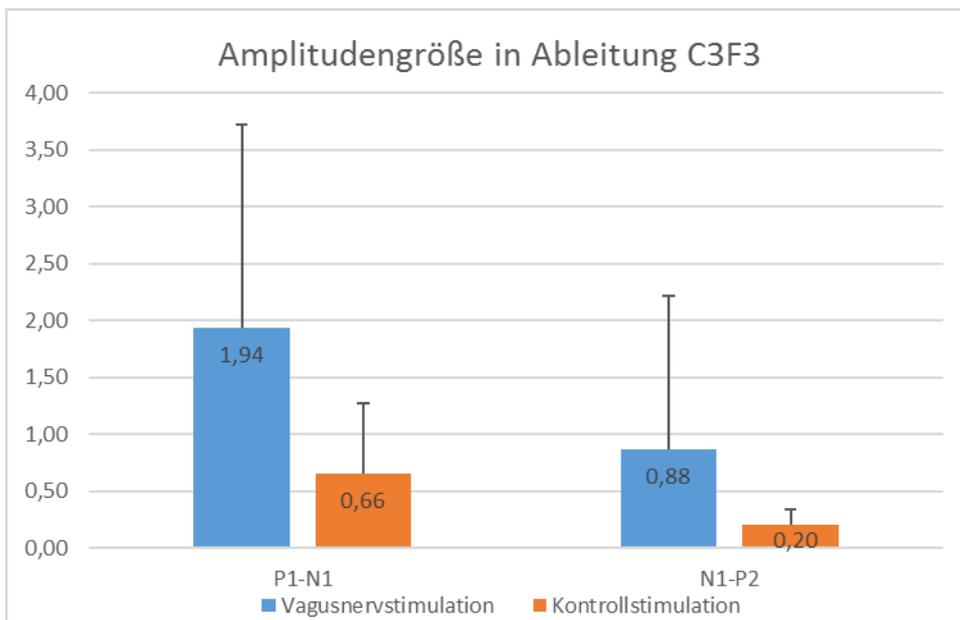


Abb. 16: Durchschnittliche Amplitude P1-N1 und N1-P2 in µV in Ableitung C3F3 bei Versuchs- und Kontrollstimulation (Amplitude P1-N1: $p=0,097$) (Fehlerbalken zeigen Standardabweichung an)

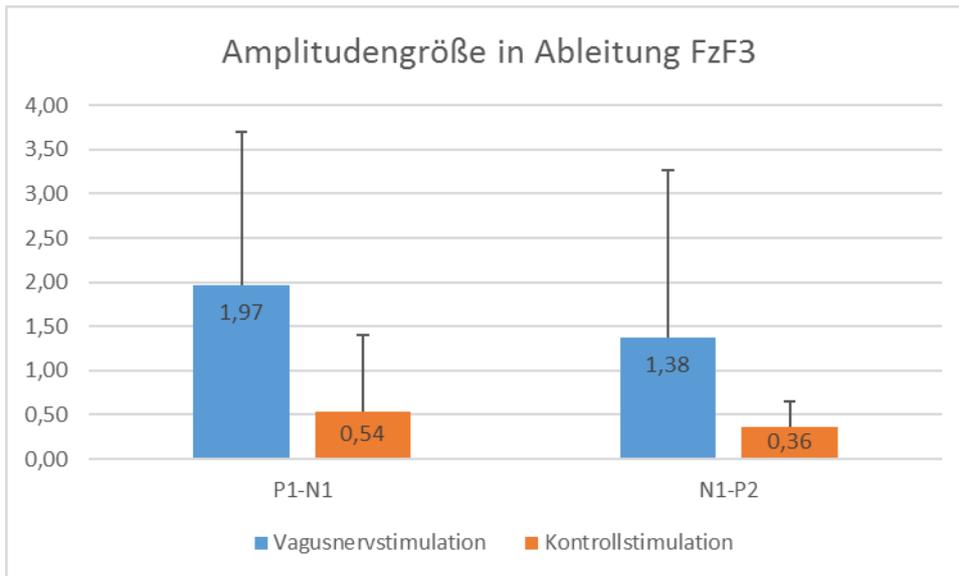


Abb. 17: Durchschnittliche Amplitude P1-N1 und N1-P2 in µV in Ableitung FzF3 bei Versuchs- und Kontrollstimulation (Amplitude P1-N1: $p=0,012$) (Fehlerbalken zeigen Standardabweichung an)

			Mittelwert	N	SD	T	df	p-Wert	Cohen D
C3-F3	Punkt P1	Versuch	2,270	10	0,810	-2,37	9	0,042	0,75
		Kontrolle	3,065	10	0,732				
	Punkt N1	Versuch	3,745	10	0,874	-1,02	9	0,334	0,32
		Kontrolle	4,310	10	1,100				
	Punkt P2	Versuch	5,160	10	1,270	-0,22	9	0,828	0,07
		Kontrolle	5,295	10	1,152				
Amplitude P1-N1	Versuch	1,938	10	1,779	1,85	9	0,097	0,59	
	Kontrolle	0,656	10	0,617					
Amplitude N1-P2	Versuch	0,875	10	1,335	1,66	9	0,132	0,50	
	Kontrolle	0,204	10	0,137					
Fz-F3	Punkt P1	Versuch	2,460	10	0,434	-1,42	9	0,191	0,45
		Kontrolle	2,925	10	1,012				
	Punkt N1	Versuch	4,355	10	1,242	0,53	9	0,610	0,26
		Kontrolle	4,120	10	1,494				
	Punkt P2	Versuch	5,825	10	1,222	0,82	9	0,433	0,17
		Kontrolle	5,355	10	1,886				
	Amplitude P1-N1	Versuch	1,967	10	1,726	3,13	9	0,012	0,99
		Kontrolle	0,539	10	0,874				
	Amplitude N1-P2	Versuch	1,375	10	1,895	1,78	9	0,108	0,56
		Kontrolle	0,364	10	0,295				

Tab. 29: Übersicht der Statistik der evozierten Potentiale

3.4. Zusammenfassung der Ergebnisse

Zusammenfassend kann man sagen, dass es unter kontinuierlichen Stimulationsbedingungen bei Emotion 4 (Allgemeinempfinden sehr schlecht-sehr gut) in der Gruppe mit Reihenfolge 2 einen Trend dahingehend gibt, dass die Versuchs- und Kontrollstimulation anders wirken ($t(14) = -2,01$; $p = 0,065$). Dabei bewerteten die Probanden nach Versuchsstimulation ihre allgemeine Lage schlechter, während sie diese nach der Kontrollstimulation besser bewerteten. Es scheint daher so, als ob die Probanden bei Reihenfolge 2 (Versuchsstimulation als zweites angewendet) sich nach der Versuchsstimulation schlechter fühlten, als davor. Zwar handelt es sich hierbei lediglich um einen Trend, dennoch stellt sich die Frage, ob es sich hierbei um einen vagusspezifischen Effekt handelt, oder ob die schlechtere Bewertung nach der Versuchsstimulation möglicherweise auch der Tatsache geschuldet sein könnte, dass die Probanden vorher bereits durch die Kontrollstimulation behandelt wurden und daher ihre allgemeine Lage nach erneuter Stimulation schlechter einschätzten. Näheres hierzu soll in der Diskussion erörtert werden.

Unter pulsatilen Stimulationsbedingungen hingegen fühlten sich die Probanden unabhängig von der Reihenfolge nach der Versuchsstimulation signifikant fröhlicher ($t(38) = 5,24$; $p < 0,001$), optimistischer ($t(38) = 3,28$; $p = 0,002$) und bewerteten ihr allgemeines Empfinden besser ($t(38) = 3,50$; $p = 0,001$).

Da es für viele Patienten schwierig war, sich über einen solch langen Zeitraum auf den Versuch zu konzentrieren, wurden die evozierten Potentiale lediglich bei 10 Probanden gemessen. Diese fühlten sich dementsprechend in der Lage trotz der zeitlich aufwendigen Ableitung der Potentiale, noch den weiteren Versuchsablauf zu absolvieren. Daher muss bei der Auswertung der evozierten Potentiale die kleine Stichprobengröße von $n = 10$ berücksichtigt werden. Umso erstaunlicher ist es, dass trotz der kleinen Stichprobengröße es einmal einen signifikanten Unterschied und einmal einen Trend gibt, dass die Amplitude unter Kontrollstimulation kleiner war ($t(9) = 1,85$; $p = 0,097$; $t(9) = 3,13$; $p = 0,012$). Darüber hinaus war die Amplitude im Schnitt immer unter Kontrollstimulation

kleiner, als bei Versuchsstimulation. Auffallend war auch, dass die durchschnittlichen Latenzen P1, N1 und P2 sehr oft bei Versuchsstimulation im Vergleich zur Kontrollstimulation verkürzt waren. Für die Latenz an Punkt P1 in Ableitung C3F3 ist dieser Unterschied sogar signifikant ($t(9) = -2,37$; $p = 0,042$).

4. Diskussion

4.1. Diskussion über die Auswirkungen der Stimulation

In der hier vorgestellten prospektiven, einfach verblindeten Studie wurden 50 Probanden jeweils 20 Minuten sukzessive einerseits am Tragus, der Innervationsanteile des N. vagus enthält, als auch zur Kontrolle 20 Minuten am Ohrläppchen, welches rein vom N. trigeminus innerviert wird, stimuliert. Die Probanden wussten dabei nicht, welches die Versuchs- und welches die Kontrollstimulation war. Dabei wurden 30 Probanden nach einem kontinuierlichen Stimulationsschema stimuliert. Das bedeutet, die anfänglich festgelegte Intensität wurde über die 20 Minuten beibehalten. Weitere 20 Probanden wurden nach einem pulsatilen Stimulationsschema stimuliert. Hier wurde jeweils nach 5 Minuten eine Pause von 30 Sekunden eingelegt, danach die Reizschwelle erneut bestimmt und die Stimulation mit der neuen Intensität fortgesetzt. Diese Umstellung basierte auf der Beobachtung, dass sich viele Probanden, die kontinuierlich stimuliert wurden, bereits nach kurzer Zeit an die Stimulation gewöhnt hatten und kaum noch einen Reiz spürten. Mit dem pulsatilen Stimulationsschema sollte dieser Gewöhnungseffekt vermindert werden.

Alle Probanden erhielten vor und nach jeder Stimulation Testbögen, um die aktuelle Stimmungslage zu charakterisieren. Dabei war es das Ziel die These von Ventureyra zu überprüfen und näher zu untersuchen. Dieser schlug vor den Hautast des N. vagus am Ohr zu stimulieren, um damit ähnlich gute Effekte, wie bei der invasiven Vagusnervstimulation zu erzielen (Ventureyra 2000). In der hier vorliegenden Studie sollte die Wirkung der transkutanen Vagusnervstimulation (tVNS) auf affektive Parameter näher untersucht werden. Dass die tVNS prinzipiell Veränderungen der Stimmungslage ähnlich der invasiven Vagusnervstimulation bewirken kann, zeigt eine Studie von Kraus und Kollegen. Diese konnten bei gesunden Probanden mittels psychometrischer Testung einen positiven Effekt auf die Stimmung nach tVNS zeigen. Im Gegensatz dazu konnten sie keine Effekte bei der Kontrollgruppe zeigen, die

am Ohrläppchen stimuliert wurde (Kraus, Hösl et al. 2007). Im Unterschied zu der Studie von Kraus und Kollegen wurden in der hier vorliegenden Studie die Untersuchungen jedoch an Probanden, die an einer Depression erkrankt waren durchgeführt. Unsere Hypothese dabei lautete, dass nach der aurikulären Vagusnervstimulation eine Veränderung affektiver Parameter bei depressiven Probanden zu beobachten ist, wie sie von der konventionellen VNS des Vagushauptstammes am Hals her bekannt ist, während sich nach der Kontrollstimulation am Ohrläppchen kein solcher Effekt zeigt.

4.1.1. Diskussion der Stimulationsergebnisse

Interessanterweise zeigten sich nur unter pulsatilen, nicht aber unter kontinuierlichen Stimulationsbedingungen signifikante Effekte. Nach pulsatiler Versuchsstimulation fühlten sich die Probanden signifikant fröhlicher ($t(38)=5,24$; $p < 0,001$), optimistischer ($t(38)=3,28$; $p=0,002$) und bewerteten auch ihr allgemeines Empfinden signifikant besser ($t(38)=3,50$; $p=0,001$). Diese Ergebnisse geben zumindest teilweise Anhaltspunkte dafür, dass ähnlich wie bei der invasiven VNS (Handforth, DeGiorgio et al. 1998, Harden, Pulver et al. 2000, Rush, George et al. 2000), auch die aurikuläre VNS einen stimmungsaufhellenden Effekt zeigt und sich Patienten, die unter Depressionen leiden, bereits nach einmaliger, kurzer Stimulation signifikant besser fühlen. Es wäre daher sicherlich interessant, Patienten, die an einer Depression erkrankt sind, diese Art der pulsatilen Vagusnervstimulation beispielsweise einmal täglich über einen längeren Zeitraum anzubieten und zu untersuchen, wie sich dies auf den Krankheitsverlauf auswirkt. Ähnlich der invasiven VNS, die ebenfalls über einen langen Zeitraum angewendet wird, könnte man auch bei der tVNS untersuchen, ob sich dieser stimmungsaufhellende Effekt bei längerer Anwendung noch verstärkt, die Stimmungslage auch längerfristig konstant gebessert werden kann oder ob es sich hierbei lediglich um einen kurzfristigen stimmungsaufhellenden Effekt handelt.

Erstaunlicherweise zeigt sich unter kontinuierlichen Stimulationsbedingungen in der Gruppe, die nach dem Schema Reihenfolge 2 (Kontrollstimulation zuerst,

danach Versuchsstimulation) stimuliert wurden, ein Trend dahingehend, dass die Probanden nach der Versuchsstimulation ihr allgemeines Empfinden schlechter bewerteten, während sie dieses hingegen nach der Kontrollstimulation besser bewerteten ($t(14) = -2,01$; $p = 0,065$). Möglicherweise empfanden die Probanden gerade diese Art der Stimulation als unangenehm und bewerteten daher ihre Stimmungslage nach der Versuchsstimulation schlechter als vorher. Eine andere Möglichkeit wäre, dass diese Probanden bereits die Kontrollstimulation hinter sich hatten, also bereits durch eine Stimulationsart behandelt wurden und daher nach der zweiten Stimulation ihr allgemeines Empfinden schlechter bewerteten. Dabei muss berücksichtigt werden, dass es sich bei den Probanden um teilweise schwer depressive Patienten gehandelt hat, für die es krankheitsbedingt ohnehin schon schwierig war, sich über solch einen langen Zeitraum auf den Versuchsaufbau zu konzentrieren. Möglicherweise wurde daher die zweite Stimulation, in dem Falle die Versuchsstimulation, generell schlechter bewertet und auch eine Sham- oder Placebostimulation wäre in dieser Gruppe einfach aufgrund der Tatsache, dass diese als zweites eingesetzt worden wäre, schlechter bewertet worden.

Ebenfalls wäre es durchaus denkbar, dass auch die Stimulation im Innervationsgebiet des N. trigeminus Veränderungen auf affektive Parameter hervorrufen kann. Im oben genannten Fall gab es ja nicht nur den Trend dahingehend, dass die Probanden der Gruppe Reihenfolge 2 (Kontrollstimulation als erstes, Versuchsstimulation als zweites) nach der Versuchsstimulation ihr allgemeines Empfinden schlechter bewerteten, sondern auch, dass nach Kontrollstimulation im Innervationsgebiet des N. trigeminus sie ihr allgemeines Empfinden besser einschätzten. Zwar handelt es sich hier lediglich um einen Trend in einer Untergruppe der Studie, dennoch stellt sich die Frage, ob dieser Effekt möglicherweise über reine Stimulation des Trigemini oder gar über eine Verschaltung auf Hirnstammebene ausgelöst werden könnte. Natürlich dürfen die Ergebnisse eines Trends auch nicht zu hoch eingeordnet werden, ebenso wäre auch lediglich ein Placeboeffekt denkbar. Dennoch sollte in weiterführenden Untersuchungen dieser Fragestellung

nachgegangen werden, ob auch die trigeminale Stimulation im Bereich des Ohrläppchens, sei es als reine direkte trigeminale Stimulation oder sei es über Verschaltungen auf Hirnstammebene, Veränderungen der Stimmung hervorrufen kann. Wie dies aussehen könnte, sei im Folgenden vorgestellt.

So könnte man in künftigen Studien die Probanden anfangs kontinuierlich stimulieren, bis diese adaptieren und nicht mehr spüren, ob sie gerade stimuliert werden oder nicht. Die eine Hälfte der Probanden könnte man dann kontinuierlich so weiter stimulieren, während bei der anderen Hälfte das Gerät abgeschaltet wird und man dadurch eine echte Sham-Stimulation erhält. Der Proband merkt dabei nicht, ob er gerade Versuchs- oder Kontrollperson ist. Diese Möglichkeit wäre nicht nur zur Untersuchung der Kontrollstimulation denkbar, sondern auch generell als Sham-Stimulation bei der Untersuchung der tVNS. Beispielsweise findet diese Art der Sham-Stimulation bereits seit längerem bei der transkraniellen Gleichstrom-Stimulation statt, da auch dort sehr schnell ein Gewöhnungseffekt eintritt und der Proband bereits nach kurzer Zeit die Stimulation nicht mehr wahrnimmt. Diese Möglichkeit der Sham-Stimulation wäre sicherlich auch bei der weiteren Untersuchung der transcutanen trigeminalen und vagalen Stimulation denkbar.

Die Möglichkeit, dass auch die Kontrollstimulation einen Effekt zeigen könnte, ist jedoch diametral zu den Beobachtungen von Kraus und Kollegen, die tatsächlich einen stimmungsaufhellenden Effekt nur an der Innenseite des Tragus und nicht am Ohrläppchen messen konnten (Kraus, Hösl et al. 2007). Interessanterweise gibt es diesen Trend in der hier vorliegenden Studie lediglich unter kontinuierlichen, hingegen nicht bei pulsatilen Stimulationsbedingungen. Darüber hinaus zeigt sich dieser Trend unter kontinuierlichen Stimulationsbedingungen auch lediglich in einer Subgruppe. Allerdings sollte in künftigen Studien darüber nachgedacht werden, ob das Ohrläppchen als reines Trigeminusgebiet für die Kontrollstimulation geeignet ist oder ob auch eine andere Stelle des Ohres denkbar wäre bzw. ob es vielleicht auch eine andere Möglichkeit der Sham-Stimulation geben könnte (s.o.). Die Wirkungsweise der VNS auf Hirnstammebene ist bis heute nicht ganz verstanden. Daher wäre es

sicherlich auch denkbar, dass der N. trigeminus in diese Verschaltung eingreifen und ebenfalls eine Veränderung affektiver Parameter bewirken kann. Die oben bereits erwähnte Methode der Sham-Stimulation, bei der das Gerät in der Kontrollgruppe, wenn der Patient adaptiert ist, ausgeschaltet wird, könnte hier in künftigen Studien möglicherweise interessante Ergebnisse bringen. Weitere Untersuchungen sind daher sicherlich notwendig, um die Frage abschließen zu klären, ob eventuell auch die Stimulation am Ohrläppchen, sei es über trigeminusspezifische Effekte, sei es über Verschaltungen des N. trigeminus auf Hirnstammebene oder sei es aufgrund eines Placeboeffektes, Einfluss auf die Bewertung der Stimmungslage haben könnte. Insgesamt muss jedoch berücksichtigt werden, dass es sich hierbei lediglich um einen Trend in einer Untergruppe der Studie handelt und daher nicht überbewertet werden darf. Unter pulsatilem Versuchsstimulation hingegen fühlten sich die Probanden über beide Gruppen hinweg signifikant fröhlicher, optimistischer und schätzten ihr allgemeines Empfinden danach besser ein. Aufgrund dieser vielversprechenden Ergebnisse sollte daher der Fokus weiterführender Untersuchungen auch auf der pulsatilem Vagusnervstimulation liegen.

Weder bei der kontinuierlichen - noch bei der pulsatilem Stimulation gab es einen signifikanten Effekt bezüglich der Fragestellung, wie erschöpft bzw. erholt sich der Proband gerade fühlt. Daher kann angenommen werden, dass die Versuchsstimulation keinen Einfluss auf die Vigilanz hat. Zwar berichten Sjogren und Kollegen, dass es unter VNS zu einer Besserung der kognitiven Fähigkeiten bei Patienten mit Alzheimer-Demenz gekommen ist, Studien, die Aussagen über Veränderungen der Müdigkeit unter VNS machen, gibt es allerdings nicht (Sjogren, Hellstrom et al. 2002). Es spricht auch in dieser Studie nichts dafür, dass die Stimulation darauf einen Einfluss nehmen könnte.

Interessanterweise zeigten sich lediglich unter pulsatilem Stimulationsbedingungen signifikante Veränderungen, während unter kontinuierlichen Stimulationsbedingungen keine signifikanten Effekte

beobachtet werden konnten. Dies liegt möglicherweise darin begründet, dass unter kontinuierlicher Stimulation ein rascher Gewöhnungseffekt beobachtet werden konnte und die Probanden an den Reiz adaptierten. So haben die Probanden unter Versuch- und Kontrollstimulation bereits nach kurzer Zeit nachgefragt, ob überhaupt noch eine Stimulation stattfindet, da sie überhaupt nichts mehr spüren würden. Um diesen Gewöhnungseffekt zu verhindern, scheint es wichtig, dass der Reiz immer wieder neu gesetzt wird. Daher haben wir uns dazu entschieden, das Stimulationsschema hin zur pulsatilen Stimulation zu verändern. Hierbei wurde immer nur 5 Minuten stimuliert und dann 30 Sekunden pausiert, wobei der Reiz nach jeder Pause wieder individuell neu gesetzt werden konnte. Das Stimulationsschema war dabei gerade umgekehrt dem Schema der invasiven Stimulation. Bei dieser wird 5 Minuten pausiert und 30 Sekunden stimuliert (Krämer and Hufnagel 2003). Die von uns gewählte Stimulationsweise hat jedoch vor allem logistische Gründe, denn es wäre viel zu aufwändig gewesen ausreichend lange zu stimulieren, wenn man immer nur 30 Sekunden lang den Reiz setzt und dann wieder 5 Minuten wartet. Setzt man die Reizschwelle nach den 30 Sekunden Pause jedoch immer wieder individuell neu, so können höhere Intensitäten der Stimulation erzielt und eine Adaptation verhindert werden. Möglicherweise ist gerade dieser Adaptationsmechanismus bei kontinuierlichen Stimulationsbedingungen verantwortlich für die mangelnde Wirkung. Oder mit anderen Worten, es scheint für die Wirkung der Vagusnervstimulation maßgeblich zu sein, dass die Probanden immer wieder einen neuen Reiz spüren und dieser individuell nach einiger Zeit neu gesetzt wird. Daher sollte in weiteren Studien die pulsatile Stimulation der kontinuierlichen Stimulation vorgezogen werden. Eine weitere Erklärungsmöglichkeit dafür, dass sich bei der kontinuierlichen Versuchsstimulation keine signifikanten Veränderungen zeigen, könnte in der Tatsache begründet sein, die Peuker und Filler beschrieben haben. Diese untersuchten den genauen Nervenverlauf und die jeweiligen Innervationsgebiete des Ohres und stellten dabei ganz individuelle Unterschiede fest. So wird der Tragus nur in 45% der Fälle rein vom Ramus auricularis mit Anschluss an den Nervus vagus innerviert. Bei 9% der

untersuchten Probanden hat sogar der N. trigeminus über den N. auriculotemporalis einen gewissen Anteil an der Innervation des Tragus. So ist also die Größe des Innervationsgebietes des N. vagus über den R. auricularis sehr verschieden (Peuker and Filler 2002). Legt man diese Beobachtung zugrunde, so ist es sehr wahrscheinlich, dass man in einem Testkollektiv von 50 Probanden einige Testpersonen dabei hat, deren Tragus auch über den N. trigeminus mitinnerviert werden. Diese sollten dann keinen oder nur einen abgeschwächten vagusspezifischen Effekt zeigen, bewirken aber, dass der Gesamteffekt sinkt, da diese ja anders als die Vagus-innervierten Probanden auf die Therapie anspringen sollten. Die Ergebnisse werden dann aufgrund einiger Probanden, die keinen oder nur einen geringen Effekt zeigen, weniger oder gar nicht mehr signifikant. Möglicherweise verhält es sich hier ähnlich wie mit vielen Medikamenten, die bei manchen Patienten eine Wirkung zeigen, bei anderen wiederum nicht. So wäre es durchaus denkbar, dass es auch bei der transkutanen VNS, abhängig von der Innervation des Ohres, Responder und Non-Responder gibt. Also Personen, die auf die Therapie ansprechen und Personen, bei denen diese Therapie nichts bringt.

Ebenso könnte man sich vorstellen, dass bei solch einer individuellen Vielfalt der sensiblen Innervation des Ohres, ebenfalls eine Überlagerung der Innervationsgebiete des N. vagus im Bereich des Tragus einerseits und des N. trigeminus im Bereich des Ohrläppchens andererseits stattfindet.

Möglicherweise könnte dadurch auch die Kontrollstimulation Anschluss an Ausläufer von Afferenzen des N. vagus erhalten und somit ebenfalls einen Effekt auslösen. Es wäre daher durchaus möglich, dass der oben erwähnte Trend nach kontinuierlicher Kontrollstimulation in der Subgruppe (Reihenfolge 2) dieser Überlagerung der Innervationsgebiete geschuldet sein könnte. Dabei fällt der Effekt gemäß eines Trends schwächer aus, als wenn in einem reinen Innervationsgebiet des N. vagus stimuliert wird.

Zusammengefasst sind die Ergebnisse insbesondere der pulsatilen Versuchsstimulation jedoch beeindruckend, denn diese bewirkt, dass die

Probanden sich nach der Versuchsstimulation signifikant fröhlicher, optimistischer und allgemein besser fühlen.

An dieser Stelle sollte man jedoch auch erwähnen, dass es sich hier um eine Pilotstudie handelt, die den kurzfristigen Effekt der VNS auf die Stimmung untersuchte. Insbesondere bei dem Krankheitsbild Depression, welches sehr langwierig und oftmals sehr schwierig zu behandeln ist, ist es sehr unrealistisch, dass sich nach einmaliger 20 minütiger Behandlung eine komplette Besserung zeigt. Nimmt man dies jedoch als Hintergrund, so sind die Ergebnisse dennoch beeindruckend. Gerade die pulsatile Stimulation sollte daher in weiterführenden Studien aufgegriffen und genauer untersucht werden. Insbesondere die längerfristige Anwendung mehrmals täglich, ähnlich der invasiven VNS, könnte hier sicherlich interessante Aspekte bringen. Die vorliegenden Ergebnisse der pulsatilen transkutanen Vagusnervstimulation geben jedenfalls große Hoffnung auf eine zusätzliche Möglichkeit der einfachen, kostengünstigen und nebenwirkungsarmen Therapie zur unterstützenden Behandlung bei Depressionen.

4.1.2. Verwendete Stimulationsparameter und Nebenwirkungen

Betrachtet man die Stromstärke, die bei der invasiven VNS eingesetzt wird, so liegt diese zwischen 0,25 und 3,5 mA (Krämer and Hufnagel 2003). In der hier vorgestellten Studie lag die Stromstärke durchschnittlich bei der kontinuierlichen Versuchsstimulation bei 1,32 mA und bei der pulsatilen Versuchsstimulation bei 1,67 mA. Damit lagen diese genau in dem Bereich, der auch bei der therapeutischen invasiven VNS eingesetzt wird. Allerdings gibt es auch Studien, die zeigen, dass die Blutflussveränderungen im Gehirn ausgeprägter waren, je stärker stimuliert wurde (Henry, Bakay et al. 1998). Eine weitere Studie von Polak und Kollegen zeigt, dass sich die höchsten Amplituden der Vagus-evozierten Potentiale in einem für Probanden tolerablen Bereich bei 8 mA ableiten lassen (Polak, Markulin et al. 2009). Möglicherweise sollte in künftigen Studien untersucht werden, ob eine höhere Intensität noch größere Effekte

bringt. Auch in der hier vorliegenden Studie gibt es einen starken Hinweis darauf, dass eine höhere Intensität größere Effekte zeigt. So zeigt die Gruppe der pulsatischen Stimulation, bei der die Reizschwelle individuell nach 5 Minuten neu gesetzt und in den meisten Fällen aufgrund des Gewöhnungseffektes erhöht werden konnte, signifikante Veränderungen bezüglich der Bewertung affektiver Parameter. In der Gruppe der kontinuierlichen Stimulation, in der mit durchschnittlich niedriger Intensität stimuliert wurde, zeigten sich hingegen keine signifikanten Veränderungen. Daher liegt die Vermutung nahe, dass es für die Wirkung der Stimulation notwendig ist, dass mit ausreichend hoher Intensität und über einer individuellen Reizschwelle stimuliert wird.

Die beschriebenen Nebenwirkungen der klassischen VNS wie beispielsweise Husten- bzw. Würgereiz, Dyspnoe oder Hals- und Kopfschmerzen konnten in unserer Studie nicht beobachtet werden (Gupta, Verma et al. 1986, Zumsteg, Jenny et al. 2000). Keiner der Probanden klagte nach der Studie über eine dieser oder anderer Nebenwirkungen. So kann die aurikuläre VNS auch in künftigen Studien als nebenwirkungs- und risikoarm betrachtet werden.

4.1.3. Diskussion über weiterführende Untersuchungen

In der vorliegenden Studie wurden die Veränderungen der Stimulation rein subjektiv durch den Probanden erhoben. Das bedeutet, der Proband gab auf einer Skala an, wie sich seine Befindlichkeit nach Stimulation verändert hatte. Dies ist eine allgemein anerkannte Messmethode, birgt aber die Gefahr, dass der Proband beispielsweise aufgrund von Müdigkeit oder steigendem Desinteresse die Fragebögen nicht mehr so genau bearbeitet. Daher wäre es durchaus sinnvoll, in künftigen Studien den Effekt der aurikulären Vagusnervstimulation auch auf anderen Ebenen zu untersuchen. Einige Möglichkeiten seien hier im Folgenden vorgestellt.

So besteht beispielsweise die Möglichkeit sogenannte ereigniskorrelierte Potentiale (ERP) während oder nach der Stimulation abzuleiten. Um dabei

verschiedene Emotionen bei dem Probanden auszulösen könnten hierfür Bilder aus dem International Affective Picture System (IAPS) gezeigt werden (Lang, Bradley et al. 2008). Dabei handelt es sich um eine Sammlung von Bildern unterschiedlichster Kategorien, die verschiedene Emotionen auslösen können. Die ereigniskorrelierten Potentialen (ERP) sind bestimmte Wellenformen im Elektroenzephalogramm (EEG), die von Sinneswahrnehmungen ausgelöst werden und je nach emotionalem Gefühlszustand unterschiedliche Potentiale liefern. So gibt es beispielweise Studien über Patienten mit Depressionen, bei denen beim Betrachten von diesen Bildern sogenannte ereigniskorrelierende Potentiale abgeleitet wurden. Deveney und Kollegen konnten hier zunächst bei gesunden Probanden zeigen, dass die Amplitude einer sog. slow wave - Komponente bei traurigen Bildern reduziert war. Bei Probanden mit dem Krankheitsbild Depression hingegen war diese Komponente nicht reduziert. Dies könnte bedeuten, dass die traurigen Bilder von depressiven Patienten genauso stark wahrgenommen werden wie Bilder aus neutralen und fröhlichen Kategorien. Patienten mit Depression fehlt hier möglicherweise ein Abschwächen der Emotion auf traurige Stimuli (Deveney and Deldin 2004). Weiteres berichtet eine Studie von Shestyuk und Kollegen, die anstatt Bilder Wörter unterschiedlichster Kategorie verwendet haben. Dabei untersuchten sie 15 Probanden mit dem Krankheitsbild Depression und 16 gesunde Kontrollen. Die Testpersonen wiesen dabei im Vergleich zu den gesunden Kontrollen eine verringerte Gehirnreaktion im EEG bei positiven Wörtern im Bezug zu negativen oder neutralen Wörtern auf (Shestyuk, Deldin et al. 2005). Darüber hinaus beschreiben Alhaj und Kollegen, dass bei depressiven Patienten auch generelle EEG Veränderungen in Symmetrie und Frequenz zu beobachten sind. Möglicherweise bieten damit das Ableiten von ereigniskorrelierten Potentialen bzw. eines Elektroenzephalogramms Optionen, um das Therapieansprechen bei Depressionen zu beurteilen (Alhaj, Wisniewski et al. 2011). Auch in künftigen Studien könnte mittels EEG oder ereigniskorrelierten Potentialen die Wirkung der aurikulären Vagusnervstimulation näher untersucht werden. Weitere interessante Aspekte zeigen Untersuchungen bei depressiven Patienten mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRI). Hiermit

können aktivierte Hirnareale meist aufgrund unterschiedlicher Blutoxygenierung dargestellt werden. Surguladze und Kollegen untersuchten mittels fMRI die Hirnaktivierung beim Betrachten von Bildern mit glücklichen und traurigen Gesichtern bei 14 gesunden und 16 depressiven Probanden. In der Gruppe der gesunden Probanden war dabei eine lineare Zunahme der Aktivität im bilateralen Gyrus und ventralen Striatum auf glückliche Gesichter und eine Abnahme dieser Aktivität auf traurige Gesichter zu beobachten. In der Gruppe der depressiven Probanden hingegen wurde auch bei traurigen Gesichtern eine zunehmende Aktivität im rechten fusiformen Gyrus, ventralen Striatum und linken Gyrus parahippocampalis beobachtet (Surguladze, Brammer et al. 2005). Dies deckt sich mit Untersuchungen von Fu und Kollegen, die auch mittels fMRI bei depressiven Probanden eine sehr hohe Aktivität im ventralen Striatum und der linken Amygdala beim Betrachten trauriger Bilder beobachten konnten. Interessanterweise war diese Reaktion acht Wochen nach Behandlung mit einem Antidepressivum gedämpft (Fu, Williams et al. 2004). Daneben konnten auch Anand und Kollegen bei depressiven Probanden im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine erhöhte Aktivität der Amygdala, der Insel, des anterioren Cingulum und des anteriomedialen präfrontalen Cortex als Reaktion auf negative Bilder in der funktionellen Magnetresonanztomographie zeigen. Ferner konnte bei den Testpersonen im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine verringerte Konnektivität zwischen anteriorem cingulärem Cortex und limbischem System auf emotionale Stimuli beobachtet werden, möglicherweise aufgrund einer Störung der normalen Emotionsregulation (Anand, Li et al. 2005).

Eine weitere Möglichkeit, die Hirnaktivität darzustellen besteht mittels Positronenemissionstomographie (PET). Hiermit kann beispielsweise der Blutfluss in bestimmten Hirnarealen dargestellt werden. Eine Arbeitsgruppe um Mayberg und Kollegen stellte fest, dass es im Rahmen einer Depression zu einem Anstieg des Blutflusses im limbischen System und zu einem Abfall des Blutflusses in neokortikalen Strukturen wie dem dorsolateralen präfrontalen Cortex kommt. Nach Genesung einer Depression ist es genau umgekehrt, es kommt zu einem Abfall des Blutflusses im limbischen System und zu einem

Anstieg des Blutflusses in neokortikalen Strukturen (Mayberg, Liotti et al. 1999). Ähnliches berichtet eine weitere Studie von Liotti und Kollegen, die auch einen verminderten Blutstrom bei depressiven Patienten im medialen präfrontalem Cortex zeigen konnten. Gesunde Kontrollpersonen zeigten hingegen einen erhöhten Blutfluss in Arealen wie beispielsweise der Brodmann Area 25 und einen verminderten Blutfluss in der Brodmann Area 9. Dieses Muster wiederum wurde bei Probanden, die unter Depressionen leiden, nicht beobachtet (Liotti, Mayberg et al. 2002). Die hier dargestellten Studien zeigen, dass sowohl die fMRI als auch die PET einige charakteristische Unterschiede bei depressiven Patienten aufweisen. Möglicherweise könnte man in künftigen Studien damit die Effekte der aurikulären Vagusnervstimulation und damit auch die Verbesserung hin zu gesunden Kontrollen näher untersuchen.

Eine weitere Möglichkeit der objektivierbaren Untersuchung des emotionalen Befindens besteht in der Messung des sogenannten Startle-Reflexes. Während der Proband unterschiedlichsten emotionalen Stimuli ausgesetzt ist, beispielsweise Bilder positiver, neutraler oder negativer Kategorie, wird hier plötzlich ein unangenehmes Geräusch erzeugt. Dabei wird mit Elektroden am Musculus orbicularis oculi gemessen, wie stark der Proband blinzelt. Der Vorteil dabei ist, dass dieser Reflex nicht unterdrückbar ist. Je angenehmer dabei das augenblicklich betrachtete Bild, desto weniger stark ist der Startle-Reflex. Ähnlich wie bei einem spannenden Film ist der Proband bei unangenehmen oder aufregenden Bildern wesentlich angespannter und nimmt daher Geräusche viel schreckhafter wahr (Vrana, Spence et al. 1988). Besonders bei Untersuchungen zu Angst und Panikstörungen und der damit verbundenen erhöhten Schreckhaftigkeit wird der Startle-Reflex schon seit längerer Zeit eingesetzt (Grillon, Lissek et al. 2008). Aber auch in Studien mit depressiven Probanden wird der Startle-Reflex angewendet. So konnten Forbes und Kollegen zeigen, dass Probanden, die bereits viele depressive Episoden durchlebt hatten, im Vergleich zu gesunden Kontrollen einen abgeschwächten Startlereflex aufweisen (Forbes, Miller et al. 2005). Auch eine Arbeitsgruppe um Allen und Kollegen untersuchte den Startle-Reflex bei depressiven Probanden

und gesunden Kontrollen. Dabei wurden auch wieder Bilder, die unterschiedliche Emotionen auslösen gezeigt und unerwartete akustische Schreckreize während dieser Betrachtung gesetzt. Bei der gesunden Kontrollgruppe war der Startle-Reflex, wie erwartet, bei negativen Bildern sehr viel stärker als bei neutralen oder positiven Bildern. Auch bei mittelgradig depressiven Patienten war das Reaktionsmuster noch annähernd ähnlich dem der gesunden Kontrollgruppe. Je stärker jedoch die Depression ausgeprägt war, desto stärker wurde auch der Startle-Reflex bei positiven Bildern. Manche schwer depressive Probanden reagierten auf positive Bilder sogar genauso stark wie auf negative Bilder (Allen, Trinder et al. 1999).

So konnte in früheren Studien gezeigt werden, dass bei depressiven Probanden im Vergleich zu gesunden Kontrollen unterschiedliche Startle-Reflexe auslösbar sind. Daher wäre es durchaus denkbar den Startle-Reflex auch in weiteren Untersuchungen der aurikulären Vagusnervstimulation einzusetzen, um zu prüfen, ob die Stimulation eine Veränderung des Reflexmusters bewirkt.

Einen weiteren interessanten Aspekt bei der Untersuchung von Emotionen stellt die Messung der Hautleitfähigkeit dar. Schneider und Kollegen haben hier 28 Probanden mit einer schweren Depression und 28 gesunde Kontrollpersonen untersucht. Während sie den Probanden 96 kleine Videos vorspielten, in denen beispielsweise per Gesichtsausdruck oder Sprache Emotionen erzeugt wurden, haben sie gleichzeitig die galvanische Hautleitfähigkeit (GSC) am linken Arm gemessen. Insbesondere zwischen der 3.-13. Sekunde nach Exposition der Videos wurde in der Gruppe der depressiven Probanden im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe eine höhere Hautleitfähigkeit festgestellt. Darüber hinaus war das Basisniveau bei der Versuchsgruppe immer höher als bei der gesunden Kontrollgruppe. Ferner induzierten besonders Videos, die besonders empathisch oder emotional waren, eine hohe Hautleitfähigkeit (Schneider, Regenbogen et al. 2012). Die hohe Hautleitfähigkeit spricht dabei für einen besonders emotional angespannten Zustand, der hier scheinbar bei depressiven Probanden höher ist. Es wäre daher durchaus interessant, auch die Veränderung der Hautleitfähigkeit nach aurikulärer Vagusnervstimulation bei

gesunden und depressiven Probanden näher zu untersuchen. Der Vorteil wäre dabei ebenfalls in der Objektivierbarkeit dieser Messmethode, da die Hautleitfähigkeit nicht bewusst beeinflussbar ist. Möglicherweise bewirkt auch hier die Stimulation eine Veränderung der Hautleitfähigkeit hin zu gesunden Kontrollen.

Die vorliegende Studie hat ausschließlich die subjektive Wahrnehmung des Probanden vor und nach Stimulation untersucht. Allerdings gibt es auch zahlreiche objektiv messbare Parameter, die bei depressiven Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen verändert sind. Einige Veränderungen und die Möglichkeiten, diese zu erheben, wurden im vorliegenden Abschnitt angesprochen. Es wäre daher sicherlich aufschlussreich, in weiterführenden Untersuchungen der aurikulären Vagusnervstimulation, andere Methoden wie beispielsweise die Bildgebung mittels fMRI bzw. PET, das Ableiten von ereigniskorrelierten Potentialen bzw. eines EEGs oder das Messen der Hautleitfähigkeit bzw. des Startle-Reflexes einzusetzen, um Veränderungen durch die Stimulation auch unabhängig des subjektiven Empfindens der Probanden genauer zu untersuchen.

4.1.4. Weitere Beobachtungen

Eine weitere Beobachtung konnte während der Untersuchung gemacht werden, die sich mit der Studie von Sjogren und Kollegen deckt. Diese beobachteten eine kognitive Verbesserung bei Alzheimerpatienten durch die invasive VNS (Sjogren, Hellstrom et al. 2002).

In der hier vorliegenden Studie bestand oftmals vor Beginn der Untersuchung die Sorge, dass bei manchen älteren Probanden die Testung wohl aufgrund fehlender Konzentration und Aufmerksamkeit abgebrochen werden muss. Erstaunlicherweise fiel es den Probanden jedoch nach der VNS deutlich leichter sich zu konzentrieren und es machte den Anschein, dass sie wesentlich weniger Mühe hatten, der Aufgabenstellung zu folgen. Im Gegensatz dazu

erschien dieser Effekt bei der Kontrollstimulation wesentlich schwächer ausgeprägt zu sein.

Natürlich ist dies ein subjektiver Eindruck und man kann auch argumentieren, dass die Probanden aufgrund der Tatsache, dass sie für den Versuch 20 Minuten ruhig auf einer Liege ausruhen mussten nun nach der Stimulation aufmerksamer waren. Trotzdem ist es ein interessanter Aspekt und es könnte in weiteren Studien auch die Möglichkeit dieser kognitiven Veränderung unter aurikulären VNS genauer untersucht werden.

4.2. Diskussion der evozierten Potentiale

In einer Subgruppenanalyse von 10 Probanden wurden zusätzlich noch die Hirnstammpotentiale sowohl unter Versuchsstimulation am Tragus als auch unter Kontrollstimulation am Ohrläppchen abgeleitet und verglichen. Die Stimulation wurde dabei mit einer Intensität von 8 mA durchgeführt. Diese Intensität entspricht den Werten vorangegangener Studien (Polak, Markulin et al. 2009). Dabei wurden mindestens 100 artefaktfreie Ereignisse (Artefakt-Kriterium +/- 40 μ V) gemittelt. Danach wurden für die Komponenten P1, N1 und P2 dieser somatosensibel evozierten Potentiale die Latenzen, sowie die peak to peak-Amplituden P1-N1 und N1-P2 zwischen Versuchs- und Kontrollstimulation verglichen.

Die Hypothese lautete dabei, dass am Tragus, welcher über den Ncl. tractus solitarii Anschluss an das aufsteigende Vagusnerv-System gewinnt, ein anderes Potential evoziert wird als am Ohrläppchen, welches ausschließlich vom N. trigeminus innerviert wird. Dies war bislang nur in Einzelfällen untersucht worden (Fallgatter, Neuhauser et al. 2003).

Bei der Auswertung war einmal ein signifikanter Unterschied und einmal ein Trend zu beobachten, dass die Amplitude unter Kontrollstimulation kleiner ist ($t(9) = 1,85$; $p = 0,097$; $t(9) = 3,13$; $p = 0,012$). Darüber hinaus war die Amplitude im Schnitt immer unter Kontrollstimulation kleiner, als bei Versuchsstimulation. Ferner waren auch die Latenzen der Punkte P1, N1 und P2 meistens bei

Kontrollstimulation verzögert. Die Latenz an Punkt P1 in Ableitung C3F3 war hier sogar bei Kontrollstimulation signifikant länger, als bei Versuchsstimulation ($t(9) = -2,37$; $p = 0,042$).

Mit diesen Ergebnissen konnte zumindest in Ansätzen gezeigt werden, dass Versuchs- und Kontrollstimulation unterschiedliche Potentiale auslösen und daher womöglich auch unterschiedlich wirken. Dies deckt sich mit den Beobachtungen von Fallgatter und Kollegen, die ebenfalls ein klares Vaguspotential nur an der Innenseite des Tragus beobachten konnten. Allerdings zeigt sich, dass der von Fallgatter und Kollegen qualitativ in einem Einzelfall gezeigte Unterschied zwischen der Stimulation am Tragus und der am Ohrläppchen sich quantitativ ausgewertet in einer größeren Gruppe von Probanden in Teilen bestätigen lässt, jedoch kleiner ausfällt, als die ursprüngliche Abbildung dies nahe legt (Fallgatter, Neuhauser et al. 2003). Anatomische Unterschiede könnten hierfür unter Umständen verantwortlich sein. Möglicherweise überlappen, wie bereits weiter oben in der Diskussion erläutert, die Innervationsgebiete beider Regionen, wie das auch bei der peripher sensiblen Versorgung verschiedener Hautregionen oft der Fall ist. Dann wäre es denkbar, dass beispielsweise auch die Kontrollstimulation bei einigen Probanden Anschluss an vagale Afferenzen und umgekehrt die Versuchsstimulation Anschluss an trigeminale Afferenzen bekommt. Dabei würde es bei solch einer kleinen Stichprobengröße ($n = 10$) schon ausreichen, wenn lediglich bei ein bis zwei Probanden die Innervationsgebiete überlappen, damit dann der Unterschied zwischen den evozierten Potentialen nicht signifikant ausfallen würde.

Legt man die Tatsache zu Grunde, dass die sensible Innervation des Ohres individuell sehr verschieden ist, so könnte man möglicherweise das Ableiten der evozierten Potentiale auch künftig klinisch einsetzen. Beispielsweise könnte vor jeder Therapie der tVNS solch eine Ableitung gemacht werden, um zu prüfen, ob der Tragus des betreffenden Patienten tatsächlich vom Nervus vagus innerviert wird und nicht, wie von Peuker und Filler in manchen Fällen beschrieben, von einem anderen Hautast (Peuker and Filler 2002). Denn nur in

dem Fall, dass der Tragus auch tatsächlich vom N. vagus innerviert wird, würde man ja davon ausgehen, dass der Patient von der Therapie der aurikulären Vagusnervstimulation profitieren könnte. Bei den Patienten, bei denen der Tragus durch einen anderen Hautast innerviert wird, wäre es möglich, dass die Therapie nicht oder nur wenig anschlagen würde. Gegebenenfalls könnte man daher das Ableiten der sogenannten Vagus evozierten Potentiale, als Screeningmethode anwenden, um herauszufinden, bei welchen Patienten ein Ansprechen der aurikulären Vagusnervstimulation und bei welchen eher kein Benefit erwartet wird.

Betrachtet man abschließend nochmals die Durchschnittswerte der Latenzen und Amplituden, sowie die Tatsache, dass trotz der kleinen Stichprobenzahl, es einmal einen signifikanten Unterschied und einmal einen Trend bezüglich der Amplitude, sowie einen signifikanten Unterschied bezüglich der Latenzen gibt, so bestehen starke Anzeichen dafür, dass die Hirnstammpotentiale zwischen den beiden Stimulationen unterschiedlich sind. Infolgedessen auch den Ergebnissen aus dem ersten Teil der Studie bezüglich der Verbesserung der Stimmungslage nach der pulsatilen Stimulation eine gewisse Bedeutung zugeteilt werden darf. Weiter gefasst bestätigen die Ergebnisse auch das Setting der Studie. Nämlich, dass es möglich ist, die Stimulation am Ohrläppchen als Kontrollstimulation einzusetzen, da hier zumindest in Ansätzen ein anderes Potential auf Hirnstammebene zu beobachten ist. Allerdings gibt es in dieser Studie tatsächlich nur starke Hinweise auf ein unterschiedliches Hirnstammpotential zwischen Versuchs- und Kontrollstimulation. Weitere intensive Studien sind nötig, um die Frage bezüglich der unterschiedlichen sensiblen Innervation des Ohres, deren Verschaltung auf Hirnstammebene und letztlich der Wirkungsweise einer transkutanen aurikulären Stimulation bzw. deren Effektivität abschließend zu klären.

4.3. Zusammenfassung der Diskussion

Zusammenfassend kann man sagen, dass insbesondere die pulsatile Stimulation interessante Aspekte zeigt. Hier scheinen die Probanden sich nach der Versuchsstimulation sowohl signifikant fröhlicher, optimistischer als auch allgemein besser zu fühlen. Diese Beobachtung deckt sich sowohl mit der Hypothese als auch mit der Beobachtung der Stimmungsaufhellung durch VNS anderer Studien (Handforth, DeGiorgio et al. 1998, Harden, Pulver et al. 2000, Kraus, Hösl et al. 2007).

Die kontinuierliche Versuchsstimulation erbrachte keine signifikanten Effekte, möglicherweise aufgrund der Gewöhnung an den Reiz. Weder die kontinuierliche - noch die pulsatile Stimulation hatten einen Einfluss auf die Vigilanz. Interessanterweise zeigte sich unter kontinuierlichen Stimulationsbedingungen in einer Subgruppe (Reihenfolge 2) ein Trend dahingehend, dass die Probanden nach der Versuchsstimulation ihr allgemeines Empfinden schlechter, während sie dieses nach der Kontrollstimulation besser bewerteten. Hier stellt sich die Frage, ob auch die Kontrollstimulation an sich einen Effekt erzielt, beispielsweise durch reine Trigemiusstimulation oder über eine Verschaltung auf Hirnstammebene. Ebenfalls wäre ein Placeboeffekt denkbar. Ferner stellt sich die Frage, ob die Verschlechterung der Bewertung nach Versuchsstimulation der Tatsache geschuldet ist, dass diese Probanden bereits zuvor die Kontrollstimulation erhalten hatten und daher ihr allgemeines Empfinden nach einem langen Versuchsablauf schlechter bewerteten. Genauso wäre ein vagusspezifischer Effekt, nämlich in dem Falle eine Verschlechterung des allgemeinen Empfindens nach Versuchsstimulation denkbar. Zwar handelt es sich hierbei lediglich um einen Trend und sollte daher nicht überbewertet werden, dennoch sind weitere Untersuchungen nötig, um diese Fragen abschließend zu klären.

In der vorliegenden Studie wurden die Veränderungen der Stimulation rein subjektiv durch den Probanden erhoben. Dies ist eine allgemein anerkannte Messmethode, birgt aber dennoch die Gefahr, dass die Probanden aufgrund von Müdigkeit oder steigendem Desinteresse die Fragebögen nicht mehr so

genau beantworten. Weitere Möglichkeiten für künftige Studien zur Erhebung rein objektiv messbarer Parameter wurden weiter oben angesprochen und erläutert.

Darüber hinaus konnte in Ansätzen gezeigt werden, dass die Versuchsstimulation am Tragus ein anderes Potential auf Hirnstammebene generiert als die Kontrollstimulation am Ohrläppchen. Allerdings zeigt sich dieser Unterschied der evozierten Potentiale in der hier vorliegenden Studie nicht so stark, wie aufgrund einer früheren Studie von Fallgatter und Kollegen angenommen (Fallgatter, Neuhauser et al. 2003). Möglicherweise könnte hierfür die sehr individuelle Innervation des Ohres, bei der sich auch teilweise die Innervationsgebiete überlappen, verantwortlich sein (Peuker and Filler 2002). Andererseits könnte man künftig vor weiteren Untersuchungen der tVNS zunächst versuchen klare Vagus-evozierte Potentiale abzuleiten, um zu prüfen, ob bei dem betreffenden Probanden das Stimulationsareal überhaupt vom N. vagus innerviert wird und somit überhaupt ein Effekt zu erwarten ist.

Wie in der Einleitung bereits erwähnt, wird die Indikation für einen Schrittmachereinbau bei der konventionellen VNS aufgrund der Risiken sehr streng gestellt. Es müssen hier mindestens vier Medikamente der unterschiedlichsten Klassen zum Einsatz gekommen und mindestens sechs Wochen psychotherapeutische Behandlung durchgeführt worden sein, bevor solch ein Eingriff in Erwägung gezogen werden kann (O'Reardon, Cristancho et al. 2006). Daher wäre eine einfachere Therapie sicherlich wünschenswert. Zwar wollte Ventureyra ursprünglich mittels seines alternativen Zugangsweges die Therapie bei Epilepsie vereinfachen, jedoch auch in der Behandlung von Depressionen scheinen sich hier neue Behandlungsoptionen zu öffnen. Gerade die pulsatile Stimulation scheint dafür interessante Ansätze zu bieten, so dass sich die Hoffnung von Ventureyra, auf eine einfache, kostengünstige und dennoch effektive Therapie mittels alternativen Zugangsweges am Ohr, tatsächlich bestätigen könnte (Ventureyra 2000).

4.4. Ausblick

Während sich unter kontinuierlichen Stimulationsbedingungen keine signifikanten Veränderungen zeigten, fühlten sich die Probanden nach pulsatilem Vagusnervstimulation signifikant fröhlicher, optimistischer und bewerteten ihr allgemeines Empfinden signifikant besser. Berücksichtigt man dabei noch die kleine Gruppengröße von nur 20 Probanden, so sind die Ergebnisse doch beachtlich. Lediglich auf die Fragestellung der Vigilanz, scheint die aurikuläre VNS keinen Einfluss zu nehmen.

Natürlich sind noch intensivere Studien notwendig, trotzdem besteht aufgrund der Ergebnisse die Hoffnung, die tVNS in Zukunft als zusätzliche add-on Option zur bestehenden medikamentösen und psychotherapeutischen Therapie bei der Depressionsbehandlung anzubieten.

Dabei könnte auch die Möglichkeit der prophylaktischen Wirkung untersucht werden. So könnte bei Patienten, die unter sogenannten Winterdepressionen leiden versucht werden, diese mittels prophylaktischer Stimulation abzufangen und zu mildern. Eventuell könnten so bei einigen Patienten schwere Depressionen abgeschwächt oder gar verhindert werden.

Betrachtet man die eingangs erwähnten Zahlen, dass ungefähr 10-20% der deutschen Bevölkerung, also circa 4 Millionen Menschen unter dem Krankheitsbild der Depression leiden, so scheinen weitere Therapieoptionen dringend erforderlich (Möller, Laux et al. 2015). Denn nicht nur für den Patienten selbst, sondern auch für die Angehörigen stellt solch eine meist langwierige Erkrankung eine starke Belastung dar.

Zwar sind weitere Studien nötig, jedoch besteht aufgrund der Ergebnisse dieser und vorangegangener Studien die Hoffnung, dass die aurikuläre VNS hier in Zukunft tatsächlich eine neue zusätzliche Therapie- und Behandlungsoption bieten könnte.

5. Zusammenfassung

5.1. Hintergrund und Ziele

Das Krankheitsbild der Depression gehört zu den häufigsten psychischen Erkrankungen. Als Therapieoptionen stehen in erster Linie Antidepressiva der verschiedensten Klassen und unterschiedliche Formen der Psychotherapie zur Verfügung (Möller, Laux et al. 2015).

Trotz allem gibt es jedoch immer wieder Patienten, die trotz intensiver Therapiebemühungen keine Besserung zeigen. Neben der Elektrokonvulsions-therapie (EKT) als Gold-Standard bietet hier die Vagusnervstimulation (VNS) in vielen Ländern bereits ein zugelassenes Verfahren zur Behandlung sogenannter therapie-refraktärer Depressionen. Das Problem besteht allerdings im Verlauf des N. vagus, da dieser im Halsbereich nur schwer in einem operativen Verfahren zugänglich ist und er hier mit anderen lebenswichtigen Strukturen gemeinsam verläuft (Benninghoff, Drenckhahn et al. 2008). Dies macht eine Therapie nicht ganz ungefährlich. Allerdings gibt der N. vagus einen Hautast ab, der Teile des äußeren Gehörganges (insbesondere den Tragus), sensibel versorgt. Im Jahr 2000 schlug Ventureyra erstmals die Möglichkeit vor, diesen Ramus auricularis n. vagi als alternativen Zugangsweg zum Hals zu nutzen (Ventureyra 2000). Wenig später gelang es Fallgatter und Kollegen erstmals, durch elektrische Stimulation in diesem Innervationsgebiet somatosensibel evozierte Potentiale des N. vagus (VSEP) an der Schädelkalotte abzuleiten (Fallgatter, Neuhauser et al. 2003). Hierbei konnte in Einzelfällen gezeigt werden, dass nur an dieser Stelle diese Potentiale evoziert werden können, nicht jedoch an anderen Stellen des Ohres, die größtenteils vom N. trigeminus innerviert werden (Benninghoff, Drenckhahn et al. 2008). Dieser Vorbefund sollte in dieser Studie in einer Subgruppenanalyse an 10 Probanden überprüft werden. Darüber hinaus stellte sich die Frage, ob durch transkutane Stimulation des Hautastes eine ähnliche gute klinische Verbesserung bei Depressionen wie bei konventioneller VNS, möglich ist. Ziel dieser Studie war es zu untersuchen, ob über diesen alternativen Zugangsweg der VNS am Ohr positive Effekte auf affektive Parameter ähnlich denen der

konventionellen VNS bei depressiven Patienten zu erzielen sind. Die Hypothese dabei lautete, dass nach der VNS ein stimmungsaufhellender Effekt zu sehen ist, während man bei der ausschließlichen Stimulation des N. trigeminus an den übrigen Stellen des Ohres keinen antidepressiven Effekt sieht.

Für viele Patienten wäre es eine Erleichterung, wenn man künftig die Möglichkeit einer einfachen Therapieform zur unterstützenden Behandlung von therapierefraktären Depressionen hätte.

5.2. Methoden

Hierzu wurden 50 Patienten aus der Universitätsklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Universitätsklinikums Würzburg, die unter unipolarer oder bipolarer Depressionen leiden rekrutiert. Jeder Patient wurde jeweils 20 Minuten sowohl im Innervationsgebiet des Vagus als auch an einer Stelle, welche rein vom Trigeminus innerviert wird, stimuliert. Die Reihenfolge der Stimulation erfolgte randomisiert, so dass der Patient nicht wusste, welche Stimulation er als erstes erhält. Jeweils vor und nach jeder Stimulation wurde der Proband mittels visueller Analogskala bezüglich affektiver Parameter befragt. 30 Patienten wurden kontinuierlich über 20 Minuten stimuliert, während 20 Patienten pulsatil dergestalt stimuliert wurden, dass immer nach 5 Minuten eine Stimulationspause von 30 Sekunden folgte, damit wieder ein neuer Reiz gesetzt werden konnte.

Bei 10 Patienten wurden zusätzlich noch evozierte Potentiale sowohl bei transkutaner Vagusnervstimulation, als auch bei Kontrollstimulation im Innervationsgebiet des N. trigeminus, abgeleitet.

5.3. Ergebnisse und Beobachtungen

Zusammenfassend kann man sagen, während sich unter kontinuierlichen Stimulationsbedingungen keine signifikanten Ergebnisse zeigten, fühlten sich die Probanden unter pulsatilen Stimulationsbedingungen nach der Versuchsstimulation signifikant fröhlicher ($t(38)= 5,24$; $p < 0,001$), optimistischer ($t(38)= 3,28$; $p = 0,002$) und schätzten ihr allgemeines Empfinden danach besser ein ($t(38)= 3,50$; $p = 0,001$). Daher ist in künftigen Studien die pulsatile

Stimulationsart der kontinuierlichen vorzuziehen. Keinen Einfluss hingegen schienen die Stimulationen auf die Vigilanz zu nehmen.

Bei der Auswertung der evozierten Potentiale zeigte sich, dass die Amplitude P1-N1 in Ableitung FzF3 bei Kontrollstimulation signifikant kleiner als bei Versuchsstimulation war ($t(9) = 3,13$; $p = 0,012$). Darüber hinaus war die Amplitude im Schnitt immer unter Kontrollstimulation kleiner, als bei Versuchsstimulation. Für die Amplitude P1-N1 in Ableitung C3F3 war hierfür ebenfalls ein Trend zu sehen ($t(9) = 1,85$; $p = 0,097$).

Auffallend war auch, dass die Latenzen P1, N1 und P2 sehr oft im Schnitt bei Kontrollstimulation verlängert waren. Die Latenz an Punkt P1 in Ableitung C3F3 war hier sogar bei Kontrollstimulation signifikant länger, als bei Versuchsstimulation ($t(9) = -2,37$; $p = 0,042$).

5.4. Praktische Schlussfolgerungen

In Ansätzen konnte gezeigt werden, dass die Versuchsstimulation am Tragus ein anderes Potential auf Hirnstammebene generiert als die Kontrollstimulation am Ohrläppchen. Während sich bei kontinuierlicher Stimulationsart keine signifikanten Ergebnisse zeigten, fühlten sich die Probanden nach pulsatilem Vagusnervstimulation signifikant fröhlicher, optimistischer und schätzten ihr allgemeines Empfinden besser ein. Nur auf die Vigilanz scheint die pulsatile VNS keinen Einfluss zu nehmen. Gerade die pulsatile VNS zeigt vielversprechende Ergebnisse und sollte in künftigen Studien näher untersucht und der kontinuierlichen Stimulationsart vorgezogen werden. Natürlich sind noch intensivere Studien notwendig, trotzdem besteht aufgrund der Ergebnisse die Hoffnung, die transkutane VNS in Zukunft zur unterstützenden Therapie bei der Depressionsbehandlung einsetzen zu können.

5. Summary

5.1. Backgrounds and aims

The clinical picture of depression is one of the most common mental diseases. Antidepressants of various kinds as well as different forms of psychotherapy are available (Möller, Laux et al. 2015).

In spite of this, there are consistently encountered patients who do not respond positively to these intensive efforts of therapy. In addition to the electroconvulsion therapy (ECT) as the gold-standard, the vagus nerve stimulation (VNS) already offers a permitted method of treatment for so-called therapy-refractory depressions. However, the run of the Vagus nerve turns out to be problematic in the way that it is only accessible with difficulties and by means of a surgical intervention at the neck. At that exact place it also runs parallel to other crucial structures so that a therapy entails severe risks (Benninghoff, Drenckhahn et al. 2008).

Prior to passing through the base of the skull via the Foramen jugulare, the N. vagus does however yield a cutaneous branch which sensitively supplies parts of the outer auditory canal (the tragus in particular). In 2000, Ventureyra for the first time proposed the possibility to use this Ramus auricularis n. vagi as an alternative access path to the neck (Ventureyra 2000). Slightly afterwards, Fallgatter and colleagues unprecedentedly succeeded in deriving somatosensitive evoked potentials of the N. vagus (VSEP) at the calvarium by the use of electrical stimulation (Fallgatter, Neuhauser et al. 2003). By doing so, it could be shown in individual cases that at this place only these potentials can be evoked in contrast to other areas of the ear, which are predominantly innervated by the N. trigeminus (Benninghoff, Drenckhahn et al. 2008).

This initial finding was to be checked in the context of an analysis of a subgroup comprising ten probands. The question was now whether by stimulation of the cutaneous branch, a similarly sound clinical improvement as observed in conventional VNS was possible. The aim of the study was to examine this alternative path of access of VNS at the ear more closely regarding a possibly mood-lifting effect on depressive patients. The corresponding hypothesis says

that after the VNS a mood-lifting effect can be observed, whereas no anti-depressive effect becomes visible in the case of exclusive stimulation of the N. trigeminus at the other parts of the ear.

For many patients it would constitute a relief, if there was the possibility of a simple form of therapy to support the treatment of therapy-refractory depressions in the future.

5.2. Methods

For the subgroup analysis, 50 patients of the Department of Psychiatry at the University of Wuerzburg suffering from unipolar or bipolar depression were recruited. Each patient respectively was stimulated for 20 minutes in the area of innervation of the Vagus as well as in the area which is innervated purely by the Trigemini. The sequence of stimulation was carried out in a randomized manner, so that the patient did not know which stimulation was received first. The patient was asked to fill out a questionnaire regarding the current feeling prior to as well as after each stimulation. 30 patients were stimulated continuously for a period of 20 minutes, whereas 20 patients were stimulated in pulses in the way that after five minutes there always followed 30 seconds of pause of stimulation, so that a new impulse could be placed.

In addition, there were derived evoked potentials from ten patients during transcutaneous vagusnervstimulation and during test stimulation in the area of the innervation of Trigemini.

5.3. Results and observations

In summary it is assumed that after continuous stimulation no significant effects turned out. Following the pulsatile test stimulation the probands evaluated their mental state significantly more cheerful ($t(38)= 5,24$; $p < 0,001$) and more optimistic ($t(38)= 3,28$; $p= 0,002$) and judged their general situation significantly better ($t(38)= 3,50$; $p= 0,001$).

Therefore pulsatile stimulation is to be preferred to continuous one in future studies. However the stimulations seemed to have no influence on vigilance.

Evaluating the evoked potentials it turned out, that amplitude P1-N1 in FzF3 was significantly smaller under control stimulation than under test stimulation ($t(9) = 3,13$; $p = 0,012$). Furthermore amplitude under control stimulation was on average always smaller than under test stimulation. For this a trend could be seen for amplitude P1-N1 in C3F3 ($t(9) = 1,85$; $p = 0,097$) as well.

It was also noticeable that the period of latency of the points P1, N1 and P2 was on average much longer. The period of latency of point P1 in C3F3 was even significantly longer after control stimulation than after test stimulation ($t(9) = -2,37$; $p = 0,042$).

5.4. Conclusion

On a rudimental level, it could be shown that the test stimulation at the tragus generates a different potential at the level of the brain stem than the control stimulation at the earlobe. While after continuous stimulation no significant effects turned out, after pulsatile VNS the probands stated to be feeling significantly more cheerful, more optimistic and judged their general situation significantly better. Only vigilance seems to be unaffected by pulsatile VNS. Especially the pulsatile kind of VNS showed promising results and is to be preferred to the continuous one in future studies.

Certainly, more intensive studies will be necessary; however the results raise hope that the transcutaneous VNS could be used as a supportive therapy in the context of depression treatment in the future.

6. Literaturverzeichnis

- Alhaj, H., G. Wisniewski, et al. (2011). "The use of the EEG in measuring therapeutic drug action: focus on depression and antidepressants." Journal of Psychopharmacology **25**(9): 1175-1191.
- Allen, N. B., J. Trinder, et al. (1999). "Affective startle modulation in clinical depression: Preliminary findings." Biological psychiatry **46**(4): 542-550.
- Anand, A., Y. Li, et al. (2005). "Activity and connectivity of brain mood regulating circuit in depression: a functional magnetic resonance study." Biological psychiatry **57**(10): 1079-1088.
- Ben-Menachem, E. (2001). "Vagus nerve stimulation, side effects, and long-term safety." Journal of clinical neurophysiology **18**(5): 415-418.
- Ben-Menachem, E., A. Hamberger, et al. (1995). "Effects of vagus nerve stimulation on amino acids and other metabolites in the CSF of patients with partial seizures." Epilepsy research **20**(3): 221-227.
- Benninghoff, A., D. Drenckhahn, et al. (2008). Taschenbuch Anatomie, Elsevier, Urban & Fischer.
- Bodenlos, J. S., S. Kose, et al. (2007). "Vagus nerve stimulation acutely alters food craving in adults with depression." Appetite **48**(2): 145-153.
- Boon, P., K. Vonck, et al. (2001). "Programmed and magnet-induced vagus nerve stimulation for refractory epilepsy." Journal of clinical neurophysiology **18**(5): 402-407.
- Burneo, J. G., E. Faught, et al. (2002). "Weight loss associated with vagus nerve stimulation." Neurology **59**(3): 463-464.
- Chavel, S. M., M. Westerveld, et al. (2003). "Long-term outcome of vagus nerve stimulation for refractory partial epilepsy." Epilepsy & Behavior **4**(3): 302-309.
- Cohen, J. (1988). Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences. 2nd edn. Hillsdale, New Jersey: L. Erlbaum.
- Corcoran, C., T. J. Connor, et al. (2005). "The effects of vagus nerve stimulation on pro- and anti-inflammatory cytokines in humans: a preliminary report." Neuroimmunomodulation **12**(5): 307-309.
- Del Tredici, K., U. Rüb, et al. (2002). "Where does parkinson disease pathology begin in the brain?" Journal of Neuropathology & Experimental Neurology **61**(5): 413-426.

- Deveney, C. M. and P. J. Deldin (2004). "Memory of faces: a slow wave ERP study of major depression." Emotion **4**(3): 295.
- Dietrich, S., J. Smith, et al. (2008). "A novel transcutaneous vagus nerve stimulation leads to brainstem and cerebral activations measured by functional MRI/Funktionelle Magnetresonanztomographie zeigt Aktivierungen des Hirnstamms und weiterer zerebraler Strukturen unter transkutaner Vagusnervstimulation." Biomedizinische Technik/Biomedical Engineering **53**(3): 104-111.
- Dodrill, C. B. and G. L. Morris (2001). "Effects of vagal nerve stimulation on cognition and quality of life in epilepsy." Epilepsy & Behavior **2**(1): 46-53.
- Donald, S. and M. Robinson "D.(2007). The Role of Dopamine and Norepinephrine in Depression." Primary Psychiatry **14**(5): 21-23.
- Ebert, D., H. Feistel, et al. (1994). "Increased limbic blood flow and total sleep deprivation in major depression with melancholia." Psychiatry Research: Neuroimaging **55**(2): 101-109.
- Elger, G., C. Hoppe, et al. (2000). "Vagus nerve stimulation is associated with mood improvements in epilepsy patients." Epilepsy research **42**(2): 203-210.
- Ellrich, J., V. Busch, et al. (2011). "Inhibition of pain processing by transcutaneous vagus nerve stimulation." Neuromodulation **14**: 383.
- Fallgatter, A. J., A.-C. Ehlis, et al. (2005). "Age effect on far field potentials from the brain stem after transcutaneous vagus nerve stimulation." International journal of psychophysiology **56**(1): 37-43.
- Fallgatter, A. J., B. Neuhauser, et al. (2003). "Far field potentials from the brain stem after transcutaneous vagus nerve stimulation." Journal of neural transmission **110**(12): 1437-1443.
- Forbes, E. E., A. Miller, et al. (2005). "Affect-modulated startle in adults with childhood-onset depression: Relations to bipolar course and number of lifetime depressive episodes." Psychiatry Research **134**(1): 11-25.
- Fu, C. H. Y., S. C. R. Williams, et al. (2004). "Attenuation of the neural response to sad faces in major depression by antidepressant treatment: a prospective, event-related functional magnetic resonance imaging study." Archives of general psychiatry **61**(9): 877-889.
- Grillon, C., S. Lissek, et al. (2008). "Increased anxiety during anticipation of unpredictable but not predictable aversive stimuli as a psychophysiological marker of panic disorder." American Journal of Psychiatry.

- Grunst, S. and U. Sure (2010). Pflege konkret Neurologie Psychiatrie, Elsevier, Urban&FischerVerlag.
- Gupta, D., S. Verma, et al. (1986). "Anatomic basis of Arnold's ear-cough reflex." Surgical and Radiologic Anatomy **8**(4): 217-220.
- Hamilton, M. (1960). "A rating scale for depression." Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry **23**(1): 56.
- Handforth, A., C. M. DeGiorgio, et al. (1998). "Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures A randomized active-control trial." Neurology **51**(1): 48-55.
- Harden, C. L., L. M. Lazar, et al. (1999). "A beneficial effect on mood in partial epilepsy patients treated with gabapentin." Epilepsia **40**(8): 1129-1134.
- Harden, C. L., M. C. Pulver, et al. (2000). "A pilot study of mood in epilepsy patients treated with vagus nerve stimulation." Epilepsy & Behavior **1**(2): 93-99.
- Hautzinger, M. and M. Bailer (1993). Allgemeine Depressions-Skala: ADS; Manual, Beltz-Test-GmbH.
- Hautzinger, M., F. Keller, et al. (2006). Beck depressions-inventar (BDI-II), Harcourt Test Services Frankfurt.
- He, W., B. Zhu, et al. (2009). "A new concept of transcutaneous vagus nerve stimulation for epileptic seizure." Abstr Soc Neurosci **539**: 4.
- Henry, T. R., R. A. E. Bakay, et al. (1998). "Brain blood flow alterations induced by therapeutic vagus nerve stimulation in partial epilepsy: I. Acute effects at high and low levels of stimulation." Epilepsia **39**(9): 983-990.
- Hord, E. D., M. S. Evans, et al. (2003). "The effect of vagus nerve stimulation on migraines." The Journal of Pain **4**(9): 530-534.
- Huston, J. M., M. Gallowitsch-Puerta, et al. (2007). "Transcutaneous vagus nerve stimulation reduces serum high mobility group box 1 levels and improves survival in murine sepsis*." Critical care medicine **35**(12): 2762-2768.
- Johnson, M. I., V. K. Hajela, et al. (1991). "The effects of auricular transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on experimental pain threshold and autonomic function in healthy subjects." Pain **46**(3): 337-342.
- Kirchner, A., F. Birklein, et al. (2000). "Left vagus nerve stimulation suppresses experimentally induced pain." Neurology **55**(8): 1167-1171.
- Kirchner, A., F. Birklein, et al. (2001). "Vagusstimulation–Eine Behandlungsoption für chronische Schmerzen?" Der Schmerz **15**(4): 272-277.

- Krahl, S. (2012). "Vagus nerve stimulation for epilepsy: A review of the peripheral mechanisms." Surgical neurology international **3**: 47.
- Krahl, S. E., K. B. Clark, et al. (1998). "Locus coeruleus lesions suppress the seizure-attenuating effects of vagus nerve stimulation." Epilepsia **39**(7): 709-714.
- Krämer, G. and A. Hufnagel (2003). "Vagusnervstimulation: Derzeitiger Stellenwert in der Epilepsithherapie." Aktuelle Neurologie **30**(07): 344-349.
- Kraus, T., K. Hösl, et al. (2007). "BOLD fMRI deactivation of limbic and temporal brain structures and mood enhancing effect by transcutaneous vagus nerve stimulation." Journal of neural transmission **114**(11): 1485-1493.
- Kühner, C. (1997). Fragebogen zur Depressionsdiagnostik nach DSM-IV:(FDD-DSM-IV), Hogrefe, Verlag für Psychologie.
- Lang, P. J., M. M. Bradley, et al. (1997). "International affective picture system (IAPS): Technical manual and affective ratings." NIMH Center for the Study of Emotion and Attention: 39-58.
- Lang, P. J., M. M. Bradley, et al. (2008). "International affective picture system (IAPS): Affective ratings of pictures and instruction manual." Technical report A-8.
- Lenaerts, M. E., K. J. Oommen, et al. (2008). "Can vagus nerve stimulation help migraine?" Cephalalgia **28**(4): 392-395.
- Liotti, M., H. S. Mayberg, et al. (2002). "Unmasking disease-specific cerebral blood flow abnormalities: mood challenge in patients with remitted unipolar depression." American Journal of Psychiatry.
- Maddock, R. J., A. S. Garrett, et al. (2003). "Posterior cingulate cortex activation by emotional words: fMRI evidence from a valence decision task." Human brain mapping **18**(1): 30-41.
- Mayberg, H. S., M. Liotti, et al. (1999). "Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness." American Journal of Psychiatry.
- Melzack, R. and J. Katz (1984). "Auriculotherapy fails to relieve chronic pain: a controlled crossover study." JAMA **251**(8): 1041-1043.
- Möller, H.-J., G. Laux and A. Deister (2015). Duale Reihe Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, Georg Thieme Verlag.
- Morris, G. L. and W. M. Mueller (1999). "Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy." Neurology **53**(8): 1731-1731.

- Nahas, Z., L. B. Marangell, et al. (2005). "Two-year outcome of vagus nerve stimulation (VNS) for treatment of major depressive episodes." The Journal of clinical psychiatry **66**(9): 1-478.
- Napadow, V., R. R. Edwards, et al. (2012). "Evoked Pain Analgesia in Chronic Pelvic Pain Patients Using Respiratory-Gated Auricular Vagal Afferent Nerve Stimulation." Pain medicine **13**(6): 777-789.
- Naritoku, D. K., W. J. Terry, et al. (1995). "Regional induction of fos immunoreactivity in the brain by anticonvulsant stimulation of the vagus nerve." Epilepsy research **22**(1): 53-62.
- Nikolov, B. G., C.L. Harden, L. Pick, S.A. Hosain, M. Goldstein, L. Ravdin, M. Pulver, D.R. Labar (1999). "Mood and anxiety changes in epilepsy patients treated with three different antiseizure interventions." Epilepsia **40** (Sup7): 58.
- O'Reardon, J. P., P. Cristancho, et al. (2006). "Vagus nerve stimulation (VNS) and treatment of depression: to the brainstem and beyond." Psychiatry (Edgmont) **3**(5): 54.
- Obermair, W., K.-D. Stoll, et al. (1983). Test zur Erfassung der Schwere einer Depression: TSD; Manual, Beltz-Test.
- Oliveri, A. C., J. A. Clelland, et al. (1986). "Effects of auricular transcutaneous electrical nerve stimulation on experimental pain threshold." Physical therapy **66**(1): 12-16.
- Parvizi, J., G. W. Van Hoesen, et al. (2001). "The selective vulnerability of brainstem nuclei to Alzheimer's disease." Annals of neurology **49**(1): 53-66.
- Peuker, E. T. and T. J. Filler (2002). "The nerve supply of the human auricle." Clinical Anatomy **15**(1): 35-37.
- Polak, T., A. C. Ehlis, et al. (2007). "Non-invasive measurement of vagus activity in the brainstem—a methodological progress towards earlier diagnosis of dementias?" Journal of neural transmission **114**(5): 613-619.
- Polak, T., F. Markulin, et al. (2009). "Far field potentials from brain stem after transcutaneous vagus nerve stimulation: optimization of stimulation and recording parameters." Journal of neural transmission **116**(10): 1237-1242.
- Polak, T., F. Markulin, et al. (2009). "Auricular vagus somatosensory evoked potentials in vascular dementia." Journal of neural transmission **116**(4): 473-477.
- Polak, T., D. Weise, et al. (2011). "Vagus nerve somatosensory evoked potentials in Parkinson's disease." Journal of neurology **258**(12): 2276-2277.

- Privitera, M. D., T. E. Welty, et al. (2002). "Vagus nerve stimulation for partial seizures." Cochrane Database Syst Rev **1**.
- Rush, A. J., M. S. George, et al. (2000). "Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depressions: a multicenter study." Biological psychiatry **47**(4): 276-286.
- Sator-Katzenschlager, S. M., M. M. Wölfler, et al. (2006). "Auricular electro-acupuncture as an additional perioperative analgesic method during oocyte aspiration in IVF treatment." Human reproduction **21**(8): 2114-2120.
- Scherrmann, J., C. Hoppe, et al. (2001). "Vagus nerve stimulation: clinical experience in a large patient series." Journal of clinical neurophysiology **18**(5): 408-414.
- Schneider, D., C. Regenbogen, et al. (2012). "Empathic behavioral and physiological responses to dynamic stimuli in depression." Psychiatry Research **200**(2): 294-305.
- Shafique, S. and M. C. Dalsing (2006). "Vagus nerve stimulation therapy for treatment of drug-resistant epilepsy and depression." Perspectives in vascular surgery and endovascular therapy **18**(4): 323-327.
- Shestyuk, A. Y., P. J. Deldin, et al. (2005). "Reduced sustained brain activity during processing of positive emotional stimuli in major depression." Biological psychiatry **57**(10): 1089-1096.
- Sjogren, M. J. C., P. T. O. Hellstrom, et al. (2002). "Cognition-enhancing effect of vagus nerve stimulation in patients with Alzheimer's disease: a pilot study." The Journal of clinical psychiatry **63**(11): 1-478.
- Stefan, H., G. Kreiselmeyer, et al. (2012). "Transcutaneous vagus nerve stimulation (t-VNS) in pharmacoresistant epilepsies: A proof of concept trial." Epilepsia **53**(7): e115-e118.
- Surguladze, S., M. J. Brammer, et al. (2005). "A differential pattern of neural response toward sad versus happy facial expressions in major depressive disorder." Biological psychiatry **57**(3): 201-209.
- Tatum, W. O. T., D. B. Moore, et al. (1999). "Ventricular asystole during vagus nerve stimulation for epilepsy in humans." Neurology **52**(6): 1267-1267.
- Ventureyra, E. C. G. (2000). "Transcutaneous vagus nerve stimulation for partial onset seizure therapy." Child's Nervous System **16**(2): 101-102.
- Vonck, K., K. Van Laere, et al. (2001). "The mechanism of action of vagus nerve stimulation for refractory epilepsy: the current status." Journal of clinical neurophysiology **18**(5): 394-401.

Vrana, S. R., E. L. Spence, et al. (1988). "The startle probe response: a new measure of emotion?" Journal of abnormal psychology **97**(4): 487.

Zumsteg, D., D. Jenny, et al. (2000). "Vocal cord adduction during vagus nerve stimulation for treatment of epilepsy." Neurology **54**(6): 1388-1389.

7. Anhang

7.1. Stimulationsstärke der Probanden

	Stimulationsstärke			Stimulationsstärke	
	Versuchsstimulation	Kontrollstimulation		Versuchsstimulation	Kontrollstimulation
Proband 1	1,0	0,6	Proband 16	0,6	0,8
Proband 2	1,6	1,2	Proband 17	1,4	1,4
Proband 3	2,4	1,6	Proband 18	1,2	0,8
Proband 4	0,6	0,8	Proband 19	1,4	1,2
Proband 5	1,6	1,2	Proband 20	1,4	1,0
Proband 6	0,6	1,0	Proband 21	1,4	1,4
Proband 7	1,6	1,8	Proband 22	0,6	1,0
Proband 8	1,8	1,0	Proband 23	1,8	1,0
Proband 9	1,4	1,8	Proband 24	0,4	1,0
Proband 10	1,6	1,4	Proband 25	1,0	1,0
Proband 11	1,8	1,2	Proband 26	0,8	0,8
Proband 12	1,2	0,8	Proband 27	2,2	2,0
Proband 13	1,0	1,2	Proband 28	1,2	1,0
Proband 14	2,0	1,2	Proband 29	1,2	1,4
Proband 15	0,8	1,6	Proband 30	2,2	1,0

Tab. 30: Stimulationsstärke in mA bei kontinuierlicher Stimulation

	Stimulationsart	Stimulationsstärke			
		nach 0 Min.	nach 5 Min.	nach 10 Min.	nach 15 Min.
Proband 1	Versuchsstimulation	1,4	1,6	1,8	2,0
	Kontrollstimulation	1,8	2,0	1,8	2,0
Proband 2	Versuchsstimulation	1,4	1,4	1,4	1,4
	Kontrollstimulation	1,2	1,2	1,4	1,6
Proband 3	Versuchsstimulation	1,6	2,0	2,2	2,2
	Kontrollstimulation	1,4	1,6	1,8	2,0
Proband 4	Versuchsstimulation	1,6	1,8	1,8	2,0
	Kontrollstimulation	1,4	1,4	1,6	1,8
Proband 5	Versuchsstimulation	1,4	1,6	1,6	1,8
	Kontrollstimulation	1,4	1,6	1,6	1,6
Proband 6	Versuchsstimulation	1,0	1,0	1,2	1,4
	Kontrollstimulation	1,0	1,2	1,4	1,4
Proband 7	Versuchsstimulation	1,8	2,0	2,4	2,0
	Kontrollstimulation	1,6	1,4	1,8	2,0
Proband 8	Versuchsstimulation	2,0	2,4	2,4	2,2
	Kontrollstimulation	1,6	2,0	2,2	2,2
Proband 9	Versuchsstimulation	0,8	1,2	1,4	1,6
	Kontrollstimulation	0,8	1,0	1,2	1,4
Proband 10	Versuchsstimulation	1,0	1,4	1,6	1,8
	Kontrollstimulation	0,8	1,0	1,2	1,4
Proband 11	Versuchsstimulation	1,1	1,3	1,4	1,5
	Kontrollstimulation	1,5	1,5	1,6	1,6

Proband 12	Versuchsstimulation	1,3	1,5	1,6	1,7
	Kontrollstimulation	1,2	1,4	1,5	1,6
Proband 13	Versuchsstimulation	1,4	1,5	1,5	1,6
	Kontrollstimulation	1,3	1,5	1,6	1,6
Proband 14	Versuchsstimulation	1,6	1,7	1,8	1,9
	Kontrollstimulation	1,3	1,5	1,5	1,6
Proband 15	Versuchsstimulation	1,3	1,4	1,5	1,6
	Kontrollstimulation	1,3	1,4	1,5	1,5
Proband 16	Versuchsstimulation	1,2	1,5	1,6	1,7
	Kontrollstimulation	1,4	1,6	1,8	1,9
Proband 17	Versuchsstimulation	1,6	1,8	2,0	2,1
	Kontrollstimulation	1,8	1,9	2,0	2,1
Proband 18	Versuchsstimulation	1,8	2,0	2,2	2,5
	Kontrollstimulation	1,4	1,7	2,2	2,4
Proband 19	Versuchsstimulation	1,3	1,5	1,6	1,7
	Kontrollstimulation	1,6	1,7	1,8	1,8
Proband 20	Versuchsstimulation	1,5	1,7	2,0	2,2
	Kontrollstimulation	1,4	1,6	1,8	2,0

Tab. 31: Stimulationsstärke in mA bei pulsatiler Stimulation

7.2. Weitere Charakterisierungen der Probanden

Die weitere Auswertung des Anamnesebogens ergab folgende Nebendiagnosen der Probanden. Einen Patienten mit leichter vorbestehender Herzerkrankung (leichte Herzhypertrophie), einen mit Lebererkrankung (Fettleber), zwei Patienten mit Magenerkrankungen (Gastritis, Ulcus ventriculi) und einen Patienten mit Lungenerkrankung (frühere Lungenentzündung). Gleichzeitig gaben fünf Patienten an, unter einer Erkrankung der ableitenden Harnwege zu leiden (Nierenzyste, Nierensteine, Hufeisenniere, benigne Prostatahyperplasie, chronische Blasenentzündung), vier Patienten hatten eine vorbestehende Schilddrüsenerkrankung (1 x Überfunktion, 1 x Unterfunktion, 2 x kalte Knoten) und 15 Patienten verzeichneten Erkrankungen des Bewegungsapparates (2 x Probleme seitens der Fuß-, 4 x der Kniegelenke, 2 x rheumatoide Arthritis, 3 x Bandscheibenvorfall, 4 x generalisierte Arthrose). Daneben gaben 14 Patienten an, unter einer Sehstörung (3 x kurzsichtig, 1 x weitsichtig, 1 x kurz- und weitsichtig, 9 x Brillenträger) und 5 Patienten an, unter einer leichten Schwerhörigkeit zu leiden, die noch kein Hörgerät erforderte. Bei 5 Patienten lag außerdem eine Stoffwechselstörung vor (4 x erhöhte Cholesterinwerte, 1 x Diabetes mellitus). Ferner gaben 10 Patienten einen arteriellen Hypertonus an. Die Frage nach Osteoporose bejahten zwei

Patienten. Die Anamnese bezüglich früherer Unfälle war bei sechs Patienten positiv (3 x Commotio cerebri, 1 x Nasenbeinbruch, 1 x Fersen-Trümmerfraktur, 1 x Schädel-Jochbeinfraktur) und 21 mal wurden frühere Operationen angegeben (6 x Appendektomie, 3 x Hysterektomie und Sterilisation, 2 x Tonsillektomie, 2 x Cholezystektomie, 1 x Operation am Meniskus, 1 x Zirkumzision, 1 x Nasenscheidewandbegradigung, 1 x Harnleiterplastik, 1 x Operation am Sprunggelenk, 1 x Operation an der Blase, 1 x Operation am Ohr, 1 x Entfernung eines suspekten Herdbefundes in der Brust). Außerdem lag bei einem Patient ein leichtes Schlafapnoesyndrom vor und ein Patient gab an, unter einer chronischen Infektion (Borreliose) zu leiden.

8. Danksagung

Am Ende möchte ich allen Menschen danken, die zum Gelingen meiner Promotionsarbeit beigetragen haben.

Zuerst möchte ich hierbei meinem Doktorvater Professor Dr. Martin J. Herrmann für die Überlassung des Themas, Bereitstellung der Räumlichkeiten und die Betreuung der Doktorarbeit danken. Seine wertvollen Korrekturhinweise und sein Engagement trugen nicht unwesentlich zum Gelingen der Arbeit bei.

Großer Dank gilt auch Herrn OA Dr. Thomas Polak für die hervorragende Betreuung und Unterstützung sowohl während der Versuchs-, als auch während der Auswertungsphase. Dabei hatte er jederzeit ein offenes Ohr und stand mir mit seiner geduldigen und freundlichen Art immer mit Rat und Tat zur Seite. Weiterhin möchte ich allen Mitarbeitern der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universitätsklinik Würzburg für die Bereitstellung der Räumlichkeiten danken. Mein Dank gilt hier insbesondere Frau Inge Gröbner, die mir mit ihrer unkomplizierten Art so manches Mal den Rücken freigehalten und mir jederzeit eine feste Anlaufstelle im Labor geboten hat.

Einen besonderen Dank möchte ich auch allen Probanden aussprechen, die sich freiwillig für diese Studie zur Verfügung gestellt haben und diese dadurch erst ermöglicht haben.

Darüber hinaus danke ich Margarete, Dieter und Raphaela Engert, sowie Viktoria Engert, die mich immer wieder motiviert und mir einen geeigneten Rückzugsort zum Schreiben der Doktorarbeit geboten haben.

Nicht zuletzt gilt an dieser Stelle mein Dank natürlich auch meinen Eltern Michael und Christine Götzelmann, meiner Oma Christel Muncke und meinen beiden Brüdern Lukas und Florian Götzelmann, die mich über all die Jahre hinweg unterstützt und begleitet haben.

9. Lebenslauf

Name: Moritz Michael Götzelmann

Erstanschrift: Am Taubergrund 14
97980 Bad Mergentheim

Zweitanschrift: Seelbergstr. 3
97072 Würzburg

Geboren am: 14.03.1988 in Bad Mergentheim

Familienstand: ledig

Eltern: Michael Götzelmann (Rentner)
Christine Götzelmann - Muncke (Oberstudienrätin)

Geschwister: Lukas Götzelmann, geb. 13.04.1992
Florian Götzelmann, geb. 21.10.1993,
verst. 13.07.2013

Schulische Ausbildung: 1994 - 1998 Grundschule Edelfingen
1998 - 2007 Deutschorden-Gymnasium
Bad Mergentheim

Abschluss: Abitur (Note 1,6)

Zivildienst: 2007 - 2008 Zivildienst beim Deutschen Roten Kreuz
Tätigkeit als Rettungshelfer

Studium:

2008/2009 Wintersemester: Beginn Studium der Humanmedizin an der
Julius- Maximilians Universität Würzburg

1. Staatsexamen SS 2010 (4. Semester, Note 1,5)
2. Staatsexamen SS 2015 (13. Semester, Note 1,0)

2012 - 2015 Stipendiat des Max Weber- Programms Bayern
Seit 2015 Alumnus des Max Weber- Programms Bayern

Praktika:

16.02.2009 - 17.03.2009 Caritas Krankenhaus Bad Mergentheim
Innere Medizin

29.07.2009 - 27.08.2009 und 18.02.2010 - 19.03.2010 Hufeland Klinik für
ganzheitliche immunbiologische Therapie Bad Mergentheim

Famulaturen:

19.02.2011 - 20.03.2011 Allgemeinarztpraxis Dr. med. Urban Lanig
Markelsheim

04.08.2011 - 03.09.2011 Internistische Notaufnahme Universitätsklinik
Würzburg

25.02.2013 - 24.03.2013 Allgemeinarztpraxis Dres. med. Kehrer/Matsyk
Bühlertann

19.08.2013 - 17.09.2013 Helios Ostseeklinik Damp Bereich Orthopädie
und Sportmedizin

Praktisches Jahr:

1.Tertial 19.05.2014 - 07.09.2014 Caritas Krankenhaus Bad Mergentheim
Fachbereich: Innere Medizin

2.Tertial 08.09.2014 - 28.12.2014 Caritas Krankenhaus Bad Mergentheim
Fachbereich: Anästhesie

3.Tertial 29.12.2014 - 19.04.2015 Caritas Krankenhaus Bad Mergentheim
Fachbereich: Chirurgie

Assistenzarzt:

01.10.2015 - 31.12.2015 Fachbereich Innere Medizin
Gesundheitsholding Tauberfranken
Tauberbischofsheim/ Bad Mergentheim

Seit 01.02.2016 Fachbereich Innere Medizin
Kliniken Dr. Vötisch Bad Mergentheim

Würzburg, den 14.03.2018