

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie
der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. Jürgen Deckert

**Effekte der nicht-invasiven, aurikulären Vagusnervstimulation auf
Befindlichkeit, Kognition und Herzratenvariabilität**

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von
Sebastian Ankenbrand
aus Leinach

Würzburg, Juni 2021

Referent: Prof. Dr. Martin J. Herrmann

Koreferentin: Prof. Dr. Claudia Sommer

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 01.02.2022

Der Promovend ist Arzt.

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1 Vagusnervstimulation (VNS)	1
1.2 Der Vagusnerv	2
1.3 Invasive Vagusnervstimulation (i-VNS)	5
1.3.1 Indikationen und Wirkungsbereiche.....	5
1.3.1.1 Depressionen.....	5
1.3.1.2 Kognition.....	7
1.3.1.3 Potenzielle weitere Einsatzbereiche	10
1.3.2 Durchführung	10
1.3.3 Nebenwirkungen	12
1.4 Transkutane Vagusnervstimulation (t-VNS)	13
1.4.1 Grundlagen	13
1.4.2 Aktueller Stand der Wissenschaft bezüglich t-VNS und Befindlichkeit sowie Kognition	16
1.4.2.1 Befindlichkeit/Depressionen.....	16
1.4.2.2 Kognition.....	18
1.5 Herzratenvariabilität (HRV).....	20
1.5.1 Definition, Bedeutung und Messung	20
1.5.2 Herzratenvariabilität und Vagusnervstimulation	24
1.5.2.1 HRV und i-VNS.....	24
1.5.2.2 HRV und t-VNS.....	25
1.6 Wirkmechanismen der VNS	27
1.7 Studienziele und Hypothesen.....	29
2. Material- und Methoden.....	30
2.1 Stichprobenbeschreibung.....	30
2.2 Versuchsablauf.....	31
2.2.1 Experimentelles Design	31

2.2.2	Transkutane elektrische Stimulation	33
2.2.3	Messung und Auswertung der Herzratenvariabilität.....	36
2.2.4	Psychometrische Tests	37
2.2.4.1	Befindlichkeitsskala (Bf-S und Bf-S').....	37
2.2.4.2	d2-Test/ Aufmerksamkeits-Belastungs-Test	38
2.2.4.3	Zahlen-Verbindungs-Test (ZVT)	39
2.2.4.4	Regensburger Wortflüssigkeits-Test (RWT)	40
2.3	Statistische Auswertung	42
3.	Ergebnisse.....	43
3.1.	Befindlichkeitsskala (Bf-S und Bf-S')	43
3.2	d2-Test	45
3.2.1	Fehlerprozentwerte (F%)	45
3.2.2	Standardwerte der Gesamtleistungen (GZ – F) und der Konzentrationsleistungswerte (KL).....	48
3.3	Zahlen-Verbindungs-Test (ZVT)	51
3.4	Regensburger Wortflüssigkeits-Test (RWT)	53
3.4.1	formallexikalischer Kategorienwechsel	53
3.4.2	semantischer Kategorienwechsel.....	55
3.5	Herzratenvariabilität	57
3.5.1	SDNN	57
3.5.2	RMSSD	60
3.5.3	pNN50.....	63
4.	Diskussion	66
4.1	Sicherheit und Tolerabilität der t-VNS	67
4.2	Einfluss der t-VNS auf psychometrische Parameter.....	69
4.2.1	Befindlichkeit	69
4.2.2	Kognition	72
4.3	Einfluss der t-VNS auf die HRV.....	78

4.4 Allgemeine Aspekte.....	85
4.4.1 Stimulationsparameter	85
4.4.2 Akute vs chronische Stimulation	86
4.4.3 Stimulationsort (Tragus vs Cymba conchae).....	88
4.4.4 linksseitige vs rechtsseitige aurikuläre Stimulation.....	90
4.4.5 Ohrläppchen als Sham geeignet?	90
4.5 Limitationen meiner Studie	93
4.6 Zusammenfassung/Ausblick/Zukunft der t-VNS	94
5. Zusammenfassung	96
6. Literaturverzeichnis.....	97
I. Abkürzungsverzeichnis	
II. Abbildungsverzeichnis	
III. Tabellenverzeichnis	

1. Einleitung

1.1 Vagusnervstimulation (VNS)

Der Begriff Vagusnervstimulation (VNS) bezieht sich zunächst einmal auf jede Technik, die den Vagusnerv stimuliert einschließlich manueller und elektrischer Stimulation (Howland, 2014). In dieser Studie geht es um die elektrische VNS. Dabei ist die elektrische Stimulation des Vagusnervs im Halsbereich durch ein operativ implantiertes VNS-Gerät (= invasive Vagusnervstimulation = i-VNS) ein seit vielen Jahren bei therapieresistenter Epilepsie und Depression zugelassenes und mittlerweile bei verschiedenen weiteren Erkrankungen eingesetztes Verfahren (siehe 1.3.1 und 1.5.2.1). Aufgrund der Invasivität dieses Verfahrens und damit konsekutiv einhergehender Risiken und Nebenwirkungen sind zunehmend nicht-invasive, transkutane Zugangswege (= transkutane Vagusnervstimulation = t-VNS) als Alternative in Erprobung (Ben-Menachem et al., 2015), wobei hier insbesondere die Stimulation des Ramus auricularis nervi vagi (= auricular branch of the vagus nerve = ABVN) eine wichtige Rolle spielt (Badran et al., 2018b). Die Charakterisierung des Zugangsweges über den ABVN und die potenziell günstigen Effekte der t-VNS bei verschiedenen Erkrankungen und Gesunden bedürfen trotz der Erkenntnisse erster Studien weiterer Untersuchungen (Kong et al., 2018) und sind Gegenstand dieser Studie.

1.2 Der Vagusnerv

Der paarig angelegte Nervus (N.) vagus ist der X. Hirnnerv. Er ist der längste der Hirnnerven und hat das ausgedehnteste Innervationsgebiet, denn er versorgt Organe des Nackens, des Halses, des Thorax und des Abdomens (bis zur linken Kolonflexur). Der Vagusnerv ist der bedeutendste sensorische Nerv der Eingeweide und des parasympathischen Anteils des autonomen Nervensystems. (Benninghoff et al., 2008 S. 210, Schünke et al., 2009 S. 116).

Dabei machen afferente Fasern ca. 80% der Gesamtfaserzahl aus, die übrigen ca. 20% sind efferente Fasern. Der Vagusnerv besitzt fünf verschiedene Faserkomponenten: speziell viszeroefferente, allgemein viszeroefferente (parasympathisch), allgemein viszeroafferente, speziell viszeroafferente und allgemein somatoafferente (Benninghoff et al., 2008 S. 210).

Der N. vagus tritt im Sulcus retroolivaris aus der Medulla oblongata aus. Seinen Durchtritt durch die Schädelbasis hat er durch das Foramen jugulare. Im Foramen jugulare liegt das Ganglion superius nervi vagi. Unterhalb des Foramen jugulare liegt das Ganglion inferius nervi vagi. Der zervikale Hauptstamm des N. vagus verläuft innerhalb der Vagina carotica zwischen Vena jugularis interna und Arteria carotis communis. Thorakal steigt der N. vagus dann beidseits hinter dem Lungenstiel zum Ösophagus ab, wo er den Plexus oesophageus bildet. Aus dem Plexus oesophageus gehen der Truncus vagalis anterior (linker Stamm) und der Truncus vagalis posterior (rechter Stamm) hervor, die durch den Hiatus oesophageus des Zwerchfells nach abdominell gelangen, um dann vom Magen aus Eingeweideäste und Anteile zum Plexus coeliacus abzugeben. Von dort aus gelangen die parasympathischen Vagusfasern gemeinsam mit den Ästen des Sympathikus entlang der Gefäße zu den einzelnen abdominellen Organen bis in den Bereich der linken Kolonflexur, den sogenannten Cannon-Böhm Punkt. (Benninghoff et al., 2008 S. 211, 433, Schünke et al., 2009 S. 116).

Vier Kerngebiete liegen als Ursprungs- bzw. Terminationskerne des N. vagus in der Medulla oblongata des Hirnstamms: Nucleus (Ncl.) ambiguus, Ncl. dorsalis n. vagi, Ncl. tractus solitarii (NTS) und Ncl. spinalis n. trigemini.

Im Ncl. spinalis n. trigemini enden zentrale Fortsätze (somatoafferent) von pseudounipolaren Ganglienzellen, deren Perikaryen im Ganglion superius nervi vagi liegen. Die peripheren Fasern stammen dabei u.a. von der Hirnhaut der hinteren Schädelgrube.

In der Pars superior des NTS enden zentrale Fortsätze (speziell viszeroafferent) von pseudounipolaren Ganglienzellen aus dem Ganglion inferius (= Ganglion nodosum), deren periphere Fortsätze die Geschmacksknospen der Epiglottis versorgen. Allgemein viszeroafferent versorgt der N. vagus die Schleimhaut des unteren Rachens mit dem Übergang zur Speiseröhre, die Schleimhaut des Kehlkopfes, die Barorezeptoren (Druckrezeptoren) im Aortenbogen, die Chemorezeptoren im Glomus aorticum sowie die Brust- und Baueingeweide. Dabei liegen die Perikaryen dieser Afferenzen ebenfalls im Ganglion inferius und die zentralen Fasern enden in der Pars inferior des NTS.

Efferenzen aus dem Ncl. ambiguus innervieren Teile der Rachenmuskulatur, Muskeln des weichen Gaumens sowie alle Muskeln des Kehlkopfes, womit der Vagusnerv essenziell an Atmung und Sprechen beteiligt ist.

Parasympathische präganglionäre Efferenzen aus dem Ncl. dorsalis n. vagi werden in prävertebralen und intramuralen Ganglien auf postganglionäre Fasern umgeschaltet, versorgen die Drüsen und die glatte Muskulatur der Brust- und Baueingeweide und regulieren auf diese Weise autonome Funktionen. Für den Magen-Darm-Trakt erfolgt so u.a. die Kontrolle und Regulation der Ösophagusperistaltik, des Magentonus und der Darmaktivität. An den Atemwegen führt der N. vagus zu einer gesteigerten Sekretion der Bronchialdrüsen und zu einer Bronchokonstriktion. Kardiovaskuläre Efferenzen beeinflussen Blutdruck und Herzfrequenz. Hier unterscheidet sich der rechte Vagusnerv, der den atrialen Sinusknoten des Herzens innerviert und die Herzfrequenz beeinflusst vom linken Vagusnerv, der den AV-Knoten viszeroafferent versorgt und auf diese Weise die Erregungsüberleitung vom Vorhof auf die Kammern verzögert. (Benninghoff et al., 2008 S. 433, Schünke et al., 2009 S. 116, Silbernagl and Despopoulos, 2007 S. 79f, Chen et al., 2015).

Der ABVN ist der einzige Hautast des N. vagus. Die Perikaryen des ABVN liegen im Ganglion superius und er zweigt innerhalb des Ganglions aus dem Vagusnerv ab. (Nomura and Mizuno, 1984, Tekdemir et al., 1998). Der ABVN gelangt dann durch den Canaliculus mastoideus im Felsenbein und die Fissura tympanomastoidea zu seinen Hautarealen am Außenohr (Benninghoff et al., 2008 S. 433). Hier versorgt er u.a. die Haut des ventralen äußeren Gehörgangs und des Tragus (siehe Abbildung Nr. 1). Dieses auch als "Ramsay Hunt Zone" bezeichnete Hautareal stellt den von Ventureyra (2000) vorgeschlagenen Zugangsweg für die nicht-invasive, transkutane, aurikuläre, elektrische VNS dar.

Nach zentral ziehen die Fasern des ABVN aus dem Ganglion superius zum Teil zum NTS, der übrige Teil der Fasern projiziert auch zum Ncl. principalis n. trigemini und Ncl. spinalis n. trigemini (Nomura and Mizuno, 1984).



Abbildung 1: Versorgungsgebiet des Ramus auricularis n. vagi (eigene Aufnahme, abgebildet ist der Autor; modifiziert nach: Schünke et al., 2009 S. 117)

1.3 Invasive Vagusnervstimulation (i-VNS)

1.3.1 Indikationen und Wirkbereiche

Anfang der 1990er Jahre wurde die These, dass die VNS effektiv bei Menschen mit Epilepsie eingesetzt werden könnte zunächst durch die Ergebnisse tierexperimenteller Studien unterstützt (Woodbury and Woodbury, 1990, Lockard et al., 1990, Woodbury and Woodbury, 1991, Zabara, 1992). Daraufhin durchgeführte klinische Studien mit einem operativ implantierbaren VNS-Gerät zeigten bei Patienten mit therapierefraktärer Epilepsie dann tatsächlich eine Anfallsreduktion um 50 % bei 24,5 – 46,6 % der Patienten (Ben-Menachem et al., 1994, Uthman et al., 1993). Seit 1995 wird die VNS deshalb zur Behandlung therapierefraktärer Epilepsien in vielen Ländern Europas eingesetzt (Krämer and Hufnagel, 2003) und seit 1997 besteht für diese Indikation die Zulassung der US-Behörde FDA ("U.S. Food and Drug Administration") in Nordamerika (Ben-Menachem, 2002).

1.3.1.1 Depressionen

Der Einsatz der i-VNS bei Patienten mit therapieresistenter Epilepsie stellte auch die Grundlage für deren Einsatz bei Patienten mit therapieresistenten Depressionen dar, denn eine Studie von Elger und Kollegen (2000) zeigte einen von der Anfallsfrequenzreduktion unabhängigen positiven Stimmungseffekt nach 3- bzw. 6-monatiger i-VNS bei Epilepsiepatienten. Das führte schließlich zu Studien, die den Einsatz der i-VNS bei Patienten mit therapieresistenten Depressionen untersuchten. Somit handelt es sich beim Einsatz der VNS bei Depressionen nicht um eine Therapieform die theoriegestützt entwickelt wurde, sondern die aus der klinischen Beobachtung einer Stimmungsbesserung bei Epilepsiepatienten (mit Depressionen) unter der Behandlung mit i-VNS hervorging (Fiedler and Bajbouj, 2007).

In der Folge konnten die meisten Open-label-Studien und Doppelblindstudien, die sich auf den Einsatz der i-VNS bei therapieresistenten Depressionen fokussierten, eine signifikante Verbesserung der depressiven Symptomatik zeigen (Cimpianu et al., 2017).

In einer ersten Pilotstudie (Rush et al., 2000) wurde 30 Patienten mit uni- oder bipolarer, therapieresistenter Depression ein VNS-Gerät (NeuroCybernetic Prosthesis (NCP[®]) System, Cyberonics, Inc., Houston, Texas, USA) zur linksseitigen i-VNS implantiert.

Nach 10 Wochen i-VNS zeigte sich eine Ansprechrate von 40% für die 28-item Hamilton Depression Rating Scale (HDRS-28) und den Clinical Global Impression-Improvement-Index (CGI-I-Index) sowie eine 50%ige Ansprechrate für die Montgomery-Asberg Depression Rating Scale.

Sackeim und Kollegen (2001b) führten diese Pilotstudie fort und nahmen 30 zusätzliche Patienten, die i-VNS über 10 Wochen erhielten, in die Studie auf. Die Ansprechrate betrug nach diesen 10 Wochen 30,5 % für die HDRS-28, 34,0 % für die Montgomery-Asberg Depression Rating Scale und 37,3 % für den Clinical Global Impression-Improvement-Score.

Die Patienten aus oben beschriebenen Studien wurden in Follow-up-Studien weiter beobachtet und nach insgesamt einem Jahr i-VNS lag die Ansprechrate bei 44% (Remissionsrate 27%) (Marangell et al., 2002) und nach zwei Jahren bei 42% (Remissionsrate 22%) (Nahas et al., 2005). Diese Ergebnisse zeigten, dass die antidepressive Wirksamkeit der i-VNS im Vergleich zur primären Pilotstudie zunächst mit der Zeit zunahm und dann aufrechterhalten werden konnte, was im Gegensatz zu den Erfahrungen steht, die man mit der Pharmakotherapie bei chronischen therapieresistenten Depressionen hat (Dunner et al., 2006).

Rush und Kollegen (2005a) gelang es dann zunächst nicht, im Rahmen ihrer großen, randomisierten, kontrollierten, doppelblinden 10-wöchigen Studie bei Patienten mit therapieresistenten Depressionen einen statistisch signifikanten Effekt bezüglich eines Ansprechens bei der 24-item Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD-24) nachzuweisen. Eine Verlängerung der Studie als Open-label-Studie auf ein Jahr zeigte jedoch, dass sich der HRSD-24-Score signifikant um 0,45 Punkte pro Monat verbesserte (Rush et al., 2005b). Für die 205 Patienten aus letztgenannter Studie mit aktiver i-VNS zusätzlich zur Standardbehandlung (d.h. VNS + treatment as usual (TAU)) wurde eine Gruppe von 124 Patienten mit therapieresistenter Depression und Standardbehandlung (nur TAU) zum Vergleich herangezogen (George et al., 2005). Dieser Vergleich zeigte, dass es nach einem Jahr signifikant wahrscheinlicher war, dass sich die Patienten mit zusätzlicher VNS verbesserten (Ansprechrate 27%, Remissionsrate 16%) verglichen mit den Patienten, die nur die Standardbehandlung erhielten (Ansprechrate 13%, Remissionsrate 7%).

In einer multizentrischen, europäischen Open-label-Studie mit i-VNS bei Patienten mit uni- oder bipolarer therapieresistenter Depression zeigten nach 3 Monaten 37% ein Ansprechen, definiert als eine Abnahme des HAMD-28-Scores um $\geq 50\%$, und 17% eine

Remission, definiert als ein HAMD-28-Score < 10 . Nach einem Jahr stieg die Ansprechrate auf 53% und die Remissionsrate erreichte 33%. Ein Aufrechterhalten des Ansprechens, d.h. dass es keinen Rückfall innerhalb des ersten Jahres nach Beginn des Ansprechens gab, konnte dabei bei 44% der Patienten erreicht werden (Schlaepfer et al., 2008). Nach 2 Jahren lag die Ansprechrate bei 53,1% und die Remissionsrate bei 38,9% (Bajbouj et al., 2010).

Auch weitere Studien konnten den antidepressiven Effekt der i-VNS belegen (Cristancho et al., 2011, Aaronson et al., 2013, Tisi et al., 2014, Albert et al., 2015, Aaronson et al., 2017).

Eine Meta-Analyse von 6 ambulant durchgeführten, multizentrischen, klinischen Studien analysierte die Ansprech- und Remissionsraten von Patienten mit chronischer, therapieresistenter Depression, die i-VNS zusätzlich zur Standardbehandlung erhielten (TAU + i-VNS) verglichen mit Patienten mit ausschließlicher Standardbehandlung (TAU) (Berry et al., 2013). Die Autoren berichteten von einer höheren Wirksamkeit in den Experimentalgruppen verglichen mit den Kontrollgruppen, welche sich durch eine höhere Ansprech- und Remissionsrate ebenso wie eine höhere Wahrscheinlichkeit eines persistierenden antidepressiven Effektes ausdrückte.

Die Autoren einer anderen Meta-Analyse waren insgesamt zurückhaltender in ihrer Beurteilung der Wirksamkeit der i-VNS bei therapieresistenten Depressionen (Martin and Martin-Sanchez, 2012). Sie berichteten von einem positiven Effekt der i-VNS vor allem in unkontrollierten Studien und hoben hervor, dass eine große, kontrollierte Studie negativ war.

1.3.1.2 Kognition

Auch eine Beeinflussung der Kognition durch die i-VNS wurde beschrieben, wobei die bisherigen Befunde bezüglich der Wirkung und des Vorzeichens der VNS auf kognitive Parameter widersprüchlich waren.

Frühe tierexperimentelle Arbeiten zeigten, dass die i-VNS einen Gedächtnisverbessernden Effekt bei Ratten hat (Clark et al., 1995, Clark et al., 1998).

Daraufhin untersuchten Clark und Kollegen den Einfluss der i-VNS auf die Kognition bei Patienten mit therapieresistenter Epilepsie und konnten einen positiven Effekt auf das

verbale Gedächtnis zeigen, wenn die i-VNS während der Gedächtniskonsolidierung appliziert wurde (Clark et al., 1999).

In weiteren Arbeiten wurden ebenfalls positive Effekte der i-VNS auf die Kognition aufgezeigt. So zeigte sich durch eine 6-monatige i-VNS bei Kindern mit Lennox-Gastaut-Syndrom eine mäßige Verbesserung hinsichtlich mentaler Entwicklung, Verhalten und Stimmung, und zwar unabhängig von der Beeinflussung der Anfallssituation (Majoie et al., 2005, Majoie et al., 2001). Gleichermaßen zeigte sich im Landau-Kleffner-Syndrom eine Verbesserung der Lebensqualität bei 3 von 6 Kindern, insbesondere bezüglich der Aufmerksamkeit (Park, 2003).

In einer Studie von Sackeim und Kollegen mit i-VNS bei 27 Patienten mit therapieresistenter Depression wurde nach 10 Wochen kein Anhalt für eine Verschlechterung bei 13 getesteten kognitiven Parametern gefunden (2001a). Stattdessen wurde eine Verbesserung in Domänen motorischer Geschwindigkeit („finger tapping“), psychomotorischer Funktionen (Digit Symbol-Test), Sprache (verbaler Flüssigkeitstest) und Exekutivfunktionen (logische Überlegung, Arbeitsgedächtnis, „response inhibition“ oder Impulsivität) gefunden. Für einige Parameter korrelierte die Verbesserung der neurokognitiven Fähigkeiten dabei jedoch mit der Reduktion depressiver Symptome.

Es gibt aber auch Studien, die den positiven Einfluss der VNS auf die Kognition nicht belegen. Bei Epilepsie-Patienten wurde in einer Testung verschiedenster neuropsychologischer Parameter nach 6 Monaten i-VNS keine Veränderung hinsichtlich Aufmerksamkeit, motorischer Funktionen, Kurzzeitgedächtnis, Lernen und Exekutivfunktionen gefunden bzw. wurden Verbesserungen hinsichtlich Aufmerksamkeitsleistungen lediglich auf Übungeffekte zurückgeführt (Hoppe et al., 2001). Bei 15 Kindern mit Epilepsie wurde nach bis zu 9-monatiger i-VNS zwar teilweise eine Verbesserung der Lebensqualität und der Stimmung gefunden, jedoch keine Verbesserung auf der Bayley Skala der Kindheits-Entwicklung (BSID), der Wechsler Preschool and Primary Intelligenzskala (WPPSI-R) und der Wechsler Intelligenzskala für Kinder (WISC-III) (Hallbook et al., 2005). Die hochintensive i-VNS über 4,5 Minuten in einer Untersuchung über materialspezifisches Gedächtnis und Entscheidungszeiten bei Patienten mit therapieresistenter Epilepsie zeigte sogar eine Verschlechterung des figuralen Gedächtnisses, nicht jedoch des Wortgedächtnisses und einen Trend zu beschleunigten Entscheidungszeiten (Helmstaedter et al., 2001). Dabei wurden signifikante kognitive Nebenwirkungen der klinischen Anwendung der i-VNS aufgrund

der Reversibilität der Effekte als unwahrscheinlich erachtet. Gleichermäßen führte die i-VNS bei 10 Epilepsiepatienten zu einer beeinträchtigten kognitiven Flexibilität (lösen von Anagrammen) und Kreativität (Torrance-Test) (Ghacibeh et al., 2006a). Aber diese Ergebnisse konnten nicht durch die Induktion einer allgemeinen Enzephalopathie erklärt werden, da die i-VNS nicht das Lernen beeinträchtigte, wie im Hopkins Verbal Learning Test gezeigt wurde. Ghacibeh und Kollegen beschreiben aber auch positive Ergebnisse der i-VNS in der klinischen Anwendung, denn sie konnten bei den Epilepsiepatienten im Hopkins Verbal Learning Test eine positive Wirkung auf die Konsolidierung von Gedächtnisinhalten nachweisen (2006b). Auch Klinkenberg und Kollegen (2012) gelang es kürzlich zwar eine signifikante Steigerung der Lebensqualität (Quality of Life in Epilepsy Inventory, QOLIE-89) und der Befindlichkeit (Profile of Mood States, POMS) bei Epilepsiepatienten mit 6-monatiger i-VNS zu belegen, jedoch fanden sich keine signifikanten Änderungen des kognitiven Status (Raven Standard Progressive Matrices).

Neben den beschriebenen Studien, die den Einsatz der i-VNS und deren Einfluss auf die Kognition allesamt bei Epilepsiepatienten und Depressionskranken untersuchten, gab es auch erste Pilotstudien mit i-VNS bei Patienten mit Alzheimer-Demenz. In der Pilotstudie von Sjögren und Kollegen wurde 10 Patienten mit diagnostiziertem Morbus Alzheimer (entsprechend der National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke–Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association-Kriterien) ein VNS-Gerät implantiert. Ein Ansprechen auf die i-VNS wurde definiert als eine Verbesserung oder zumindest das Ausbleiben eines Abfalls der Alzheimer’s Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale (ADAS-cog) und Mini-Mental-Status Examination (MMSE) -Scores nach 3 und 6 Monaten (Sjogren et al., 2002). Nach 3 Monaten lag die Ansprechrate bei 70% bezüglich der ADAS-cog und sogar bei 90% bezüglich der MMSE, nach 6 Monaten lag die Ansprechrate jeweils bei 70%. Merrill und Kollegen führten die Studie von Sjögren und Kollegen fort, nahmen 7 zusätzliche Patienten auf und berichteten von einer Ansprechrate von 41,2% für die ADAS-cog und 70,6% für die MMSE nach 12 Monaten i-VNS (Merrill et al., 2006).

Zusammenfassend kann man feststellen, dass obwohl mehrere Studien wie oben beschrieben einen positiven Effekt der i-VNS auf die Kognition zeigen, manche der berichteten kognitiven Effekte umstritten bleiben (Boon et al., 2006, Ogonnaya and Kaliaperumal, 2013, Vonck et al., 2014). Beeinträchtigt werden die Untersuchungen zur Beeinflussung kognitiver Parameter durch die i-VNS durch die begrenzte Variationsmöglichkeit der VNS-Parameter im konventionellen Stimulations-Setting. Da

in den bisherigen Arbeiten die Wirkung und das Vorzeichen der VNS auf kognitive Parameter stark von den Stimulationsbedingungen abzuhängen schien, wurde eine systematische Untersuchung der Stimulationsbedingungen empfohlen (Helmstaedter et al., 2001). Gleichermaßen waren aufgrund der Invasivität der i-VNS Untersuchungen nur an medizierten Patienten mit therapieresistenten Epilepsien und Depressionen sowie in Pilotstudien mit Alzheimer-Patienten möglich und Untersuchungen an Normalprobanden verboten sich aus diesem Grund.

1.3.1.3 Potenzielle weitere Einsatzbereiche

Für die i-VNS könnte es darüber hinaus weitere Indikationen geben, denn sie hat in Fallberichten und kleinen Studien auch Wirksamkeit gezeigt bei Migräne und Cluster-Kopfschmerzen (Sadler et al., 2002, Mauskop, 2005), therapieresistenten Angststörungen (George et al., 2008) und weiteren Erkrankungen. Da in dieser Studie jedoch der Effekt der VNS auf Befindlichkeit, Kognition und autonome Funktionen untersucht wurde, wird hierauf nicht näher eingegangen.

1.3.2 Durchführung

Bei der VNS soll eine Änderung der neuronalen Aktivität des Vagusnervs erreicht werden. Hierfür wird bei der i-VNS der zervikale Stamm des Vagusnervs direkt elektrisch stimuliert. Zu diesem Zweck wird den Patienten ein VNS-System (NeuroCybernetic Prosthesis System, Cyberonics, Inc, Houston, Texas, USA) unter Vollnarkose implantiert (Yuan and Silberstein, 2016a). Dabei wird eine bipolare, helikale Elektrode in etwa auf Höhe des 5. bzw. 6. Halswirbelkörpers (Beekwilder and Beems, 2010) unterhalb der Abgänge der Rr. cardiaci cervicales superiores et inferiores n. vagi (Yuan and Silberstein, 2016a) direkt am zervikalen linken Vagusnerv befestigt. Die Lokalisation unterhalb des Abgangs der genannten kardialen Äste (Rr. cardiaci) wird gewählt, da deren Stimulation zu einer Bradykardie oder selten zu einer Asystolie führen könnte (Asconape et al., 1999). Der linke Vagusnerv wird stimuliert, da er eine geringere Anzahl efferenter Projektionen zum Herzen hat und man so ebenfalls das Auftreten kardialer Nebenwirkungen minimieren will (Howland, 2014). Die bipolare Elektrode ist via subkutaner Tunnelung mit einem programmierbaren Pulsgenerator verbunden, der vergleichbar mit einem Herzschrittmacher in eine subkutane Tasche subklavikulär in der

vorderen Brustwand eingebracht wird (Fiedler and Bajbouj, 2007, Howland, 2014). Über einen tragbaren Computer können die Stimulationsparameter des Pulsgenerators von außen eingestellt bzw. angepasst werden. Die einstellbaren Parameter sind dabei die elektrische Stimulationsintensität (in mA), die Pulsweite (in ms), die Pulsfrequenz (in Hz) und die Dauer der On- und Off-Phasen (in sec oder min). Die initialen Einstellungen der vier Parameter können dabei verändert werden, um die Wirksamkeit zu steigern und/oder die Tolerabilität zu erhöhen (Howland, 2014). Der Pulsgenerator läuft dabei durchgehend, d.h. es wird kontinuierlich stimuliert, wobei die Patienten die VNS mittels eines Magneten, den sie über das VNS-Gerät halten, vorübergehend unterbrechen können (Howland, 2014).

Diese Beschreibung stellt das Prozedere für die linksseitige, i-VNS dar, genauer für das NCP-System (NeuroCybernetic Prosthesis System, Cyberonics, Inc, Houston, TX, USA), welches 1997 zur Behandlung der therapieresistenten Epilepsie (DeGiorgio et al., 2000, Morris et al., 2013) und 2005 zur Therapie der chronischen, therapieresistenten Depression (Howland, 2014) von der FDA (U.S. Food and Drug Administration) zugelassen wurde. Mittlerweile wurden weitere VNS-Geräte zur linksseitigen VNS entwickelt (Yuan and Silberstein, 2016a).

Außerdem wurden auch Geräte zur rechtsseitigen i-VNS u.a. zum Einsatz bei chronischer Herzinsuffizienz entwickelt, z.B. das CardioFit-System (BioControl Medical Ltd, Yehud, Israel) (De Ferrari and Schwartz, 2011). Das Besondere hierbei ist, dass die Cuff-Elektrode des CardioFit-Systems so konzipiert ist, dass bevorzugt efferente vagale Fasern aktiviert werden und hierüber die kardiale Funktion beeinflusst werden soll (Howland, 2014), wohingegen andere Stimulationselektroden den Vagusnerv bidirektional (= afferente und efferente Fasern) aktivieren.

1.3.3 Nebenwirkungen

Die Verträglichkeit und Sicherheit der implantierbaren VNS-Systeme ist in zahlreichen Studien einschließlich solcher bei Kindern und Jugendlichen weltweit bestätigt worden (Morris et al., 2013). Dennoch können die möglichen Nebenwirkungen und Risiken nicht ignoriert werden. Es wird dabei zwischen OP-assoziierten und Stimulations-assoziierten Risiken und Nebenwirkungen unterschieden (Beekwilder and Beems, 2010, Ben-Menachem, 2001).

So kann ein intraoperatives Trauma zu einem peri-/paratrachealen Hämatom führen oder zu einer Verletzung des N. vagus bzw. seiner Äste mit einseitiger Stimmbandlähmung und Dyspnoe (Fahy, 2010). Zu den häufigsten OP-assoziierten Nebenwirkungen gehören zudem Infektionen (3-6% der Patienten), eine Lähmung der kaudalen Äste des N. facialis sowie selten Bradykardie und Asystolie (Ben-Menachem, 2002). Ein infektionsbedingter Ausbau des VNS-Gerätes ist dabei nur selten notwendig (Handforth et al., 1998). Stimmbandlähmung und eine Lähmung der kaudalen Fasern des N. facialis traten jeweils bei ca. 1% der Patienten auf (Ben-Menachem, 2002, Handforth et al., 1998). Zusätzlich kann durch die Notwendigkeit weiterer Operationen, z.B. um die Batterie zu wechseln, ein erneutes Risiko entstehen (Kostov et al., 2009).

Die Stimulations-assoziierten Nebenwirkungen waren bei Patienten mit Epilepsie und Depressionen ähnlich und am häufigsten handelte es sich dabei um Heiserkeit, Husten, Atemnot, Parästhesien, Kopfschmerzen und anderweitige Schmerzen (Ben-Menachem, 2001). Dabei nahm die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen mit Fortführen der Behandlung ab (Morris and Mueller, 1999). Die VNS kann zudem mit einer Atemwegsobstruktion assoziiert sein, die zu Schlafapnoe führt, was von den Stimulationsparametern abhängen kann (Marzec et al., 2003). Kardiale Nebenwirkungen bei der i-VNS treten meist im OP-Saal während der initialen Inbetriebnahme auf und umfassen Bradykardie, Asystolie und AV-Block III° (Tatum et al., 1999, Ali et al., 2004, Ardesch et al., 2007, Schuurman and Beukers, 2009). Nur selten treten diese kardialen Nebenwirkungen Jahre nach Inbetriebnahme des VNS-Systems auf. Von einzelnen Patienten, bei denen das der Fall war, berichten Amark und Kollegen, Borusiak und Kollegen sowie Iriarte und Kollegen (Amark et al., 2007, Borusiak et al., 2009, Iriarte et al., 2009).

1.4 Transkutane Vagusnervstimulation (t-VNS)

1.4.1 Grundlagen

Trotz der in zahlreichen Studien belegten klinischen Wirksamkeit der i-VNS (siehe 1.3.1) gibt es wie beschrieben einige Risiken und Nebenwirkungen (siehe 1.3.3), die nicht außer Acht gelassen werden dürfen.

Im Jahr 2000 schlug Ventureyra deshalb einen alternativen Zugangsweg über den Hautast des Vagusnervs, den ABVN vor, der sensible Teile des äußeren Gehörganges bis zur Innenseite des Tragus versorgt (Ventureyra, 2000, Zobel et al., 2005). Die Innenseite des Tragus ist dabei ein anatomisches Gebiet, das seine sensorische Innervation hauptsächlich vom ABVN erhält. Der Tragus entspricht dabei auch dem in dieser Studie für die aktive t-VNS gewählten Stimulationsort. Erwähnt werden soll hier auch die Cymba conchae, die ihre sensorischen Fasern ausschließlich vom ABVN erhält (Peuker and Filler, 2002) und in einigen anderen Studien als Stimulationsort für die t-VNS genutzt wird (z.B. Colzato et al., 2018).

Das Außenohr wird aber nicht nur vom ABVN versorgt, sondern auch vom N. auriculotemporalis (Ast des N. mandibularis) und Anteilen des N. glossopharyngeus (Kawai, 1995), des N. facialis (Eshraghi et al., 2002) und des Plexus cervicalis (N. auricularis magnus und N. occipitalis minor) (Kiyokawa et al., 2014, Peuker and Filler, 2002, Yang et al., 2015). So ist z.B. das Ohrläppchen (Lobus auriculae) frei von kutaner vagaler Innervation (Peuker and Filler, 2002) und wurde deshalb in dieser Studie als Sham-Reizort genutzt.

Bei der t-VNS fallen die OP-assoziierten Nebenwirkungen und Risiken komplett weg und die mit der kontinuierlichen (on-off-)Stimulation der implantierten Geräte einhergehenden stimulations-assoziierten Nebenwirkungen können verringert werden, da durch Anpassung eine bessere Balance zwischen Wirksamkeit und Verträglichkeit erreicht werden kann (Goadsby et al., 2014, Jurgens and Leone, 2013).

Zusammengefasst verbessert die t-VNS das Sicherheitsprofil und die Verträglichkeit der VNS (Ben-Menachem et al., 2015).

Auch ökonomische Aspekte sind zu bedenken, da eine geringere Kostenentstehung ein weiterer Vorteil der t-VNS gegenüber der i-VNS ist (Ventureyra, 2000).

Zusätzlich könnte es die t-VNS ohne die Notwendigkeit eines potenziell risikobehafteten chirurgischen Eingriffs ermöglichen, die therapeutische VNS bereits früher im Krankheitsverlauf einzusetzen, ohne dass zuvor der Status „therapieresistent“ erreicht werden muss (Ben-Menachem et al., 2015). Zudem ermöglicht die t-VNS eine Behandlung signifikant größerer Gruppen und auch gesunder Probanden und eine Vielzahl unterschiedlicher Einsatzmöglichkeiten kann so untersucht werden (Clancy et al., 2014).

Voraussetzung für den Einsatz der t-VNS ist dabei, dass die für den Therapieerfolg der i-VNS entscheidende Modulation der neuronalen Aktivität auch über eine transkutane Stimulation vagaler Afferenzen im äußeren Gehörgang erreicht werden kann (Kothe, 2009).

Der Arbeitsgruppe um Fallgatter und Kollegen gelang über den Zugangsweg des ABVN erstmals die Ableitung somatosensibel evozierter Potenziale des Vagusnervs (VSEP) und somit zugleich der Nachweis, dass sich dieser Zugangsweg signifikant von dem überwiegend trigeminalen Innervationsgebiet unterscheidet, das in den übrigen Bereichen des Außenohres vorherrscht (Fallgatter et al., 2003, Fallgatter et al., 2005). Polak und Kollegen fanden in einer Reihe von Experimenten Hinweise darauf, dass es sich bei diesen VSEP um neurogen evozierte Potenziale handelt, die auf Hirnstammebene generiert und als Fernfeldpotenziale an der Schädelkalotte abgeleitet werden können (2009).

Kraus und Kollegen haben mit ihren fMRI-Studien beim Menschen gezeigt, dass das Muster der Hirnaktivierung durch die t-VNS dem sehr ähnlich ist, das während der i-VNS beobachtet werden kann. (Kraus et al., 2007, Kraus et al., 2013). Die transkutane elektrische Stimulation an der Innenseite des Tragus aktiviert den ABVN und über diesen Weg die Kerne des Vagusnervs im Hirnstamm. Hier ist besonders der NTS von großer Bedeutung, weil er das Ziel für den Hauptanteil der afferenten vagalen Fasern ist und weil er ausgeprägte Projektionen zu einer Vielzahl von Hirnarealen einschließlich Thalamus, Amygdala, Hippocampus und Neokortex hat (Kraus et al., 2007).

In einer weiteren fMRI- Studie zeigte sich bei einer elektrischen Stimulation des Tragus eine Hirnstammbeteiligung, darüber hinaus Aktivierungen in Locus coeruleus, präfrontalem Kortex, posteriorem Gyrus cinguli, Insula, Thalamus und postzentralem Gyrus und Deaktivierungen in Ncl. accumbens und Kleinhirn (Dietrich et al., 2008). Dieses Aktivierungsmuster ähnelte demjenigen, das sich bei der i-VNS ergab und ließ sich mit afferenten Projektionen des Vagusnervs vereinbaren.

Auch die Ergebnisse einer weiteren fMRI-Studie bestätigten, dass die zentralen Projektionen des ABVN mit den „klassischen“ zentralen vagalen Projektionen der i-VNS übereinstimmen und man den ABVN nicht-invasiv über das Außenohr stimulieren kann (Frangos et al., 2015). So führte die t-VNS im Innervationsgebiet des ABVN (Cymba conchae) im Gegensatz zur Kontrollstimulation am Lobus auriculae zu einer signifikanten Aktivierung der „klassischen“ zentralen vagalen Projektionen, z.B. ausgedehnter Aktivität im ipsilateralen NTS, bilateral im Ncl. spinalis n. trigemini, im Ncl. raphe dorsalis, im Locus coeruleus, den kontralateralen Ncll. parabrachiales, der Amygdala und dem Ncl. accumbens. Auch eine bilaterale Aktivierung des Lobulus paracentralis wurde beobachtet. Eine Deaktivierung zeigte sich in Hippocampus und Hypothalamus.

In einer aktuellen fMRI-Studie von Yakunina und Kollegen führte die elektrische Stimulation an der Innenseite des Tragus und der Cymba conchae zu einer Aktivierung des NTS, dem Empfänger der meisten afferenten vagalen Projektionen, sowie des Locus coeruleus, einem Hirnstammkern der direkten Input vom NTS erhält (Yakunina et al., 2017). Der NTS ist das primäre Ziel des Vagusnervs im Hirnstamm, da er ungefähr 95% der vagalen Afferenzen erhält (Lulic et al., 2009, Magdaleno-Madrigal et al., 2002). Der NTS wiederum projiziert in verschiedene Areale des Prosencephalon („forebrain“), des limbischen Systems und Hirnstamm-Strukturen (Kraus et al., 2013, Frangos et al., 2015, Krahl and Clark, 2012) einschließlich des Locus coeruleus, der die größte Ansammlung noradrenerger Neurone im zentralen Nervensystem (ZNS) darstellt und vermutlich eine Schlüsselrolle bei den der VNS zugrunde liegenden Mechanismen spielt (Groves et al., 2005, Van Bockstaele et al., 1999, Krahl et al., 1998, Fornai et al., 2011).

Auch die Resultate von Capone und Kollegen, die mittels transkranieller Magnetstimulation bei gesunden Probanden den Einfluss der t-VNS auf die zerebrale kortikale Erregbarkeit untersuchten, bestätigten, dass die t-VNS eine zuverlässige Methode ist, um den Vagusnerv zu stimulieren und unterstützen die Hypothese, dass die Mechanismen hinter der t-VNS (überwiegend) die gleichen sind wie bei der i-VNS (2015).

1.4.2 Aktueller Stand der Wissenschaft bezüglich t-VNS und Befindlichkeit sowie Kognition

Trotz erster Studien ist der aurikuläre Zugangsweg zum Vagusnerv als Möglichkeit diagnostischer und therapeutischer Interventionen noch nicht ausreichend untersucht.

Auch muss erwähnt werden, dass es deshalb aktuell noch kein etabliertes klinisches Paradigma gibt, wie die t-VNS angewendet werden soll, z.B. bezüglich der Stimulationsparameter, der Dauer und Häufigkeit der einzelnen Sitzungen sowie der Dauer der Behandlung (Howland, 2014). Entsprechend heterogen sind die einzelnen Studien, u.a. bzgl. der Stimulationsparameter, was die Vergleichbarkeit der Studien untereinander folglich erschwert.

Einheitlich konnten die veröffentlichten Studien mit Einsatz der t-VNS bei Epilepsie, Depressionen, Schmerzen und weiteren klinischen Indikationen zeigen, dass die t-VNS sicher ist und gut toleriert wird (z.B. Busch et al., 2013, Lehtimäki et al., 2013, He et al., 2013, Rong et al., 2014, Hein et al., 2013).

Im Folgenden wird ein kurzer Überblick über die aktuelle Literatur und den Stand der Wissenschaft bezüglich t-VNS und ihren Einfluss auf Befindlichkeit (einschließlich Depression) und Kognition gegeben, welcher auch in dieser Studie untersucht wurde.

1.4.2.1 Befindlichkeit/Depressionen

Kraus und Kollegen veröffentlichten 2007 die erste Studie, welche die Durchführbarkeit und die Effekte der t-VNS bei gesunden Probanden untersuchte. Dabei zeigte die psychometrische Testung (Adjective Mood Scale) eine signifikante Verbesserung der Befindlichkeit der gesunden Probanden während bzw. nach der t-VNS im Bereich der Innenseite des Tragus im Gegensatz zur Kontrollstimulation (= keine Stimulation) (Kraus et al., 2007).

Hein und Kollegen (2013) veröffentlichten die Ergebnisse zweier randomisierter, kontrollierter Studien im Add-on-Design (Antidepressive Therapie + t-VNS) mit insgesamt 37 Patienten mit Depressionen. Diese wurden einmal (Studie 1) bzw. zweimal (Studie 2) am Tag für die Dauer von zwei Wochen an 5 Tagen die Woche stimuliert. In beiden Studien konnte die t-VNS verglichen mit der Sham-Behandlung den BDI-Score

(Beck Depression Inventory) signifikant senken, jedoch gab es keine signifikante Änderung des Hamilton rating scale for depression-Scores (HAM-D-Score).

Im Gegensatz dazu konnte in der Studie von Fang und Kollegen (2016) nach einem Monat t-VNS-Behandlung bei Patienten mit Depressionen auch der HAM-D-Score bei den Patienten in der Experimentalgruppe signifikant reduziert werden verglichen mit der Kontrollgruppe.

Trevizol und Kollegen (2016) führten eine Open-Label-Studie durch, in der sie 12 Patienten mit Depressionen mittels t-VNS behandelten. Das Studienprotokoll sah dabei in einem Zeitraum von 2 Wochen insgesamt 10 Sitzungen t-VNS zu je 30 Minuten vor. Das Hauptergebnis der Studie zeigte am Ende der Intervention (t-VNS) eine Abnahme der klinischen Symptome der Depression anhand eines Abfalls des Hamilton Depression Rating Scale-Scores (HDRS-Score) von 27,9 (sd=4,2) auf 8,2 (sd=4) (mean difference of 19,75 (sd=4,5); $p < 0,001$). Dabei konnte bei allen Patienten ein klinisches Ansprechen, definiert als eine Reduktion des HDRS-Scores um mindestens 50 %, erreicht werden. 5 Patienten zeigten eine Remission ihrer depressiven Symptomatik definiert als ein HDRS-Score < 8 Punkte.

Rong und Kollegen (2016) führten eine nicht randomisierte Studie mit 160 Patienten mit therapieresistenten Depressionen durch, die entweder aktive t-VNS für 12 Wochen (N=91) oder 4 Wochen Sham-Stimulation und anschließend 8 Wochen aktive t-VNS (N=69) erhielten. Dabei zeigte sich nach 4 Wochen bei den Patienten in der Experimentalgruppe eine signifikante Verbesserung verglichen mit den Patienten in der Kontrollgruppe sowohl bezüglich des HAM-D-Scores als auch der Ansprech- und Remissionsraten. Zusätzlich zeigte sich, dass diese klinischen Verbesserungen bis zum Ende der Studie anhielten. Die Autoren schlussfolgern deshalb, dass die t-VNS eine vielversprechende, sichere und kosteneffektive therapeutische Option bei milden und moderaten Formen der Depression ist. Eine weitere veröffentlichte Studie (N=49) der gleichen Arbeitsgruppe berichtete ebenfalls von einer signifikanten Verbesserung des HAM-D-Scores nach 4 Wochen t-VNS in der Experimentalgruppe verglichen mit der Sham-Stimulation in der Kontrollgruppe (Liu et al., 2016).

1.4.2.2 Kognition

Aufgrund des invasiven Charakters der i-VNS konnte der Einfluss der VNS auf die Kognition lange Zeit nur bei Patienten mit therapieresistenter Epilepsie oder Depression untersucht werden (Vonck et al., 2014). Van Leusden und Kollegen (2015) schlugen nun die t-VNS als nützliches Verfahren vor, die Neuromodulation kognitiver Prozesse und Funktionen, die abhängig sind von Norepinephrin, γ -Aminobuttersäure (GABA) und Acetylcholin (ACh), zu erforschen. Dabei handelt es sich um die besonders durch die VNS beeinflussten Neurotransmitter (Van Leusden et al., 2015). Aktuell gibt es jedoch nur wenige Studien, die den Einfluss der t-VNS auf die Kognition gesunder Probanden eruierten.

Jacobs und Kollegen (2015) untersuchten in einer verblindeten, kontrollierten, randomisierten Pilotstudie mit gesunden, älteren Individuen (n=30; Durchschnittsalter: 60,57; SD: 2,54) den Einfluss einer einzelnen Sitzung t-VNS auf die Leistung des assoziativen Gedächtnisses. Die Studie lieferte zum ersten Mal den Beweis, dass die t-VNS die Leistung des assoziativen Gedächtnisses bei älteren Individuen selbst nach nur einer Stimulations-Sitzung verbessern kann und die Autoren kamen zu dem Schluss, dass es sich bei der t-VNS um eine vielversprechende Form der Neuromodulation handelt.

Auch die Ergebnisse der Studien von Sellaro und Kollegen (2015, 2018), Steenbergen und Kollegen (2015), Burger und Kollegen (2016) und Colzato und Kollegen (2017) mit gesunden Probanden unterstützen die Idee, dass die t-VNS eine aussichtsreiche, nicht-invasive Form der Hirnstimulation ist um kognitive Prozesse zu beeinflussen. So zeigten Sellaro und Kollegen (2015) in ihrer einfachblinden, Sham-kontrollierten Studie, dass die t-VNS das sogenannte „Post-Error Slowing“ (ein Phänomen, das die Tendenz beschreibt langsamer zu werden, wenn man einen Fehler begangen hat) modulieren kann. Die Ergebnisse der Studie von Steenbergen und Kollegen (2015) legten nahe, dass die t-VNS, appliziert während des Ausführens einer Aufgabe, die Handlungsauswahlfunktionen („response selection functions“) verbessern und wenn zwei Handlungen nacheinander ausgeführt werden müssen zu schnelleren Antworten führen kann. Burger und Kollegen lieferten mit ihrer randomisierten, kontrollierten Studie Hinweise darauf, dass die t-VNS die Gedächtniskonsolidierung und die Angstauslöschung verbessern kann. Colzato und Kollegen ließen ihre Probanden den „Reading the Mind in the Eyes Test“ bearbeiten und schlussfolgerten anhand ihrer Ergebnisse, dass die t-VNS die Erkennung von Emotionen verbessert, zumindest,

solange es sich um einfach zu erkennende Emotionen handelt. Eine anschließende Studie (Sellaro et al., 2018) konnte dann ebenfalls zeigen, dass die Erkennung von Emotionen durch die t-VNS verbessert wurde, jedenfalls solange die Emotionen anhand des Gesichtsausdrucks und nicht ausschließlich anhand der Körpersprache (ohne Gesichtsausdruck) entschlüsselt werden mussten.

Jongkees und Kollegen veröffentlichten 2018 ihre Studie, in der sie den Effekt einer einzelnen Sitzung t-VNS bei 40 gesunden Probanden auf Handlungsauswahlprozesse („response selection processes“) untersuchten (2018). Sie zeigen, dass durch die t-VNS die Handlungsauswahlprozesse („response selection processes“) verbessert wurden, wenn die Auswahlanforderungen besonders hoch waren. Sie schlussfolgerten, dass diese Ergebnisse allgemeiner als eine durch die t-VNS verbesserte Handlungskontrolleistung („action control performance“) gedeutet werden könnten.

In ihrer kürzlich veröffentlichten, kontrollierten und randomisierten Studie beschreiben Colzato und Kollegen (2018) den Einfluss der t-VNS auf die Kreativität bei 80 gesunden Probanden. Dabei zeigen die Ergebnisse dieser Studie, dass durch die aktive t-VNS, verglichen mit der Kontrollstimulation (linkes Ohrläppchen), das divergente Denken verbessert werden konnte. Hingegen sind die Ergebnisse bezüglich eines Effektes der t-VNS auf das konvergente Denken uneindeutig. Divergentes Denken beschreibt hierbei das flüssige, originelle Denken mit dem Ziel, im Rahmen einer Problemlösung möglichst viele Lösungsmöglichkeiten zu generieren, wohingegen es sich beim konvergenten Denken um logisches, schlussfolgerndes Denken handelt, geeignet, ein geschlossenes Problem zu lösen (Aschenbrenner et al., 2001).

Mertens und Kollegen (2020) untersuchten in zwei Gruppen gesunder Probanden unterschieden nach Alter („young age group“: 41 Probanden zwischen 18 und 30 Jahren; „older age group“: 24 Probanden zwischen 45 und 80 Jahren) die Leistung des Worterkennungsgedächtnisses jeweils unter drei verschiedenen Bedingungen: t-VNS (elektrische Stimulation der Cymba conchae), Sham (elektrische Stimulation des Lobus auriculariae) und Kontrolle (keine elektrische Stimulation). Dabei konnten sie in keiner der beiden Gruppen einen signifikanten Effekt der t-VNS auf die Leistung des verbalen Gedächtnisses nachweisen.

Aus dem Feld der kognitiven Fähigkeiten wurde in dieser Studie der Effekt der t-VNS speziell auf die kognitive Leistungs- und Verarbeitungsgeschwindigkeit, die visuelle Aufmerksamkeits- und Konzentrationsleistung sowie das divergente Denken untersucht.

1.5 Herzratenvariabilität (HRV)

1.5.1 Definition, Bedeutung und Messung

Die Herzratenvariabilität (HRV) beschreibt die Fähigkeit des Herzens, den zeitlichen Abstand von Herzschlag zu Herzschlag (= NN-Intervall oder auch RR-Intervall) belastungsabhängig zu verändern und ist eine nicht-invasive Messgröße der neurovegetativen Aktivität sowie der autonomen Funktion des Herzens (Löllgen, 1999).

Das vegetative Nervensystem beeinflusst dabei die HRV, indem der sympathische Anteil über Noradrenalinfreisetzung zu einer reduzierten HRV und der parasympathische (vagale) Anteil über Acetylcholinfreisetzung zu einer erhöhten HRV führt (Domniak, 1990). Die HRV-Analyse dient nun dazu, dieses Zusammenspiel von Sympathikus und Parasympathikus bei unterschiedlichen Anforderungen differenzierter abschätzen zu können (Sammito et al., 2014).

Die HRV gibt dabei weniger Auskunft über die absolute Höhe des vegetativen Tonus als über das Ausmaß der Fluktuationen der sich stets wechselseitig beeinflussenden sympathischen und parasympathischen Einflüsse auf die Herztätigkeit (Sammito et al., 2014). Generell zeigt eine reduzierte HRV (im Extremfall eine „Pulsstarre“) eine prognostisch ungünstige Verminderung des Vagotonus oder ein Überwiegen sympathischer Aktivität an (Stein et al., 1994). Eine ausgeprägte HRV hingegen ist Ausdruck einer guten Anpassungsfähigkeit des Organismus an äußere Anforderungen (Birkhofer et al., 2005).

Ursprünglich eingesetzt wurden HRV-Messungen in der kardialen Funktionsdiagnostik, wo sie Informationen über Störungen des vegetativen Nervensystems und die daraus resultierenden Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf lieferten (Werdan et al., 2008).

Eine reduzierte HRV ist ein Marker für eine Dysfunktion des autonomen Nervensystems und kann bei chronischen Erkrankungen, z.B. nach einem Herzinfarkt, als Risikofaktor betrachtet werden (Buccelletti et al., 2009). Eine verminderte HRV ist assoziiert mit malignen Arrhythmien und plötzlichem, unerwarteten Tod bei Patienten mit Epilepsie (Tomson et al., 1998).

Eine autonome Dysregulation mit erhöhter Sympathikus- und reduzierter Parasympathikusaktivität ist charakteristischer Bestandteil der Herzinsuffizienz und ist assoziiert mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität (De Ferrari et al., 2007). Auch die

Ergebnisse der Studien ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes after Myocardial Infarction) und CIBIS II (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II) zeigten, dass eine reduzierte Vagusaktivität und eine erhöhte Herzfrequenz in Ruhe Prädiktoren für eine erhöhte Mortalität bei Patienten mit Herzinsuffizienz sind (La Rovere et al., 1998, Lechat et al., 2001). Eine erhöhte Aktivität des Sympathikus bzw. eine verminderte Aktivität des Parasympathikus, wie sie von der HRV angezeigt werden kann, ist also ein unabhängiger Prädiktor einer schlechten Prognose bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen (Kleiger et al., 1987, Nolan et al., 1998). Aktuell rückt daher die Modulation der parasympathischen Aktivität als potenzielles Therapieziel der chronischen Herzinsuffizienz in den Vordergrund (Sabbah et al., 2011).

Da die HRV also einen Eindruck über die Balance zwischen Leistungsbereitschaft (Sympathikusaktivierung) und Regeneration (Parasympathikusaktivierung) vermittelt bietet sie auch die Möglichkeit Stress und daraus resultierende psychische Erkrankungen frühzeitig zu diagnostizieren (Böckelmann and Sammito, 2013). Daher wird die HRV-Analyse zunehmend auch als Indikator psychischer Beanspruchung eingesetzt (Heimann and Franke-Gricksch, 2015).

Zudem ist eine verminderte HRV ein Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität sogar in der gesunden Bevölkerung (Jouven et al., 2005).

Umgekehrt gilt eine hohe vagale Aktivität, angezeigt durch eine große HRV, als ein Indikator für eine gute Gesundheit und ein großes Maß an Wohlbefinden (Thayer et al., 2012, Chalmers et al., 2014, Yuan and Silberstein, 2016b).

Die Möglichkeit, die HRV durch die (t-)VNS günstig zu beeinflussen ist aus genannten Gründen von großer Bedeutung und könnte dort eingesetzt werden, wo die kardiovaskuläre autonome Balance zuungunsten eines sympathischen Übergewichtes verlagert ist, z. B. bei älteren und immobilen Menschen (Mischel and Mueller, 2011) oder eben bei Patienten mit Erkrankungen, die mit einer autonomen Dysbalance einhergehen (Triposkiadis et al., 2009).

Die Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology (Malik, 1996) erstellte Richtlinien und Empfehlungen für die Messung und Auswertung der HRV.

Für die HRV-Analyse werden mittels sogenannter „beat-to-beat-Aufzeichnung“ alle Herzaktionen erfasst. Damit die Abstände zwischen den einzelnen Herzaktionen mit

hoher zeitlicher Genauigkeit erfasst werden können, ist eine hohe Abtastrate (idealerweise 1000 Hz) notwendig (Sammito et al., 2014).

In dieser Studie erfolgte die „beat-to-beat-Aufzeichnung“ mit dem Finometer® MIDI (Finapres Medical Systems, Enschede, The Netherlands) als mobilem Messsystem.

Die Quantifizierung der HRV kann mittels Methoden des Zeit- und Frequenzbereichs sowie mit Methoden der nichtlinearen Analyse erfolgen (Sammito et al., 2014), d.h. zur Bestimmung der HRV liegen verschiedene Auswerteverfahren vor. Bei der zeitbezogenen Analyse (time domain) werden die Intervalle der Herzaktionen über die Zeit gemessen und daraus Mittelwerte, Standardabweichung und weitere Parameter ermittelt (Kleiger et al., 1992, Ori et al., 1992). Bei der frequenzbezogenen Analyse (frequency domain) werden mit mathematisch-physikalischen Verfahren (wie schneller Fourier-Transformation) Frequenzanalysen durchgeführt (Ori et al., 1992, 1996).

Für die Berechnung der unterschiedlichen HRV-Parameter stehen frei verfügbare Softwarepakete zur Verfügung, die eine Berechnung von HRV-Parametern im Zeit- und Frequenzbereich, aber auch eine nichtlineare Analyse von NN-Intervallen ermöglichen. Die Auswahl geeigneter HRV-Parameter und Erfassung bzw. Analyse dieser mit einem für die entsprechende Tätigkeit bzw. Ruhemessung angemessenen Zeitbereich erlauben Aussagen zum autonomen Nervensystem (Sammito et al., 2014). Für diese Studie wurden dabei die zeitbezogenen Parameter SDNN (= Standard deviation of NN intervals = Standardabweichung der NN-Intervalle im Messzeitbereich), RMSSD (= Root Mean Square of successive differences = Quadratwurzel des Mittelwertes der Summe aller quadrierten Differenzen zwischen benachbarten NN-Intervallen) und pNN50 (= Prozentsatz aufeinander folgender NN-Intervalle, die mehr als 50 ms voneinander abweichen) gewählt (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: In dieser Studie verwendete HRV-Parameter. Quelle: (Sammito et al., 2014)

Methode	Variabilitätsmaß	Mess-einheit	Definition und Erklärung	Indikator der...
zeitbezogene Parameter				
statistisch	SDNN	ms	Standard deviation of NN intervals: Standardabweichung der NN-Intervalle im Messzeitbereich	Gesamtvariabilität
	RMSSD	ms	Root Mean Square of successive differences: Quadratwurzel des Mittelwertes der Summe aller quadrierten Differenzen zwischen benachbarten NN-Intervallen	Kurzzeitvariabilität
	NN50		Anzahl der Paare benachbarter NN-Intervalle, die mehr als 50 ms voneinander abweichen	Spontanvariabilität
	pNN50	%	Prozentsatz aufeinander folgender NN-Intervalle, die mehr als 50 ms voneinander abweichen	Spontanvariabilität

1.5.2 Herzratenvariabilität und Vagusnervstimulation

Eine generelle Aussage darüber, ob und wie die VNS die HRV beeinflusst ist aktuell nicht möglich, da sich bisher nur eine kleine Zahl an Studien (mit überwiegend geringer Probanden-/Patientenzahl) damit beschäftigt hat und sich diese Studien zudem untereinander stark unterscheiden (Tier vs Mensch, i-VNS vs t-VNS, rechtsseitig vs linksseitig, unterschiedliche Stimulationsdauer und -parameter, etc.). Im Folgenden erfolgt eine kurze Zusammenfassung der bisherigen Ergebnisse.

1.5.2.1 HRV und i-VNS

In einer tierexperimentellen Studie mit Hunden konnte die HRV durch chronische VNS gesteigert werden (Zhang et al., 2009).

Eine akute (60 min; „short-term“) linksseitige i-VNS zeigte hingegen bei Martle und Kollegen ebenfalls bei Hunden keinen signifikanten Effekt auf die HRV (2014).

Eine andere Studie mit Hasen kam zu dem Ergebnis, dass intermittierende VNS, nicht jedoch konstante VNS die HF-Komponente (=high frequency power) der HRV steigerte (Iwao et al., 2000).

Auch beim Menschen wurde der Einfluss der VNS auf die HRV untersucht, wobei widersprüchliche Ergebnisse gefunden wurden.

So konnte eine Studie mit VNS bei Patienten mit Epilepsie ebenfalls einen signifikanten Anstieg der HF-Komponente der HRV zeigen (Kamath et al., 1992). Andere Studien bei Patienten mit Epilepsie zeigten hingegen keinen signifikanten Einfluss der akuten (Setty et al., 1998, Jansen et al., 2011) oder chronischen (Barone et al., 2007) VNS auf die HRV.

Demgegenüber zeigte eine Studie bei 6 Patienten mit Depressionen eine signifikante Zunahme der HRV (RMSSD) während der „On“-Phasen der VNS verglichen mit den stimulationsfreien Intervallen und der Baseline (Sperling et al., 2010).

Die CardioFit-Pilotstudie untersuchte die i-VNS bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz über zunächst 6 Monate und anschließend optionalen Einjahres-/Zweijahres-Follow-Up. Die Herzfrequenzvariabilität stieg dabei während der

Nachbeobachtung tendenziell an, die Änderung der pNN50 war gar statistisch signifikant (De Ferrari et al., 2011).

In der ANTHEM-HF-Studie (Premchand et al., 2014) wurde der Nutzen der linksseitigen oder rechtsseitigen i-VNS bei Patienten mit Herzinsuffizienz untersucht, wobei u.a. die HRV als ein sekundärer explorativer Endpunkt der Studie gemessen wurde. Dabei zeigte sich durch die chronische i-VNS eine Zunahme der SDNN in der Gesamtstichprobe um 17 ms (95% KI 6,5 – 28 ms) mit minimaler Links-Rechts-Differenz.

1.5.2.2 HRV und t-VNS

Clancy und Kollegen (2014) untersuchten den Effekt der t-VNS auf die autonome Funktion von 48 gesunden Probanden und zeigten, dass durch die t-VNS die HRV signifikant gesteigert werden konnte (signifikante Abnahme der LF/HF-Komponente).

Demgegenüber konnte eine Studie von Napadow und Kollegen (2012) mit t-VNS bei 15 Patienten mit chronischen Schmerzen keinen signifikanten Einfluss der t-VNS auf die HRV zeigen.

De Couck und Kollegen beschreiben in ihrer Arbeit (2017) die Ergebnisse zweier Studien mit gesunden Probanden. In Studie 1 verglichen sie kurzzeitige (10 min) linksseitige t-VNS mit rechtsseitiger t-VNS und keiner Stimulation (= Sham) im „within-subject-design“. Es konnte gezeigt werden, dass die rechtsseitige t-VNS verglichen mit der Baseline zu einer signifikanten Zunahme der HRV führte, jedoch nur bei einem einzigen Parameter, nämlich der SDNN. Unter Verwendung des korrigierten Signifikanzlevels führte die linksseitige t-VNS nicht zu einer signifikanten Zunahme der HRV. In Studie 2 wurden dann die Effekte einer verlängerten (60 min) rechtsseitigen t-VNS auf die HRV untersucht. Dabei zeigte sich kein Gesamteffekt („overall effect“) der rechtsseitigen t-VNS auf die HRV in der Gesamtstichprobe („total sample of participants“), der über die Effekte von Störfaktoren hinausgeht.

Ylikoski und Kollegen (2017) wiesen in ihrer retrospektiven Studie bei 73% ihrer Patienten mit Tinnitus vor Behandlung mit t-VNS ein sympathovagales Ungleichgewicht zugunsten einer sympathischen Prädominanz (angezeigt durch eine verminderte HRV) nach. Nach einer einmaligen Sitzung t-VNS (15 - 60 Minuten) beschrieben sie dann eine signifikant gesteigerte HRV bei 75% der Patienten.

Sclocco und Kollegen (2017) setzten die akute t-VNS atem-getriggert bei 12 Patienten mit Bluthochdruck ein und berichteten von einem positiven Einfluss auf die HRV (im Sinne einer Zunahme der HF-Komponente und einer Abnahme der LF-Komponente der HRV).

Paleczny und Kollegen (2019) hingegen fanden bei gesunden Probanden keine signifikanten Effekte der atem-getriggerten t-VNS auf die HRV. Einschränkend muss hierbei jedoch erwähnt werden, dass zur Kalkulation der HRV-Parameter von Paleczny und Kollegen nur sehr kurze EKG-Aufzeichnungen von 2 Minuten Länge verwendet wurden, was die Möglichkeit eventuell existierende Differenzen zu detektieren stark einschränkt. So empfiehlt die Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology Aufzeichnungen von 5 Minuten oder mehr zur Auswertung (Malik, 1996).

1.6 Wirkmechanismen der VNS

Trotz der zahlreichen beobachteten bzw. nachgewiesenen Effekte der VNS und der Tatsache, dass insbesondere bei therapieresistenter Epilepsie und Depression die (i-)VNS bereits seit längerer Zeit eingesetzt wird, ist der genaue Wirkmechanismus der VNS noch immer größtenteils unklar (Ginn et al., 2019, Yang and Phi, 2019, Cimpianu et al., 2017, Grimonprez et al., 2015, Ogbonnaya and Kaliaperumal, 2013, Nemeroff et al., 2006).

Gründe dafür sind u.a. die zahlreichen und weitreichenden Projektionen des Vagusnervs zu einer Vielzahl an Hirnarealen sowie die Tatsache, dass die Funktionen verschiedener, in die vagalen Regelkreisläufe involvierter Kerne und Nervenbahnen noch unbekannt sind (Yang and Phi, 2019).

Die zahlreichen Effekte der VNS sind dabei höchstwahrscheinlich nicht durch einen einzigen Mechanismus zu erklären und kommen nicht durch Beeinflussung oder Modulation nur eines einzigen vagalen Regelkreislaufes zustande. Vielmehr wurde bisher eine Vielzahl an Hypothesen und Theorien vorgeschlagen, wie die VNS-Effekte zustande kommen könnten, basierend auf klinischen Beobachtungen, Neuroimaging-Studien, anatomischen Kenntnissen, Entzündungsmarkern und Vielem mehr. So legt die aktuelle Literatur zudem nahe, dass für verschiedene Effekte unterschiedliche Wirkmechanismen eine Rolle spielen könnten. Zudem ist es auch möglich, dass akuten und chronischen VNS-Effekten ebenfalls unterschiedliche Wirkmechanismen zugrunde liegen (Vonck et al., 2014).

Die VNS moduliert die Hirnaktivität dabei durch den „Bottom-up“-Mechanismus – d.h. durch Stimulation des Vagusnervs, dessen Kerngebiete im Hirnstamm liegen und welche wiederum ausgeprägte Verbindungen zu einer Vielzahl an Hirnarealen haben, z.B. dem limbischen System und monoaminergen Kernen (Shiozawa et al., 2014). Der Vagusnerv innerviert den NTS bilateral, welcher Verbindungen zu Hirnarealen besitzt, die assoziiert sind mit Stimmungsregulation, Emotionen und Anfallsaktivitäten (Epilepsie) (Daban et al., 2008).

Das Grundprinzip für die t-VNS am Ohr basiert auf anatomischen Studien, die zeigten, dass bestimmte Areale des Ohrs (u.a. Tragus und Cymba conchae) afferent durch den N. vagus innerviert werden (Henry, 2002, Peuker and Filler, 2002, Trevizol et al., 2015). Entsprechend des „Bottom-up“-Mechanismus des ZNS kann elektrische Stimulation dieser Areale Aktivitätsänderungen der Vagus-Regelkreisläufe im Hirnstamm und den

zentralen Strukturen verursachen (Shiozawa et al., 2014), was wiederum zu Effekten ähnlich der invasiven VNS führt (Hein et al., 2013, Rong et al., 2012, Carreno and Frazer, 2016).

Man geht also davon aus, dass die Wirkung der t-VNS darauf beruht, dass die elektrische Stimulation des ABVN afferente vagale Netzwerke („networks“) beeinflussen kann (Badran et al., 2018b) und dass dabei verschiedene Hirnareale beteiligt sind (Yang and Phi, 2019).

1.7 Studienziele und Hypothesen

Bis heute ist der aurikuläre Zugangsweg zum Vagusnerv als Möglichkeit diagnostischer Methoden und therapeutischer Interventionen noch nicht ausreichend untersucht.

Ziel der hier vorliegenden Arbeit ist es deshalb, den ABVN als transkutanen Zugangsweg zum Vagusnerv weiter zu untersuchen und zu charakterisieren sowie diesen alternativen Zugangsweg mit vorliegenden Daten über die klassische Stimulationsart zu vergleichen.

Auf diese Weise soll an gesunden Probanden die Hypothese geprüft werden, dass der ABVN über die gleichen Afferenzen auf Hirnstammebene verschaltet wird wie sein Hauptstamm. Gleichzeitig soll diese Arbeit Ausgangspunkt dafür sein, die aurikuläre Stimulationsmöglichkeit des Vagusnervs auf seine klinische Anwendbarkeit hin zu untersuchen.

Die folgenden Hypothesen wurden im Einleitungs-Teil entwickelt und sollen hier noch einmal zusammengefasst werden:

Durch die t-VNS wird die subjektive Befindlichkeit signifikant positiv beeinflusst, während dies unter Kontrollbedingungen, einer Stimulation im Trigeminusgebiet am Ohrläppchen, nicht der Fall ist.

Außerdem werden durch die elektrische Stimulation des ABVN kognitive Parameter wie Leistungs-/ Verarbeitungsgeschwindigkeit, Aufmerksamkeits-/Konzentrationsleistung und divergentes Denken im Vergleich zur Kontrollstimulation signifikant verbessert.

Dieser Effekt auf Befindlichkeit und Kognition lässt sich durch geeignete testpsychologische Instrumente nachweisen.

Auch die HRV wird durch die t-VNS signifikant vergrößert, was sich durch kontinuierliche Messung dieser mittels Finometer belegen lässt.

2. Material- und Methoden

2.1 Stichprobenbeschreibung

Für die Studie wurde eine Gelegenheitsstichprobe mit $N = 50$ anamnestisch gesunden Probanden (26 Frauen, 24 Männer; Alter: 18 – 66 Jahre, MW 30,84 Jahre, SD 12,96 Jahre) rekrutiert. Diese erhielten vorab eine mündliche Beschreibung der Studie. Am Untersuchungstag erfolgte dann eine genaue und ausführliche Aufklärung und Versuchsbeschreibung. Die Probanden erklärten mündlich und schriftlich ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Untersuchung und ihre Einwilligung zur Datenspeicherung. Die Probanden wurden darüber aufgeklärt, dass sie die Teilnahme jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen konnten, ohne dass ihnen dadurch Nachteile entstehen würden.

Es konnten nur Probanden teilnehmen, deren Alter zwischen 18 und 75 Jahren lag. Ausschlusskriterien waren die Manifestation einer psychischen oder schwerwiegenden internistischen Erkrankung, eine Erkrankung des ZNS, Zustand nach offenem oder endovaskulärem intrakraniellm Eingriff sowie Alkohol- und Drogenabusus. Wegen einer möglichen Interferenz mit der kognitiven Testung wurde anamnestisch eruiert, dass keine unkorrigierte Seh- oder Hörstörung vorlag. Bei weiblichen Probanden wurde zudem anamnestisch eine Schwangerschaft ausgeschlossen. Das Vorliegen möglicher Ausschlusskriterien wurde mittels eines ausführlichen Anamnesebogens kontrolliert. Zudem wurden allgemeine soziodemographische Angaben der Probanden zu Alter, Körpergröße, Körpergewicht, Händigkeit sowie Ausbildung bzw. Beruf erhoben.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Würzburg genehmigt (Nr. des Ethik-Antrags: 54/11).

2.2 Versuchsablauf

2.2.1 Experimentelles Design

Die Untersuchung fand in einem angenehm temperierten sowie ausreichend und blendungsfrei beleuchteten Raum in der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Universitätsklinikums Würzburg statt.

Die Studie bestand aus zwei Reihen unmittelbar nacheinander durchgeführter psychometrischer Tests, wie in Abbildung 2 dargestellt. Die erste Reihe (Messzeitpunkt 1) fand vor, die zweite Reihe (Messzeitpunkt 2) während transkutaner elektrischer Stimulation im Bereich des linken Ohrs statt. Dabei erfolgte die Zuteilung der männlichen und weiblichen Probanden in Experimental- und Kontrollgruppen randomisiert mittels Zufallsgenerator (siehe Tabelle 2). Die in zwei Subgruppen weiter unterteilte Experimentalgruppe wurde dabei an der Innenseite des Tragus im Innervationsgebiet des Vagusnervs stimuliert. Zunächst wurde bei den Probanden nach dem stets selben Schema der individuelle Schwellenwert der Stromstärke am Tragus bestimmt. Die erste Experimentalgruppe (realLow) wurde dann während der zweiten Testreihe mit einer Stromstärke von 0,6 mA über dem individuellen Schwellenwert stimuliert. Die zweite Experimentalgruppe (realHigh) wurde unabhängig vom ermittelten individuellen Schwellenwert mit einer Stromstärke von 5 mA stimuliert (siehe Tabelle 3).

Die Kontrollgruppe (shamLow) erhielt die elektrische Stimulation am Lobulus auriculæ im Innervationsgebiet des N. trigeminus. Hier erfolgte die Stimulation nach Bestimmung des individuellen Schwellenwertes der Stromstärke am Lobulus auriculæ mit 0,6 mA über dem individuellen Schwellenwert (siehe Tabelle 3).

Mittels eines Finometers (Finometer® Midi, Finapres Medical Systems, Niederlande) wurde bei allen Probanden während beider Testreihen kontinuierlich die Herzfrequenz und der Blutdruck erfasst. Die psychometrischen Tests wurden in der Reihenfolge Befindlichkeitsskala (Bf-S) – d2-Konzentrationstest – Zahlenverbindungstest (ZVT) – Regensburger Wortflüssigkeits-Test (RWT) durchgeführt. Während der elektrischen Stimulation wurden (mit Ausnahme des d2-Tests) Parallelförmige Formen der genannten Tests in der gleichen Reihenfolge verwendet.

Tabelle 2: Gruppengröße

Gruppe	Frauen	Männer	Gesamt
realHigh	8	8	16
realLow	10	8	18
shamLow	8	8	16

Tabelle 3: Stimulationsort und Stromstärke der Probandengruppen

Gruppe	Stimulationsort	Innervationsgebiet	Stromstärke
realHigh	Tragus	N. vagus	5mA
realLow	Tragus	N. vagus	SW + 0,6mA
shamLow	Lobulus auriculae	N. trigeminus	SW + 0,6mA

SW = Schwellenwert

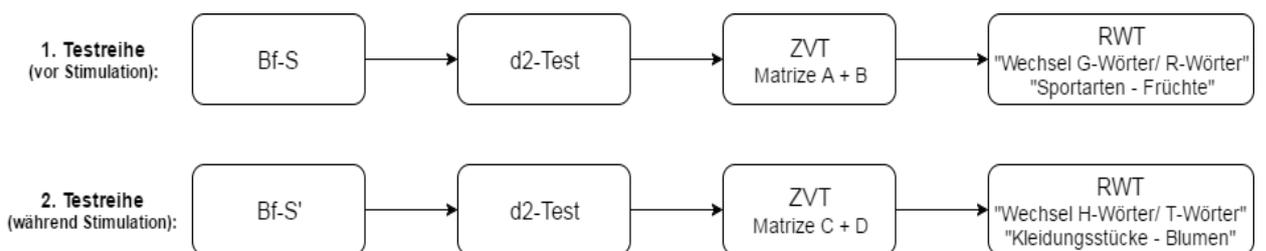


Abbildung 2: Reihenfolge der psychometrischen Testung

Bf-S = Befindlichkeitsskala nach Zerssen, ZVT = Zahlenverbindungstest, RWT = Regensburger Wortflüssigkeits-Test

2.2.2 Transkutane elektrische Stimulation

Die aurikuläre transkutane elektrische Stimulation erfolgte mit einem Neuropack 4-mini, Nihon-Kohden, Bad Homburg, Deutschland.

Zunächst wurde eine angefeuchtete Bandedelektrode am Handgelenk der dominanten Seite angebracht. Dann wurde eine Stimulationselektrode mittels eines Stückes doppelseitig klebenden Pflasters an der linken Wange befestigt. Als Stimulationselektrode diente ein Stück Epoxid-Harz (ca. 1 x 1 cm) mit zwei konventionellen bipolaren Elektrodendrähten, die mit Kupferklammern an der Eingangsseite befestigt waren. An der Ausgangsseite waren zwei sehr feine Kupferdrähte (Länge ca. 10 cm; Durchmesser 0,05 mm) befestigt, deren anderes Ende mit Grass-Paste an der Haut fixiert wurde. Dabei lagen Anode und Kathode ca. 5 mm voneinander entfernt. Für die transkutane elektrische Stimulation der Experimentalgruppe im Vagus-Innervationsgebiet wurden diese Drähte an der Innenseite des Tragus befestigt (siehe Abbildung Nr. 3). Die Stimulation der Kontrollgruppe im Trigemini-Innervationsgebiet erfolgte am Lobulus auriculae (sham-Reizort) (siehe Abbildung Nr. 4).

Bei allen Probanden identisch wurde die Stimulation jeweils mit elektrischen Rechteckimpulsen von 0,2 ms Dauer und einer Frequenz von 20/s durchgeführt. Die eingesetzte Stromstärke hing dabei wie oben beschrieben von der randomisierten Gruppenzuteilung ab. Die Stimulation erfolgte kontinuierlich während der gesamten zweiten Testreihe, welche drei Minuten nach Stimulationsbeginn gestartet wurde. Die kardiovaskulären Parameter wurden durchgehend mit Hilfe des Finometers überwacht.



Abbildung 3: Transkutane elektrische Stimulation: Experimentalgruppe. Quelle: eigene Aufnahme, Einwilligungserklärung zur Veröffentlichung liegt vor



Abbildung 4: Transkutane elektrische Stimulation: Kontrollgruppe. Quelle: eigene Aufnahme, Einwilligungserklärung zur Veröffentlichung liegt vor

2.2.3 Messung und Auswertung der Herzratenvariabilität

Hierbei wurden die Richtlinien zur Durchführung und Interpretation von HRV-Messungen der Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology (Malik, 1996) berücksichtigt.

Zur Bestimmung der HRV mussten kontinuierlich die genauen Zeitpunkte eines jeden Herzschlages der Probanden erfasst und anhand dieser dann die NN-Intervalle (= RR-Intervalle = inter beat intervals = IBI), d.h. die genauen zeitlichen Abstände aufeinanderfolgender Herzschläge in ms, errechnet werden.

Eingesetzt hierfür wurde das Finometer® Midi (Finapres Medical Systems, Niederlande), ein Gerät zur nicht-invasiven, kontinuierlichen Blutdruckmessung und zum hämodynamischen beat-to-beat - Monitoring. Dabei wurde kontinuierlich, jeweils während der 1. und 2. Testreihe die Blutdruckentwicklung aufgezeichnet und automatisch zusätzlich zahlreiche hämodynamische beat-to-beat - Parameter, u.a. eben die zur Berechnung der HRV benötigten IBIs, berechnet.

Die Messweise des Finometers beruht auf der Volumenkompensationsmethode nach Peñáz, die von dem Physiologen Jan Peñáz beschrieben wurde und auf dem Prinzip der entlasteten Gefäßwand beruht (1973).

Zur Messung wurde eine aufblasbare Druckmanschette mit integriertem Photoplethysmographen am Mittelglied des Mittelfingers der nicht-dominanten Hand der Probanden befestigt. Um einem Auskühlen des Fingers durch den Druck der Manschette und die Bewegungslosigkeit während des Versuchs sowie dem daraus möglicherweise resultierenden Abbruch der Messung zuvorzukommen, wurde die gesamte nicht-dominante Hand in einer Heizdecke platziert. Des Weiteren erfolgte mittels des vor jeder Messung kalibrierten Höhenkorrektursystems ein hydrostatischer Höhenausgleich zur Kompensation von Abstandsschwankungen zwischen Finger und Herz.

Mittels der Software BeatScope® Easy (Finapres Medical Systems, Niederlande) war in Echtzeit ein Monitoring, eine Kontrolle und ein Speichern der Blutdruckdaten sowie nach der Messung eine Betrachtung der ermittelten Parameter an einem mit dem Finometer verbundenen PC möglich.

Die ermittelten IBI-Daten wurden dann über Microsoft-Excel bzw. eine txt_Datei in die Software ARTiiFACT Version 2 (Kaufmann et al., 2011) exportiert, einem Programm zur Detektion und Bearbeitung von Artefakten und zur HRV-Analyse. Da die korrekte

Berechnung der HRV aus den IBI-Datensätzen entscheidend davon abhängt, dass die Datensätze artefaktfrei sind (Berntson and Stowell, 1998) ist in Artiifact ein von Berntson und Kollegen (Berntson et al., 1990) vorgeschlagener Algorithmus implementiert, der sensitiv und reliabel Artefakte in den IBI-Datensätzen erkennt. Identifizierte Artefakte konnten mittels Interpolation (lineare Interpolation oder kubische Spline-Interpolation) korrigiert oder gelöscht werden. Anschließend wurde mit dem artefaktbereinigten IBI-Datensatz die HRV-Analyse (Quantifizierung der HRV) durchgeführt, wobei dies mittels Methoden des Zeit- und Frequenzbereichs erfolgte. Die für die Auswertung dieser Studie verwendeten SDNN, RMSSD und pNN50 sind Parameter aus dem Zeitbereich. Weil die Länge der Finometer- und somit IBI-Messungen probandenabhängig zwischen mindestens 19 und maximal 32 Minuten variierte, wurden standardisiert jeweils exakt 15 Minuten (beginnend 3 Minuten nach Start des Finometers) ausgewertet.

2.2.4 Psychometrische Tests

2.2.4.1 Befindlichkeitsskala (Bf-S und Bf-S')

Die Befindlichkeitsskala nach Zerssen (1976) mit ihren beiden Parallelförmungen Bf-S und Bf-S' ist ein Bestandteil der klinischen Selbstbeurteilungs-Skalen (KSb-S) aus dem Münchener Psychiatrischen Informations-System (PSYVHIS) und ermöglicht die Erfassung der momentanen Befindlichkeit.

Die Befindlichkeitsskala besteht aus 28 Paaren von Eigenschaftswörtern gegensätzlicher Bedeutung, von denen jeweils eines einen Zustand gesteigerten und das andere einen Zustand beeinträchtigten Wohlbefindens charakterisiert. Die Probanden entscheiden bei jedem Eigenschaftspaar, welche Eigenschaft ihrem momentanen Zustand am ehesten entspricht. Dabei wird das Adjektiv, das den negativen Pol eines Begriffspaares bildet bei Auswahl mit 2 Punkten und das Adjektiv, das den positiven Pol darstellt mit 0 Punkten gewertet. Die jeweils mögliche alternative Option „weder – noch“ wird als ein Punkt gewertet. Über diese Selbsteinschätzung kann jeder Proband einen Test-Score zwischen 0 („ausgesprochenes Wohlbefinden“) und 56 („hochgradiges Missempfinden“) erreichen. Durch die wiederholte Messung vor und während der Stimulation, mittels Parallelversionen (Bf-S und Bf-S') sollten kurzfristige Veränderungen des subjektiven Wohlbefindens erfasst werden. Dabei sind die Befindlichkeitsskalen insbesondere im Rahmen von Längsschnittstudien einsetzbar, da

sich auch kurzfristige subjektive Zustandsänderungen der inneren Gestimmtheit quantifizierend erfassen lassen (von Zerssen et al., 1970).

Anhand der Test-Scores der Probanden wurden aus geschlechtsspezifischen Normtabellen die Standard-T-Werte als Normwerte ermittelt und durch Vergleich der Werte vor und während elektrischer Stimulation mittels statistischer Verfahren auf bedeutsame Veränderungen innerhalb der Gruppen untersucht.

2.2.4.2 d2-Test/ Aufmerksamkeits-Belastungs-Test

Der d2-Test oder auch Aufmerksamkeits-Belastungs-Test (Brickenkamp, 2002) wurde eingesetzt, um die visuelle Aufmerksamkeits- und Konzentrationsleistung der Probanden zu bestimmen.

Dabei bearbeiteten die Probanden einen Testbogen mit 14 Testzeilen, die sich jeweils aus 47 Zeichen zusammensetzen. Im d2-Test gibt es 16 verschiedene Zeichen, die sich aus der Kombination der Buchstaben „d“ und „p“ mit einem, zwei, drei oder vier Strichen ergaben. Diese sind in den Testzeilen in unterschiedlicher Reihenfolge angeordnet. Den Probanden wird jedes „d“, das mit genau zwei Strichen versehen ist als relevanter Stimulus vorgestellt, den es gilt durchzustreichen. Alle übrigen Zeichen gelten für die Aufgabenstellung als irrelevante Stimuli, die nicht durchgestrichen werden dürfen. Die Zeilen des Testbogens sollen nacheinander mit größtmöglichem Tempo jeweils von links nach rechts bearbeitet werden. Immer nach 20 Sekunden gibt der Testleiter das Kommando zum sofortigen Wechsel in die nächste Zeile. Dabei markiert das letzte durchgestrichene Zeichen einer jeden Zeile, unabhängig davon ob richtig oder falsch, die jeweilige Anzahl der pro Zeile bearbeiteten Zeichen. Vor Bearbeitung des Testbogens wird das Verständnis der Aufgabenstellung durch Ausfüllen einer Übungszeile überprüft.

Die erbrachte Konzentrationsleistung der Probanden ergibt sich danach aus dem Tempo bzw. der Quantität, Sorgfalt und Leistung im zeitlichen Verlauf. Die drei wichtigsten Testleistungswerte des d2 sind:

- die Variable GZ-F, auch als Gesamtleistung bezeichnet
- der Fehlerprozentwert (F%) und
- der sogenannte Konzentrationsleistungswert (KL).

Für die Ermittlung des GZ-Wertes als quantitative Leistungsvariable zur Bestimmung des Bearbeitungstempos wird die Gesamtzahl aller in den 14 Testzeilen bearbeiteten relevanten und irrelevanten Stimuli zusammengezählt. Um den Differenzwert GZ-F zu bestimmen, wird vom GZ-Wert der Fehlerrohwert (F), der sich aus den Auslassungs- und Verwechslungsfehlern zusammensetzt, subtrahiert.

Der F%-Wert als qualitative Leistungsvariable zur Beurteilung der Leistungsgüte und Genauigkeit der Testbearbeitung errechnet sich aus dem Fehleranteil innerhalb des bearbeiteten Testteils, d.h. F/GZ .

Den KL-Wert erhält man, indem man von der Gesamtzahl der richtig erkannten Stimuli die Anzahl an Verwechslungsfehlern, d.h. versehentlich durchgestrichener irrelevanter Stimuli, abzieht.

Der KL-Wert gewichtet somit den qualitativen, der GZ-F-Wert den quantitativen Leistungsaspekt stärker.

Für die statistische Auswertung wurde den Rohwerten GZ-F und KL anhand altersspezifischer Normtabellen jeweils der entsprechende Standardwert (SW) als Normwert zugeordnet.

2.2.4.3 Zahlen-Verbindungs-Test (ZVT)

Der Zahlen-Verbindungs-Test (Oswald and Roth, 1987) als spezifischer Intelligenztest misst die kognitive Leistungs- und Verarbeitungsgeschwindigkeit.

Er besteht aus vier parallelisierten Zahlen-Matrizen (A, B, C, D). Auf jeder Matrize sind die Zahlen von „1“ bis „90“ in zufällig ausgewählter Weise angeordnet. Aufgabe der Probanden ist es, die Zahlen schnellstmöglich durch Striche mit einem Kugelschreiber in der Reihenfolge zu verbinden, in der man zählt. Dabei befindet sich die nächste zu bearbeitende Ziffer immer in unmittelbarer Nachbarschaft zur vorhergehenden Ziffer und ist durch einen geraden Strich erreichbar. Die Bearbeitungszeit der jeweiligen Matrize wird vom Testleiter mittels Stoppuhr gemessen. Durch Bearbeitung eines Übungsblattes wird das Aufgabenverständnis überprüft und die Technik des Zahlen-Verbindens kennen gelernt. In der vorliegenden Untersuchung bearbeiteten die Probanden vor der transkutanen elektrischen Stimulation die Matrizen „A“ und „B“ und währenddessen die Matrizen „C“ und „D“. Die parallelisierten Matrizen eignen sich dazu, sensitiv Änderungen

der kognitiven Leistungsgeschwindigkeit zu erfassen. Die Vergleichbarkeit der Parallelformen ist laut den Autoren des Tests gegeben.

Für die statistische Auswertung wurden dann zunächst die Rohwerte ermittelt, indem der Mittelwert der Bearbeitungszeit von Matrize „A“ und „B“ gebildet wurde. Analog wurde bei Matrize „C“ und „D“ vorgegangen. Den so gewonnenen Rohwerten wurden dann mittels altersspezifischer Normtabellen die entsprechenden T-Werte als Normwerte zugeordnet.

2.2.4.4 Regensburger Wortflüssigkeits-Test (RWT)

Der RWT (Aschenbrenner et al., 2001) erfasst die verbale Wortflüssigkeitsleistung und erlaubt so eine Beurteilung des divergenten Denkens. Aus den 14 einzeln normierten Untertests wurden 4 Untertests mit Kategorienwechsel ausgewählt, wodurch zusätzlich die reaktive kognitive Flexibilität (shifting) und weitere Exekutivfunktionen mit einfließen.

Die für die Studie ausgewählten Untertests sind aufgrund des ähnlich großen Suchraums bzw. der ähnlich großen Vertrautheit und Größe der Kategorien vergleichbar und somit zur Beurteilung einer Änderung der Wortflüssigkeitsleistung im zeitlichen Verlauf geeignet (Aschenbrenner et al., 2001).

Vor der transkutanen elektrischen Stimulation wurden die Untertests „Wechsel G-Wörter/ R-Wörter“ (formallexikalischer Kategorienwechsel) und „Sportarten – Früchte“ (semantischer Kategorienwechsel) durchgeführt, während der Stimulation die Untertests „Wechsel H-Wörter/ T-Wörter“ und „Kleidungsstücke – Blumen“.

Aufgabe der Probanden war es, innerhalb von 2 Minuten unter Einhaltung vorgegebener Regeln möglichst viele verschiedene Wörter zu nennen. Bei den Untertests zur Beurteilung der formallexikalischen Wortflüssigkeitsleistung müssen alternierend Wörter mit verschiedenen Anfangsbuchstaben genannt werden. Als korrekt produzierte Wörter gelten hierbei nur Wörter, die in einer deutschen Zeitung oder einem deutschen Buch vorkommen könnten. Mehrfachnennungen und Wörter mit dem gleichen Wortstamm wie zuvor genannte Wörter sowie Eigennamen sind ungültige Wortnennungen. Dies wurde den Probanden anhand von Beispielen erläutert. Zur Beurteilung der semantischen Wortflüssigkeitsleistung müssen abwechselnd Mitglieder aus semantisch weit entfernten Kategorien (z.B. Sportarten und Früchte) aufgezählt werden. Auch hier dürfen keine Wörter mehrfach genannt werden.

Die Qualität der verbalen Wortflüssigkeitsleistung wird jeweils anhand der Anzahl der innerhalb der 2 Minuten korrekt produzierten Wörter beurteilt. Hierfür werden von allen genannten Lösungen die Fehler abgezogen.

Als Fehler gewertet werden Repetitionen und Regelbrüche. Zu den Regelbrüchen gehören:

- Einfache Regelbrüche: Eigennamen, Neologismen und Wörter, die nicht mit der Aufgabe in Zusammenhang stehen
- Kategorienfehler, d.h. ein Wechsel in eine falsche Kategorie
- Kategorienperseveration, d.h. Wiederholen desselben Anfangsbuchstabens bzw. Verbleiben in derselben Kategorie.

2.3 Statistische Auswertung

Für die Analyse der Daten wurde die Statistiksoftware *R* in der Version 4.0.0 (R Core Team 2020) mit den Paketen „tidyverse“ 1.3.0 (Wickham, 2017), „car“ 3.0 (Fox and Weisberg, 2018), „sjstats“ 0.18.0 (Lüdecke, 2017), „WRS2“ 1.1 (Mair and Wilcox 2020) und „rstatix“ (0.6.0) (Kassambara 2020) verwendet.

Zunächst wurden Normalverteilung und Varianzhomogenität mittels Shapiro-Wilk bzw. Levene-Test überprüft. Im Falle verletzter Voraussetzungen wurde auf robuste Varianten der Tests ausgewichen.

Als nächstes wurden ANOVAs bzw. deren robuste Variante (Mair and Wilcox 2020) durchgeführt mit den Haupteffekten *Behandlungsgruppe* und *Zeitpunkt* sowie deren *Interaktion*.

Ein bedeutsamer Unterschied wird auf einem Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$ angenommen. Eine Tendenz wurde beschrieben, wenn sich ein $p \leq 0,1$ errechnete.

Im Falle eines p -Wertes $\leq 0,1$ im Haupteffekt „*Behandlungsgruppe*“ oder „*Interaktion Behandlungsgruppe/Zeitpunkt*“ wurden post-hoc t-Tests für verbundene Stichproben bzw. Wilcoxon Signed-Rank Tests durchgeführt. Dazu wurden einerseits die Veränderungen innerhalb jeder Gruppe vor und während der Stimulation auf Signifikanz überprüft und andererseits die Gruppen jeweils paarweise auf signifikante Unterschiede getestet. Die p -Werte wurden mittels Bonferroni-Korrektur für multiples Testen ($n=3$) korrigiert. Dazu wurde unter Beibehaltung des Signifikanzniveaus jeder p -Wert mit drei multipliziert. Dieses Vorgehen ist äquivalent zur Anpassung des Signifikanzniveaus auf ein Drittel unter Beibehaltung der p -Werte (Jafari and Ansari-Pour 2019).

3. Ergebnisse

3.1. Befindlichkeitsskala (Bf-S und Bf-S')

Sowohl die Shapiro-Wilk-Tests (realHigh: $p=0,66$; realLow: $p=0,21$; shamLow: $p=0,69$) als auch der Levene-Test ($p=0,08$) waren nicht signifikant, somit wurde bei anzunehmender Normalverteilung und Varianzhomogenität eine ANOVA durchgeführt.

In der ANOVA zeigte sich der Haupteffekt *Zeitpunkt* signifikant ($F = 8,83$; $p = 0,005$), der Haupteffekt *Behandlungsgruppe* ($F = 1,07$; $p = 0,351$) sowie die *Interaktion Behandlungsgruppe/Zeitpunkt* ($F = 0,87$; $p = 0,428$) nicht signifikant.

Die T-Werte nahmen innerhalb aller drei Gruppen im Vergleich vor und während der transkutanen elektrischen Stimulation ab: realHigh: $-3,0$ (SD $\pm 7,9$); realLow: $-1,1$ (SD $\pm 6,5$); shamLow: $-4,0$ (SD $\pm 4,1$), was einer Verbesserung des Wohlbefindens der Probanden während der Stimulation entspricht (Abbildung 5, Tabelle 4).

Zusammenfassend konnte kein Einfluss der Stimulationsart auf die in allen Gruppen beobachtete Verbesserung des Wohlbefindens gezeigt werden.

Tabelle 4: Mittelwerte und Standardabweichungen der T-Werte des Bf-S und Bf-S' und der Mittelwert der Differenzen innerhalb der Gruppen vor und während der transkutanen elektrischen Stimulation.

Gruppe	Vor	Während	Δ der T-Werte:
	Stimulation	Stimulation	
	MW (\pm SD)	MW (\pm SD)	MW (\pm SD)
realHigh	48,4 ($\pm 8,3$)	45,4 ($\pm 5,1$)	-3,0 ($\pm 7,9$)
realLow	44,3 ($\pm 6,8$)	43,2 ($\pm 9,1$)	-1,1 ($\pm 6,5$)
shamLow	46,0 ($\pm 7,3$)	42,0 ($\pm 7,4$)	-4,0 ($\pm 4,1$)

Anmerkung: MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, Δ =Differenz vor und während der Stimulation

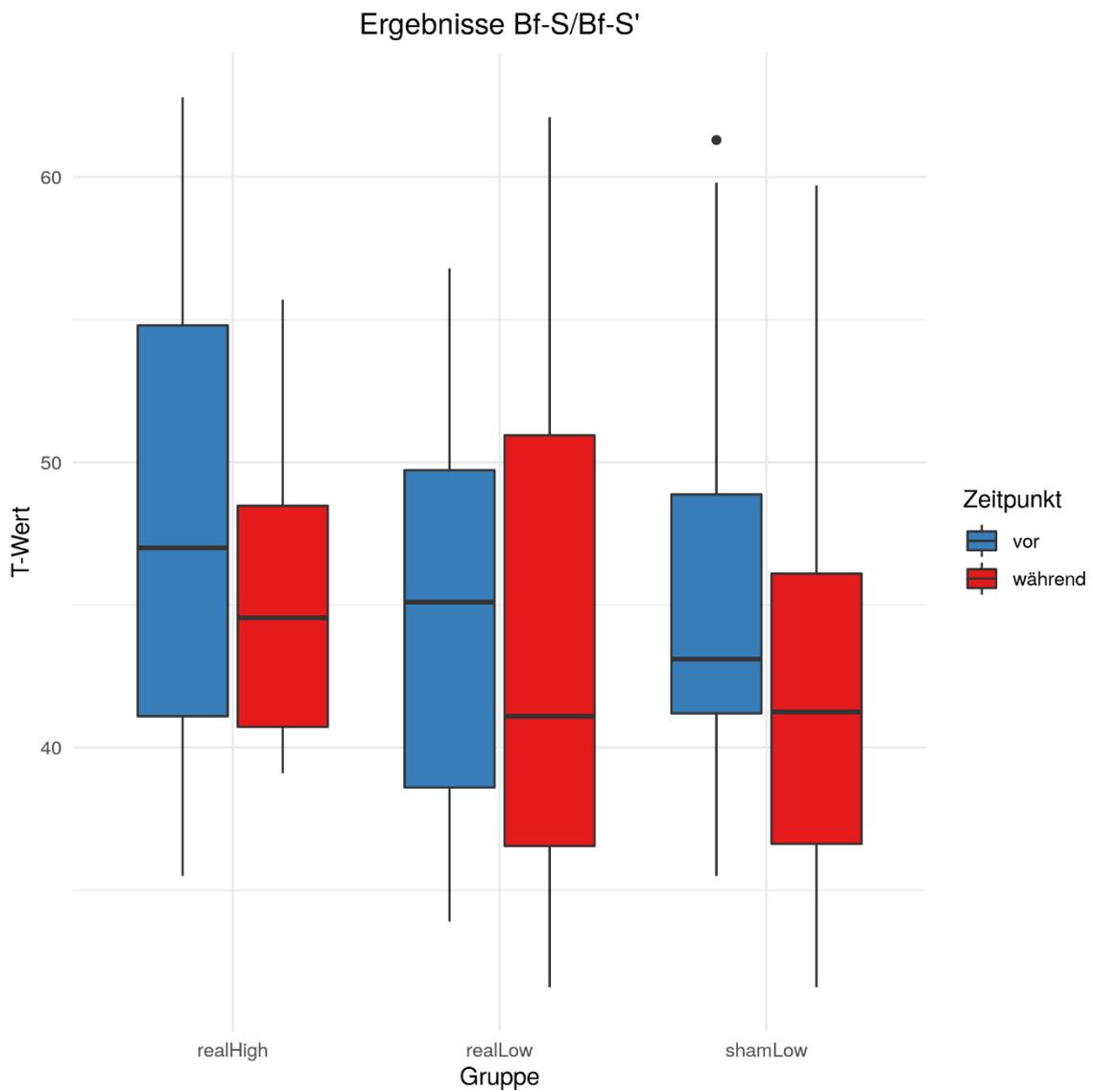


Abbildung 5: T-Werte des Bf-S und Bf-S' innerhalb der Gruppen vor und während der transkutanen elektrischen Stimulation. Der Median ist als horizontaler schwarzer Strich dargestellt, die Boxen entsprechen den Quartilen und Ausreißer sind als schwarze Punkte gekennzeichnet.

3.2 d2-Test

3.2.1 Fehlerprozentwerte (F%)

Der Shapiro-Wilk-Test ergab für die realHigh-Gruppe eine signifikante Abweichung von der Normalverteilung (realHigh: $p=0,01$; realLow: $p=0,91$; shamLow: $p=0,58$), daher wurde die robuste Variante der ANOVA sowie als post-hoc Tests Wilcoxon Signed-Rank Tests durchgeführt.

In der robusten Variante der ANOVA zeigte sich der Haupteffekt *Zeitpunkt* signifikant ($F = 6,54$; $p = 0,027$), der Haupteffekt *Behandlungsgruppe* ($F = 0,26$; $p > 0,1$) nicht signifikant und die *Interaktion Behandlungsgruppe/Zeitpunkt* ($F = 2,76$; $p = 0,095$) einen Trend.

Eine signifikante Verbesserung der Leistungsgüte bzw. eine signifikant größere Genauigkeit der Testbearbeitung ergab sich in der realLow-Gruppe bei einer Verringerung des Fehleranteils um 1,4% Punkte (SD $\pm 1,3$) von 4,2% (SD $\pm 2,7$) auf 2,8% (SD $\pm 2,8$) während der transkutanen elektrischen Stimulation ($p = 0,001$ (Bonferroni-korrigiert), $r = -0,62$). In der realHigh-Gruppe zeigt sich eine Verringerung des Fehleranteils um 1,9% (SD $\pm 3,0$), allerdings kann bei diesem Gruppenunterschied nur von einem Trend ($0,05 < p < 0,1$) gesprochen werden ($p=0,054$ (Bonferroni korrigiert), $r=0,432$). In der shamLow-Gruppe ergab sich kein signifikanter Unterschied. Diese Ergebnisse sind in Abbildung 6 und Tabelle 5 nochmals dargestellt.

Die paarweisen post-hoc Wilcoxon Signed-Rank Tests ergaben folgende Ergebnisse: realLow/realHigh: $p=1,0$; shamLow/realHigh: $p=0,86$; shamLow/realLow: $p=0,13$.

Zusammenfassend konnte die signifikante Verbesserung der Leistungsgüte in der realLow-Gruppe und die tendenzielle Verbesserung in der realHigh-Gruppe nicht auf einen signifikanten Einfluss der Stimulationsart zurückgeführt werden.

Tabelle 5: Mittelwerte und Standardabweichungen der F%-Werte der d2-Tests und der Mittelwert der Differenzen innerhalb der Gruppen während und vor der transkutanen elektrischen Stimulation einschließlich der daraus anhand des Wilcoxon Signed-Rank Tests für verbundene Stichproben errechneten Bonferroni-korrigierten p-Werte.

Gruppe	Vor	Während	Δ F%	p
	Stimulation			
	MW (\pm SD)	MW (\pm SD)	MW (\pm SD)	
realHigh	3,6 (\pm 3,8)	1,7 (\pm 1,4)	-1,9 (\pm 3,0)	0,054
realLow	4,2 (\pm 2,7)	2,8 (\pm 2,8)	-1,4 (\pm 1,3)	0,001
shamLow	3,6 (\pm 3,6)	3,1 (\pm 3,3)	-0,5 (\pm 1,3)	0,407

Anmerkung: MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, Δ =Differenz vor und während der Stimulation

Ergebnisse d2-Tests

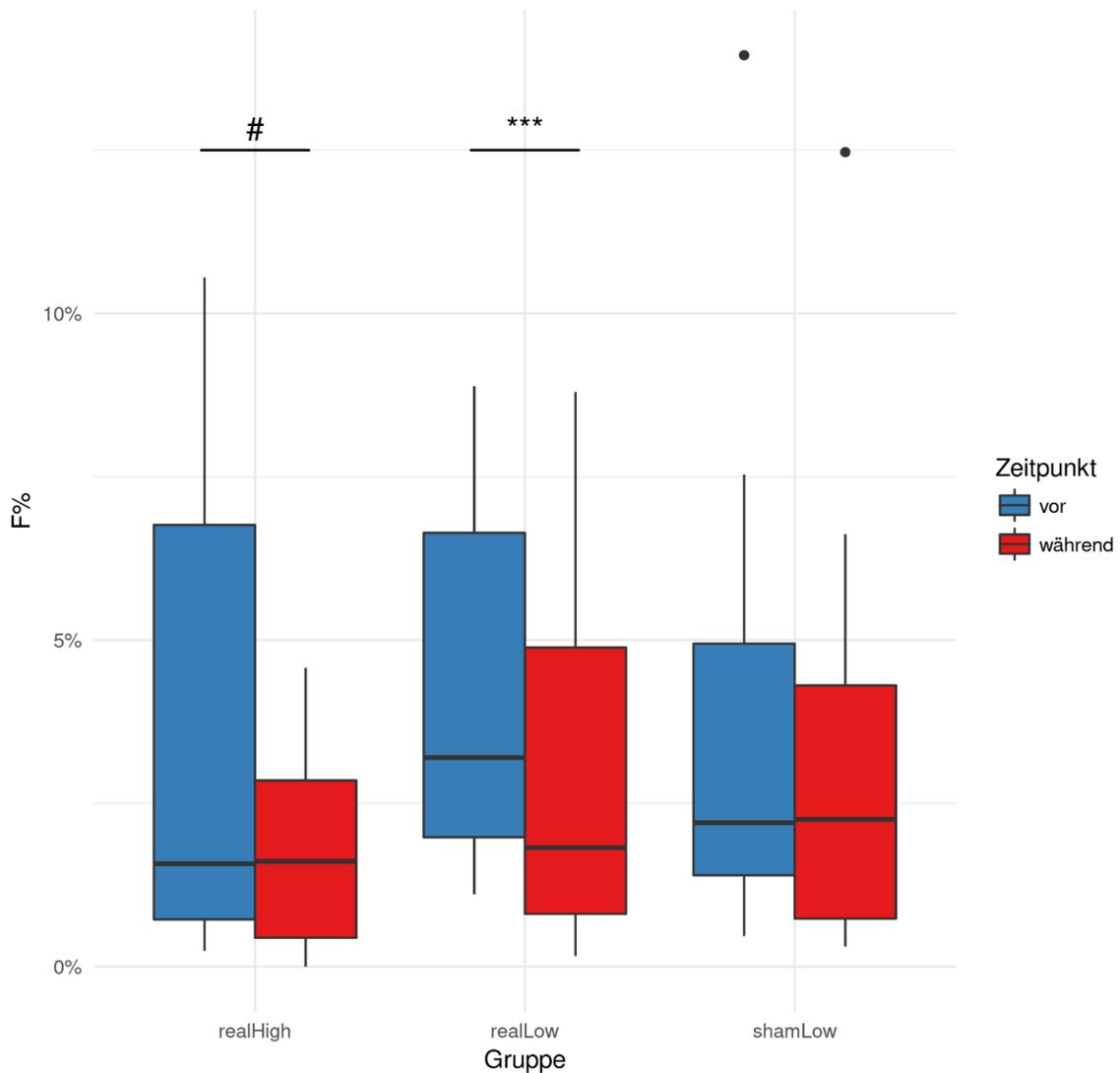


Abbildung 6: F%-Werte der d2-Tests und Vergleich dieser innerhalb der Gruppen vor und während der transkutanen elektrischen Stimulation. Der Median ist als horizontaler schwarzer Strich dargestellt, die Boxen entsprechen den Quartilen und Ausreißer sind als schwarze Punkte gekennzeichnet. Signifikante Unterschiede sind entsprechend gekennzeichnet: *** $p < .001$. Unterschiede die einem statistischen Trend ($p < .1$) entsprechen sind wie folgt gekennzeichnet: #.

3.2.2 Standardwerte der Gesamtleistungen (GZ – F) und der Konzentrationsleistungswerte (KL)

Für die Gesamtleistung (GZ-F) und die Konzentrationsleistung (KL) konnten sowohl Normalverteilung als auch Varianzhomogenität angenommen werden (GZ-F: Shapiro-Wilk-Tests: realHigh: $p=0,83$; realLow: $p=0,25$; shamLow: $p=0,35$; Levene-Test: $p=0,96$ / KL: Shapiro-Wilk-Tests: realHigh: $p=0,19$; realLow: $p=0,12$; shamLow: $p=0,52$; Levene-Test: $p=0,41$). Somit wurde jeweils eine ANOVA durchgeführt.

In der ANOVA zeigte sich für die Gesamtleistung (GZ-F) und die Konzentrationsleistung (KL) jeweils der Haupteffekt *Zeitpunkt* signifikant (GZ-F: $F = 167,39$; $p < 0,001$ / KL: $F = 175,37$; $p < 0,001$), der Haupteffekt *Behandlungsgruppe* (GZ-F: $F = 0,45$; $p = 0,642$ / KL: $F = 0,40$; $p = 0,673$) sowie die *Interaktion Behandlungsgruppe/Zeitpunkt* (GZ-F: $F = 0,57$; $p = 0,569$ / KL: $F = 0,01$; $p = 0,989$) nicht signifikant.

Die mittlere Gesamtleistung nahm innerhalb aller drei Gruppen im Vergleich vor und während der transkutanen elektrischen Stimulation zu: realHigh: 7,8 (SD $\pm 4,7$); realLow: 9,3 (SD $\pm 4,3$); shamLow: 7,9 (SD $\pm 4,3$). Ebenso nahmen die Konzentrationsleistungswerte (KL) innerhalb aller drei Gruppen im Vergleich vor und während der transkutanen elektrischen Stimulation zu: realHigh: 8,1 (SD $\pm 5,4$); realLow: 8,1 (SD $\pm 2,9$); shamLow: 7,9 (SD $\pm 3,9$). Die graphische und tabellarische Darstellung dieser Ergebnisse zeigen Abbildung 7 bzw. Tabelle 6 und 7.

Zusammenfassend konnte kein Einfluss der Stimulationsart auf die in allen Gruppen beobachtete Verbesserung der Gesamt- und Konzentrationsleistung gezeigt werden.

Tabelle 6: Mittelwerte und Standardabweichungen der Standardwerte der Gesamtleistungen (GZ – F) der d2-Tests und der Differenzen innerhalb der Gruppen während und vor der transkutanen elektrischen Stimulation.

Gruppe	Vor	Während	Δ GZ-F Standardwerte
	Stimulation		
	MW (\pm SD)	MW (\pm SD)	MW (\pm SD)
realHigh	97,7 (\pm 10,8)	105,5 (\pm 10,4)	7,8 (\pm 4,7)
realLow	96,6 (\pm 10,7)	105,9 (\pm 9,8)	9,3 (\pm 4,3)
shamLow	100,3 (\pm 8,5)	108,3 (\pm 9,0)	7,9 (\pm 4,3)

Anmerkung: MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, Δ =Differenz vor und während der Stimulation

Tabelle 7: Mittelwerte und Standardabweichungen der Standardwerte der Konzentrationsleistungswerte (KL) der d2-Tests und der Differenzen innerhalb der Gruppen während und vor der transkutanen elektrischen Stimulation.

Gruppe	Vor	Während	Δ KL Standardwerte
	Stimulation		
	MW (\pm SD)	MW (\pm SD)	MW (\pm SD)
realHigh	99,5 (\pm 9,7)	107,6 (\pm 9,4)	8,1 (\pm 5,4)
realLow	98,9 (\pm 9,7)	106,9 (\pm 9,7)	8,1 (\pm 2,9)
shamLow	101,8 (\pm 8,6)	109,7 (\pm 9,4)	7,9 (\pm 3,9)

Anmerkung: MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, Δ =Differenz vor und während der Stimulation

Ergebnisse d2-Tests

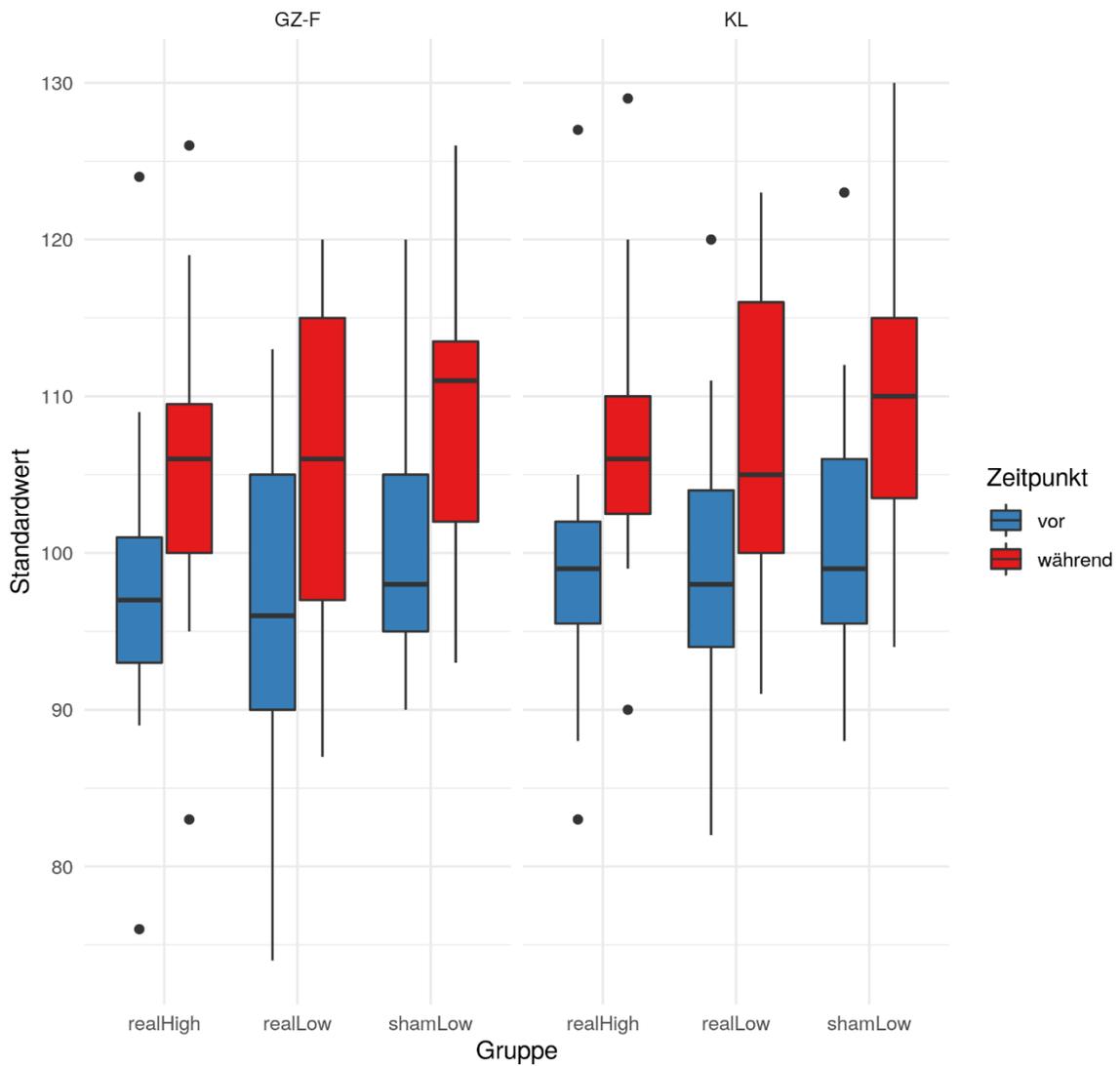


Abbildung 7: Standardwerte der Gesamtleistungen (GZ – F) und der Konzentrationsleistungswerte (KL) der d2-Tests und Vergleich dieser innerhalb der Gruppen vor und während der transkutanen elektrischen Stimulation. Der Median ist als horizontaler schwarzer Strich dargestellt, die Boxen entsprechen den Quartilen und Ausreißer sind als schwarze Punkte gekennzeichnet.

3.3 Zahlen-Verbindungs-Test (ZVT)

Sowohl die Shapiro-Wilk-Tests (realHigh: $p=0,16$; realLow: $p=0,35$; shamLow: $p=0,49$) als auch der Levene-Test ($p=0,83$) waren nicht signifikant. Somit wurde bei anzunehmender Normalverteilung und Varianzhomogenität eine ANOVA durchgeführt.

In der ANOVA zeigte sich der Haupteffekt *Zeitpunkt* signifikant ($F = 50,48$; $p < 0,001$), der Haupteffekt *Behandlungsgruppe* ($F = 1,15$; $p = 0,326$) sowie die *Interaktion Behandlungsgruppe/Zeitpunkt* ($F = 0,58$; $p = 0,566$) nicht signifikant.

Die T-Werte nahmen innerhalb aller drei Gruppen im Vergleich vor und während der transkutanen elektrischen Stimulation zu: realHigh: 5,1 (SD $\pm 5,5$); realLow: 5,8 (SD $\pm 4,3$); shamLow: 3,9 (SD $\pm 4,2$), was einer Verbesserung der kognitiven Leistungs- und Verarbeitungsgeschwindigkeit während der Stimulation entspricht. Die Ergebnisse werden in Abbildung 8 bzw. Tabelle 8 veranschaulicht.

Zusammenfassend konnte kein Einfluss der Stimulationsart auf die in allen Gruppen beobachtete Verbesserung der kognitiven Leistungs- und Verarbeitungsgeschwindigkeit gezeigt werden.

Tabelle 8: Mittelwerte und Standardabweichungen der T-Werte des ZVT und der Mittelwert der Differenzen innerhalb der Gruppen während und vor der transkutanen elektrischen Stimulation.

	Vor	Während	
	Stimulation		Δ der T-Werte:
Gruppe	MW (\pm SD)	MW (\pm SD)	MW (\pm SD)
realHigh	55,8 ($\pm 8,7$)	60,9 ($\pm 6,0$)	5,1 ($\pm 5,5$)
realLow	54,9 ($\pm 9,1$)	60,7 ($\pm 8,2$)	5,8 ($\pm 4,3$)
shamLow	59,8 ($\pm 7,3$)	63,7 ($\pm 9,4$)	3,9 ($\pm 4,2$)

Anmerkung: MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, Δ =Differenz vor und während der Stimulation

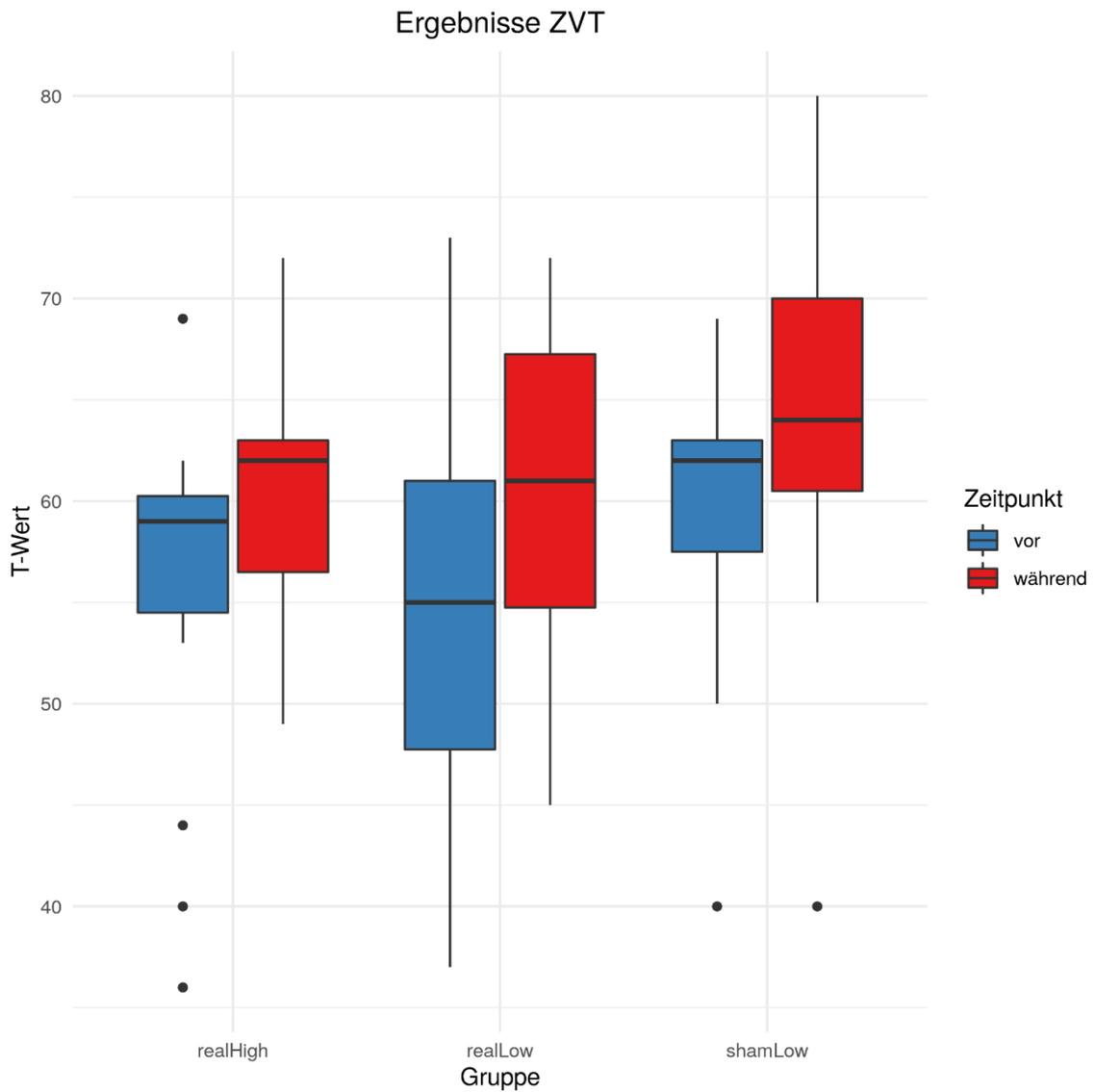


Abbildung 8: T-Werte des ZVT und Vergleich dieser innerhalb der Gruppen vor und während der transkutanen elektrischen Stimulation. Der Median ist als horizontaler schwarzer Strich dargestellt, die Boxen entsprechen den Quartilen und Ausreißer sind als schwarze Punkte gekennzeichnet.

3.4 Regensburger Wortflüssigkeits-Test (RWT)

3.4.1 formallexikalischer Kategorienwechsel

Sowohl die Shapiro-Wilk-Tests (realHigh: $p=0,92$; realLow: $p=0,43$; shamLow: $p=0,25$) als auch der Levene-Test ($p=0,47$) waren nicht signifikant. Somit wurde bei anzunehmender Normalverteilung und Varianzhomogenität eine ANOVA durchgeführt.

In der ANOVA zeigte sich der Haupteffekt *Zeitpunkt* signifikant ($F = 12,47$; $p = 0,001$), der Haupteffekt *Behandlungsgruppe* ($F = 0,24$; $p = 0,789$) sowie die *Interaktion Behandlungsgruppe/Zeitpunkt* ($F = 1,48$; $p = 0,237$) nicht signifikant.

Die Test-Scores nahmen innerhalb aller drei Gruppen im Vergleich vor und während der transkutanen elektrischen Stimulation zu: realHigh: 2,6 (SD $\pm 4,4$); realLow: 3,7 (SD $\pm 4,5$); shamLow: 0,9 (SD $\pm 5,3$), was einer Verbesserung des divergenten Denkens/Problemlösens während der Stimulation entspricht. Die Ergebnisse werden in Abbildung 9 bzw. Tabelle 9 veranschaulicht.

Zusammenfassend konnte kein Einfluss der Stimulationsart auf die in allen Gruppen beobachtete Verbesserung des divergenten Denkens/Problemlösens gezeigt werden.

Tabelle 9: Mittelwerte und Standardabweichungen der Test-Scores des RWT mit formallexikalischem Kategorienwechsel und der Mittelwert der Differenzen innerhalb der Gruppen während und vor der transkutanen elektrischen Stimulation.

Gruppe	Vor	Während	Δ Test-Scores
	Stimulation		
	MW (\pm SD)	MW (\pm SD)	MW (\pm SD)
realHigh	22,1 ($\pm 5,1$)	24,7 ($\pm 5,1$)	2,6 ($\pm 4,4$)
realLow	21,7 ($\pm 6,3$)	25,4 ($\pm 5,9$)	3,7 ($\pm 4,5$)
shamLow	24,1 ($\pm 5,8$)	25,0 ($\pm 5,8$)	0,9 ($\pm 5,3$)

Anmerkung: MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, Δ =Differenz vor und während der Stimulation

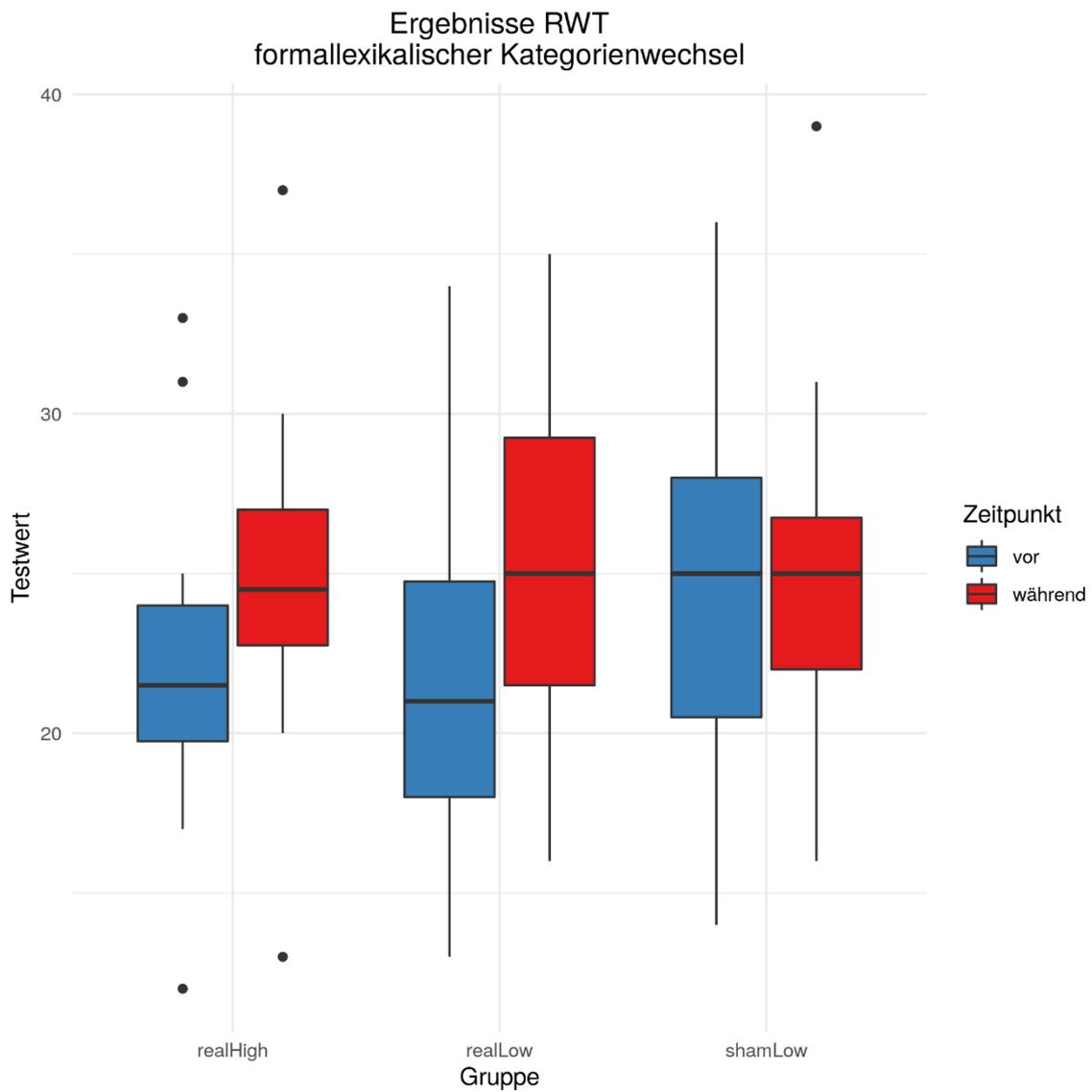


Abbildung 9: Test-Scores des RWT mit formallexikalischem Kategorienwechsel und Vergleich dieser innerhalb der Gruppen vor und während der transkutanen elektrischen Stimulation. Der Median ist als horizontaler schwarzer Strich dargestellt, die Boxen entsprechen den Quartilen und Ausreißer sind als schwarze Punkte gekennzeichnet.

3.4.2 semantischer Kategorienwechsel

Der Shapiro-Wilk-Test ergab für die realLow-Gruppe eine signifikante Abweichung von der Normalverteilung (realHigh: $p=0,36$; realLow: $p<0,01$; shamLow: $p=0,31$), daher wurde die robuste Variante der ANOVA durchgeführt.

In der robusten Variante der ANOVA zeigte sich der Haupteffekt *Zeitpunkt* signifikant ($F = 10,12$; $p = 0,004$), der Haupteffekt *Behandlungsgruppe* ($F = 0,46$; $p = 0,639$) sowie die *Interaktion Behandlungsgruppe/Zeitpunkt* ($F = 1,55$; $p = 0,238$) nicht signifikant.

Die Testwerte nahmen innerhalb aller drei Gruppen im Vergleich vor und während der transkutanen elektrischen Stimulation ab: realHigh: $-1,6$ (SD $\pm 4,1$); realLow: $-4,2$ (SD $\pm 4,8$); shamLow: $-1,9$ (SD $\pm 4,4$), was einer Verschlechterung des divergenten Denkens/Problemlösens entspricht. Die Ergebnisse sind in Abbildung 10 bzw. Tabelle 10 dargestellt.

Zusammenfassend konnte kein Einfluss der Stimulationsart auf die in allen Gruppen beobachtete Verschlechterung des divergenten Denkens/Problemlösens gezeigt werden.

Tabelle 10: Mittelwerte und Standardabweichungen der Test-Scores des RWT mit semantischem Kategorienwechsel und der Mittelwert der Differenzen innerhalb der Gruppen während und vor der transkutanen elektrischen Stimulation.

Gruppe	Vor	Während	Δ Test-Scores
	Stimulation		
	MW (\pm SD)	MW (\pm SD)	MW (\pm SD)
realHigh	24,4 ($\pm 4,3$)	22,8 ($\pm 4,3$)	-1,6 ($\pm 4,1$)
realLow	25,1 ($\pm 4,2$)	20,8 ($\pm 5,4$)	-4,2 ($\pm 4,8$)
shamLow	25,1 ($\pm 2,5$)	23,2 ($\pm 4,2$)	-1,9 ($\pm 4,4$)

Anmerkung: MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, Δ =Differenz vor und während der Stimulation

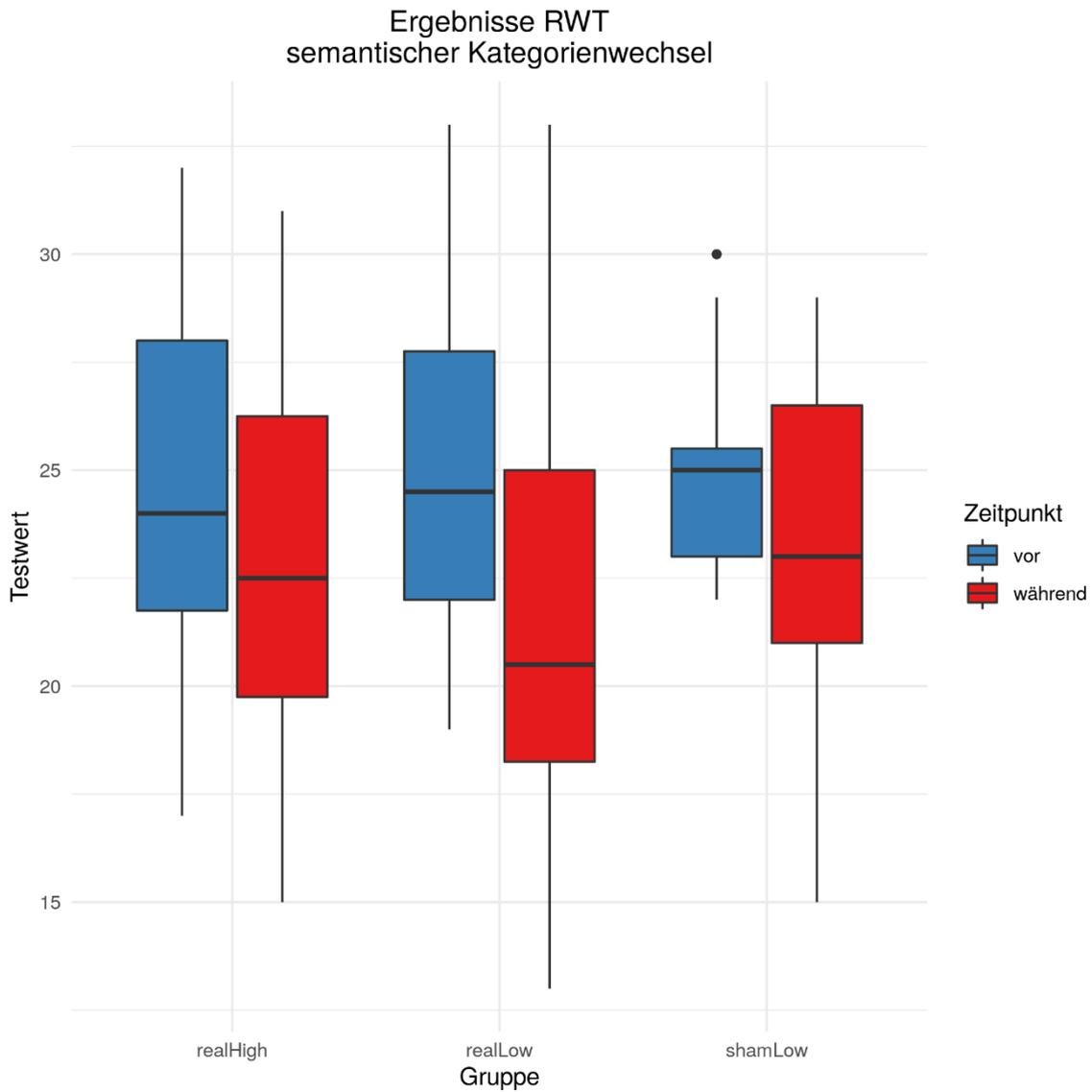


Abbildung 10: Test-Scores des RWT mit semantischem Kategorienwechsel und Vergleich dieser innerhalb der Gruppen vor und während der transkutanen elektrischen Stimulation. Der Median ist als horizontaler schwarzer Strich dargestellt, die Boxen entsprechen den Quartilen und Ausreißer sind als schwarze Punkte gekennzeichnet.

3.5 Herzratenvariabilität

3.5.1 SDNN

Sowohl die Shapiro-Wilk-Tests (realHigh: $p=1,00$; realLow: $p=0,05$; shamLow: $p=0,61$) als auch der Levene-Test ($p=0,72$) waren nicht signifikant. Somit wurden bei anzunehmender Normalverteilung und Varianzhomogenität zunächst eine ANOVA und anschließend post-hoc t-Tests durchgeführt.

In der ANOVA zeigte sich der Haupteffekt *Zeitpunkt* ($F = 0,63$; $p = 0,432$) und der Haupteffekt *Behandlungsgruppe* ($F = 0,52$; $p = 0,596$) nicht signifikant, die *Interaktion Behandlungsgruppe/Zeitpunkt* ($F = 2,70$; $p = 0,078$) zeigte einen Trend.

Die SDNN (in ms) nahmen in der realHigh- und shamLow-Gruppe im Vergleich vor und während der transkutanen elektrischen Stimulation zu: realHigh: 2,6 (SD $\pm 10,2$); shamLow: 5,0 (SD $\pm 9,1$), was einer Steigerung der Gesamtherzratenvariabilität während der Stimulation entspricht. In der realLow-Gruppe nahmen die SDNN im Vergleich vor und während der transkutanen elektrischen Stimulation hingegen ab: -3,7 (SD $\pm 13,2$). Signifikant zeigte sich hierbei jedoch die Veränderung der Gesamtherzratenvariabilität in keiner der Gruppen. Die Ergebnisse sind in Abbildung 11 bzw. Tabelle 11 dargestellt.

Die paarweisen post-hoc t-Tests ergaben folgende Ergebnisse: realLow/realHigh: $p = 0,369$; shamLow/realHigh: $p = 1$; shamLow/realLow: $p = 0,092$.

Zusammenfassend zeigte sich bei der in allen Gruppen beobachteten Veränderung der Gesamtherzratenvariabilität ein tendenzieller Einfluss der Stimulationsart. Dabei zeigte keiner der paarweisen Gruppenvergleiche Signifikanz. Lediglich der Vergleich zwischen realLow- und shamLow-Gruppe konnte als Trend beschrieben werden.

Tabelle 11: Mittelwerte und Standardabweichungen der SDNN (in ms) und die Mittelwerte der Differenzen innerhalb der Gruppen während und vor der transkutanen elektrischen Stimulation einschließlich der daraus anhand des t-Tests für verbundene Stichproben errechneten Bonferroni-korrigierten p-Werte.

Gruppe	Vor	Während	Δ SDNN (in ms)	p
	Stimulation			
	MW (\pm SD)	MW (\pm SD)	MW (\pm SD)	
realHigh	65,6 (\pm 19,4)	68,2 (\pm 17,2)	2,6 (\pm 10,2)	1,088
realLow	69,8 (\pm 24,2)	66,1 (\pm 17,3)	-3,7 (\pm 13,2)	0,759
shamLow	58,7 (\pm 21,4)	63,7 (\pm 22,5)	5,0 (\pm 9,1)	0,153

Anmerkung: MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, Δ =Differenz vor und während der Stimulation

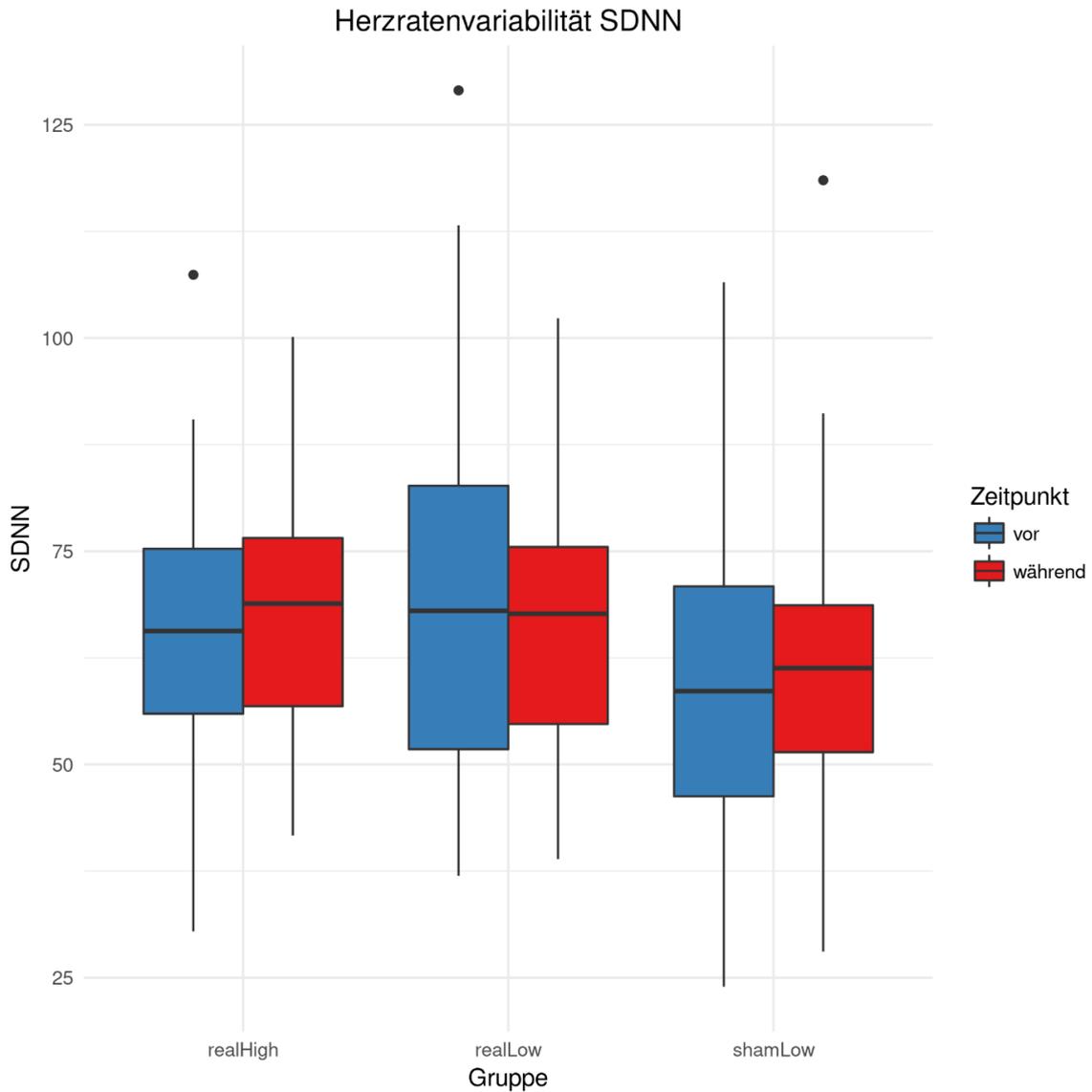


Abbildung 11: SDNN als Indikator der Gesamtherzratenvariabilität und Vergleich innerhalb der Gruppen vor und während der transkutanen elektrischen Stimulation. Der Median ist als horizontaler schwarzer Strich dargestellt, die Boxen entsprechen den Quartilen und Ausreißer sind als schwarze Punkte gekennzeichnet.

3.5.2 RMSSD

Der Shapiro-Wilk-Test ergab für die shamLow-Gruppe eine signifikante Abweichung von der Normalverteilung (realHigh: $p=0,83$; realLow: $p=0,39$; shamLow: $p=0,02$), daher wurde die robuste Variante der ANOVA sowie als post-hoc Tests Wilcoxon Signed-Rank Tests durchgeführt.

In der robusten Variante der ANOVA zeigte sich der Haupteffekt *Zeitpunkt* signifikant ($F = 13,87$; $p = 0,001$), der Haupteffekt *Behandlungsgruppe* ($F = 0,40$; $p = 0,673$) nicht signifikant und die *Interaktion Behandlungsgruppe/Zeitpunkt* ($F = 2,72$; $p = 0,092$) einen Trend.

Die RMSSD (in ms) nahmen in allen Gruppen im Vergleich vor und während der transkutanen elektrischen Stimulation zu: realHigh: 3,4 (SD $\pm 5,8$); realLow: 1,3 (SD $\pm 3,8$); shamLow: 3,2 (SD $\pm 6,1$), was einer Steigerung der Kurzzeitvariabilität der Herzrate während der Stimulation entspricht. Als signifikant zeigte sich hierbei die Veränderung der Kurzzeitvariabilität der Herzrate in keiner der Gruppen einzeln betrachtet. Die Ergebnisse sind in Abbildung 12 bzw. Tabelle 12 dargestellt.

Die paarweisen post-hoc Wilcoxon Signed-Rank Tests ergaben folgende Ergebnisse: realLow/realHigh: $p = 0,5$; shamLow/realHigh: $p = 1,00$; shamLow/realLow: $p = 0,28$.

Zusammenfassend zeigte sich bei der in allen Gruppen beobachteten Steigerung der Kurzzeitvariabilität der Herzraten, welche bei Einzelbetrachtung in keiner der Gruppen signifikant war, ein tendenzieller Einfluss der Stimulationsart. Jedoch zeigte keiner der paarweisen Gruppenvergleiche Signifikanz.

Tabelle 12: Mittelwerte und Standardabweichungen der RMSSD (in ms) und der Mittelwert der Differenzen innerhalb der Gruppen während und vor der transkutanen elektrischen Stimulation einschließlich der daraus anhand des Wilcoxon Signed-Rank Tests errechneten Bonferroni-korrigierten p-Werte.

Gruppe	Vor	Während	Δ RMSSD (in ms)	p
	Stimulation			
	MW (\pm SD)	MW (\pm SD)	MW (\pm SD)	
realHigh	30,9 (\pm 11,0)	34,3 (\pm 11,1)	3,4 (\pm 5,8)	0,203
realLow	34,9 (\pm 10,6)	36,2 (\pm 11,4)	1,3 (\pm 3,8)	0,462
shamLow	34,6 (\pm 22,0)	37,8 (\pm 20,8)	3,2 (\pm 6,1)	0,106

Anmerkung: MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, Δ =Differenz vor und während der Stimulation

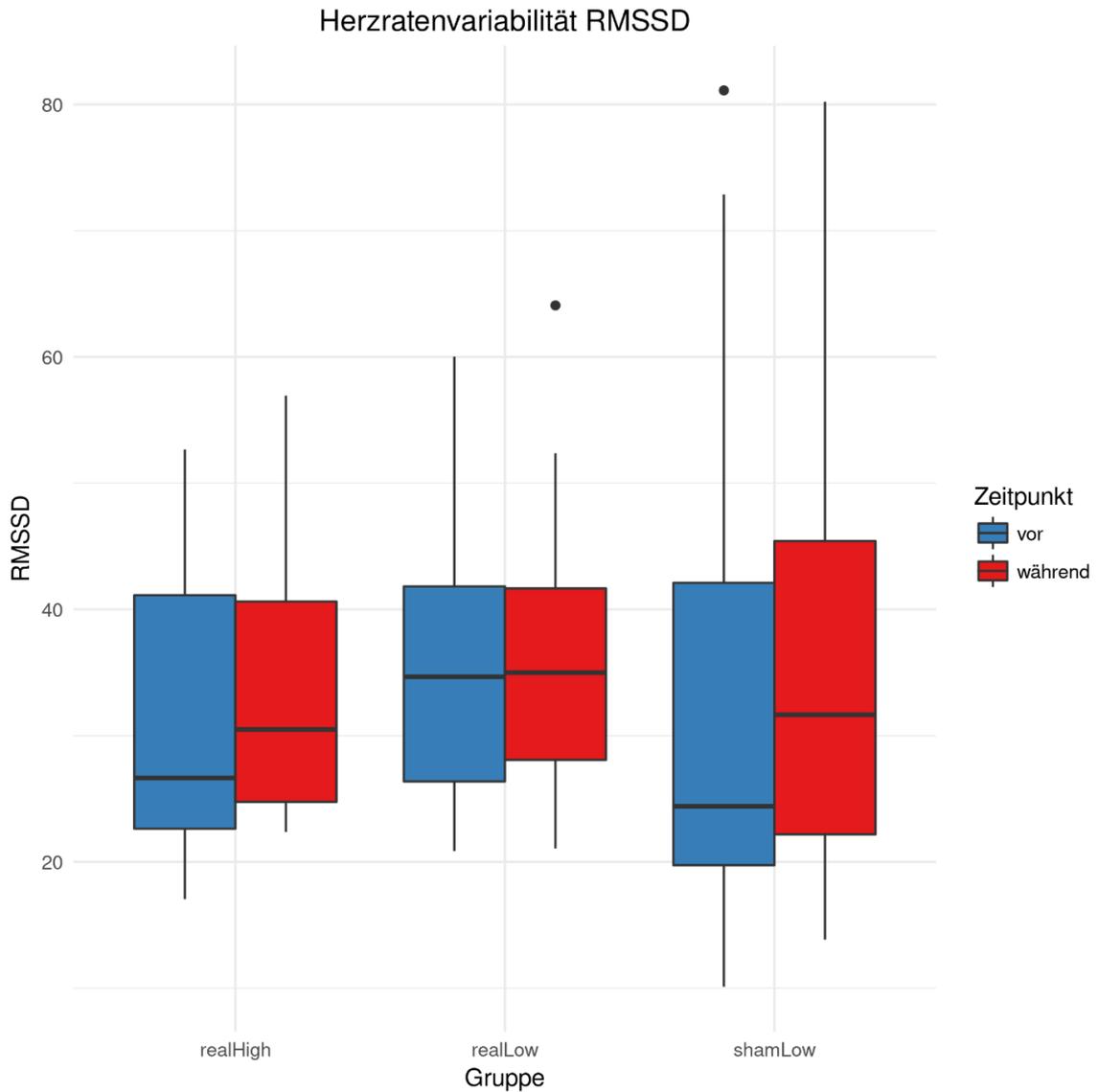


Abbildung 12: RMSSD als Indikator der Kurzzeitvariabilität der Herzrate und Vergleich innerhalb der Gruppen vor und während der transkutanen elektrischen Stimulation. Der Median ist als horizontaler schwarzer Strich dargestellt, die Boxen entsprechen den Quartilen und Ausreißer sind als schwarze Punkte gekennzeichnet.

3.5.3 pNN50

Der Shapiro-Wilk-Test ergab für die shamLow-Gruppe eine signifikante Abweichung von der Normalverteilung (realHigh: $p=0,69$; realLow: $p=0,12$; shamLow: $p<0,01$). Somit wurde die robuste Variante der ANOVA sowie als post-hoc Tests Wilcoxon Signed-Rank Tests durchgeführt.

In der robusten Variante der ANOVA zeigte sich der Haupteffekt *Zeitpunkt* signifikant ($F = 16,83$; $p < 0,001$), der Haupteffekt *Behandlungsgruppe* ($F = 0,47$; $p = 0,635$) nicht signifikant und die *Interaktion Behandlungsgruppe/Zeitpunkt* ($F = 2,82$; $p = 0,085$) einen Trend.

Die pNN50-Werte (in %) nahmen in allen Gruppen im Vergleich vor und während der transkutanen elektrischen Stimulation zu: realHigh: 3,2 (SD $\pm 3,5$); realLow: 1,5 (SD $\pm 3,4$); shamLow: 1,4 (SD $\pm 5,2$), was einer Steigerung der Spontanvariabilität der Herzrate während der Stimulation entspricht. Nur in der realHigh-Gruppe war diese Veränderung jedoch bei Einzelbetrachtung der Gruppen signifikant ($p = 0,009$ (Bonferroni-korrigiert); $r = -0,56$). Die Ergebnisse sind in Abbildung 13 bzw. Tabelle 13 dargestellt.

Die paarweisen post-hoc Wilcoxon Signed-Rank Tests ergaben folgende Ergebnisse: realLow/realHigh: $p = 0,5$; shamLow/realHigh: $p = 1,00$; shamLow/realLow: $p = 1,00$.

Zusammenfassend zeigte sich bei der Steigerung der Spontanvariabilität der Herzrate, welche bei Einzelbetrachtung nur in der realHigh-Gruppe signifikant war, ein tendenzieller Einfluss der Stimulationsart. Jedoch zeigte keiner der paarweisen Gruppenvergleiche Signifikanz.

Tabelle 13: Mittelwerte und Standardabweichungen der pNN50-Werte (in %) und der Mittelwert der Differenzen innerhalb der Gruppen während und vor der transkutanen elektrischen Stimulation einschließlich der daraus anhand des Wilcoxon Signed-Rank Tests errechneten Bonferroni-korrigierten p-Werte.

Gruppe	Vor	Während	Δ pNN50- Werte (in %)	p
	Stimulation			
	MW (\pm SD)	MW (\pm SD)	MW (\pm SD)	
realHigh	8,1 (\pm 7,1)	11,4 (\pm 8,5)	3,2 (\pm 3,5)	0,009
realLow	11,8 (\pm 7,8)	13,3 (\pm 9,6)	1,5 (\pm 3,4)	0,296
shamLow	13,5 (\pm 17,7)	14,9 (\pm 15,8)	1,4 (\pm 5,2)	0,106

Anmerkung: MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, Δ =Differenz vor und während der Stimulation

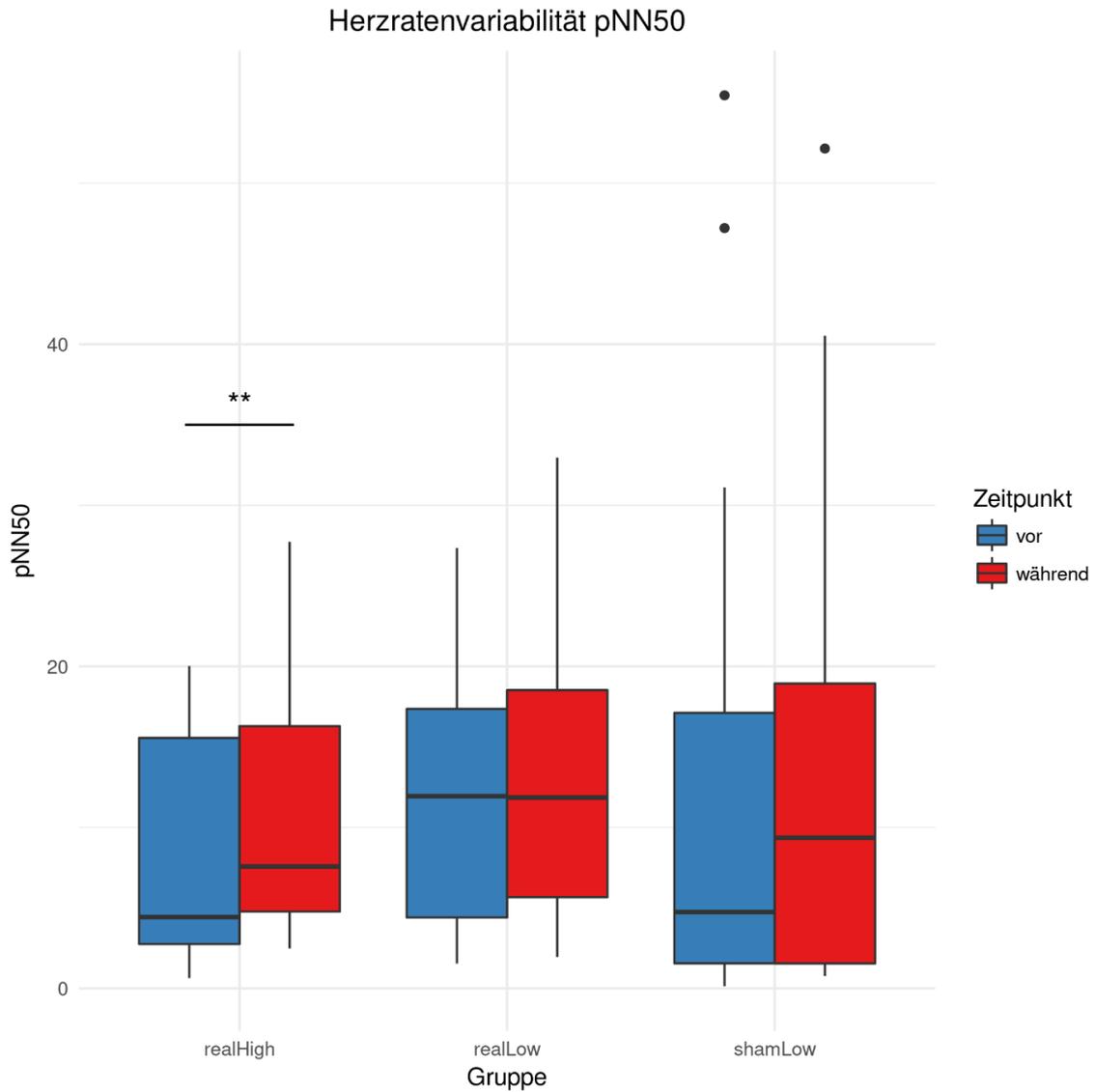


Abbildung 13: pNN50 als Indikator der Spontanvariabilität der Herzrate und Vergleich innerhalb der Gruppen vor und während der transkutanen elektrischen Stimulation. Der Median ist als horizontaler schwarzer Strich dargestellt, die Boxen entsprechen den Quartilen und Ausreißer sind als schwarze Punkte gekennzeichnet. Signifikante Unterschiede sind entsprechend gekennzeichnet: ** $p < .01$.

4. Diskussion

Bei der t-VNS handelt es sich um eine vielversprechende Form der Neuromodulation mit einem breiten Feld möglicher Einsatzbereiche. Um dieses große Potential der t-VNS aber ausschöpfen zu können und einen gezielten Einsatz dieser Methode der Neurostimulation zu ermöglichen, ist eine weitere Charakterisierung der Effekte und Mechanismen der t-VNS ebenso notwendig wie das Etablieren eines klinischen Paradigmas, wie die t-VNS eingesetzt werden sollte (d.h. optimale Stimulationsparameter, Dauer und Häufigkeit der Sitzungen, Dauer der Behandlung etc.). Hierfür sind nicht nur Studien mit Patienten notwendig, sondern auch die Untersuchung gesunder Probanden ist essenziell.

Deshalb untersuchte die vorliegende Pilotstudie den Einfluss der t-VNS auf Befindlichkeit, Kognition und HRV (als Maß der autonomen Funktion) gesunder Probanden.

Hierzu wurden 50 gesunde Probanden rekrutiert und randomisiert jeweils einer von drei Gruppen zugeordnet: zwei Experimentalgruppen mit elektrischer Stimulation am Tragus und einer Intensität des Schwellenwertes (SW) $+0,6$ mA (realLow) bzw. 5 mA (realHigh) sowie eine Kontrollgruppe mit elektrischer Stimulation am Lobus auricularae (shamLow). Die Versuchsteilnehmer mussten dann eine Reihe psychometrischer Tests vor und deren Parallelförmigkeiten während elektrischer Stimulation bearbeiten. Zudem wurden während beider Testreihen kontinuierlich verschiedene hämodynamische Parameter (systolischer und diastolischer Blutdruck, Herzfrequenz, etc.) zur Überwachung der Probanden und die IBIs zur Berechnung der HRV erfasst.

4.1 Sicherheit und Tolerabilität der t-VNS

Grundvoraussetzung für den Einsatz der t-VNS ist ein gutes Sicherheitsprofil sowie eine ausreichende Verträglichkeit und Tolerabilität. Dabei konnte diese Studie weitere Evidenz dafür liefern, dass es sich bei der t-VNS um ein sicheres und gut verträgliches Verfahren handelt. Bei keinem der Probanden kam es zu relevanten Nebenwirkungen, die einen Abbruch der Untersuchung oder gar eine ärztliche Intervention notwendig gemacht hätten.

Somit war die elektrische Stimulation am Tragus bei gesunden Probanden mit den verwendeten Parametern (Frequenz: 20 Hz; Pulsweite: 200 µs; Ø Stimulationsdauer: 26,8 min; max. Stimulationsintensität: 5 mA.; Intensitätsbreite: 1,0 (min.) – 5,0 (max.)) sicher.

Bezüglich der Tolerabilität muss berichtet werden, dass drei Probanden aus der realLow-Gruppe die Stimulation zunächst als unangenehm bzw. sehr unangenehm empfanden und einen starken Juckreiz bzw. ein Kitzeln am Stimulationsort (Tragus) beschrieben, ohne jedoch das Angebot des Abbruchs der Stimulation annehmen zu wollen. Bei Fortführen der Stimulation mit unveränderter Intensität (SW +0,6mA) ließen diese Missempfindungen dann schnell (< 2 min.) nach und die weitere Stimulation wurde gut toleriert. Des Weiteren traten im Verlauf keine erneuten Missempfindungen auf.

Zusätzlich war bei zwei Probanden, welche zunächst randomisiert der realHigh-Gruppe zugeteilt worden waren, eine Stimulation mit 5 mA nicht möglich. Beide Probanden berichteten bei dieser hohen Stimulationsintensität von Schmerzen und ausgeprägten Missempfindungen am Stimulationsort (Tragus). Eine Stimulation mit SW +0,6, was einer Stimulationsintensität von 2,0 bzw. 1,0 mA entsprach, wurde anschließend problemlos toleriert, weshalb diese beiden Probanden dann der realLow-Gruppe zugewiesen wurden. Zu systemischen Nebenwirkungen kam es bei keinem dieser Probanden.

Die anderen 16 Probanden der realHigh-Gruppe tolerierten die Stimulation mit 5 mA, wobei dieser Wert bei allen Probanden > 200% des Schwellenwertes entsprach.

Zusammenfassend bestätigt diese Studie das gute Sicherheitsprofil der t-VNS und zeigt eine gute Tolerabilität. Zudem zeigte sich bei zwei Probanden, dass ab einer bestimmten, interindividuell differenten Stimulationsintensität die Tolerabilität nicht mehr gegeben war. Da ausschließlich linksseitig stimuliert wurde gilt einschränkend, dass die

Aussage dieser Studie bzgl. Sicherheit und Tolerabilität letztlich nur Gültigkeit für die linksseitige t-VNS besitzt.

Abschließend soll erwähnt werden, dass auch die Kontrollstimulation am Lobulus auriculae sicher und verträglich war. Es kam hierbei bei keinem der Probanden zu Nebenwirkungen.

4.2 Einfluss der t-VNS auf psychometrische Parameter

4.2.1 Befindlichkeit

Mittels der Befindlichkeitsskala nach Zerssen wurde der Einfluss der t-VNS auf die (subjektive) Befindlichkeit der Probanden untersucht. Dabei konnte eine Verbesserung des Wohlbefindens während der elektrischen Stimulation, erkennbar an einer Abnahme der T-Werte (siehe Tabelle 4), in allen Gruppen (Experimentalgruppen und Kontrollgruppe) beobachtet werden. Da sich in der ANOVA der Haupteffekt *Interaktion Behandlungsgruppe/Zeitpunkt* nicht signifikant zeigte ($p > 0,1$), konnte kein Einfluss der Stimulationsart auf diese in allen Gruppen beobachtete Verbesserung des Wohlbefindens nachgewiesen werden.

Eine Erklärungsmöglichkeit für den beobachteten positiven Effekt der elektrischen Stimulation auf die Befindlichkeit der Probanden ist der Placebo-Effekt. Denn aufgrund des Studiendesigns mit Verblindung der Probanden (einfach verblindete Studie) und für die Probanden gut spürbarer Stimulation am Außenohr sowohl in den Experimental- als auch in der Kontrollgruppe war für diese ein Erkennen der Gruppenzugehörigkeit nicht möglich. Somit kamen der Wirkung des gegebenen Kontextes und der Erwartungshaltung der Probanden möglicherweise Schlüsselrollen beim Zustandekommen des beschriebenen Ergebnisses zu, sprich dem Placebo-Effekt.

Eine weitere Möglichkeit ist eine stimulations-unabhängige Steigerung des Wohlbefindens durch das zunehmende Zurechtkommen der Probanden in einer zunächst unbekanntem Situation und im Verlauf der Untersuchung gesteigert empfundener Selbstsicherheit und Komfortabilität.

Für eine weitere Einordnung der Ergebnisse dieser Studie soll die von Heimann und Mitarbeitern (1975) vorgeschlagene Gliederung der Befindlichkeitsskala in die Punktwert-Klassen 0-6 (euphorisch), 7-16 (ausgeglichen), 17-26 (bedrückt), 27-41 (leicht und mäßig depressiv) und 42-56 (ausgesprochen und extrem depressiv) herangezogen werden. Die Befindlichkeitsskala nach Zerssen ist dabei zwar kein diagnostisches Instrument - so sind z.B. abnorm hohe Test-Scores bei depressiven Verstimmungen/Erkrankungen die Regel, können jedoch auch bei verschiedenen anderen Formen beeinträchtigten Wohlbefindens, z.B. einem Infekt, vorkommen - die qualitative Einordnung der Punktwerte hilft aber, die Ergebnisse der Befindlichkeitsskala besser zu interpretieren.

So zeigten die Probanden dieser Studie in allen Gruppen bereits vor Stimulation niedrige Test-Scores, was einer Position der Probanden nahe dem Pol „ausgesprochenes Wohlbefinden“ bzw. entsprechend der von Heimann und Kollegen vorgeschlagenen Klassifizierung einer ausgeglichenen (bis euphorischen) Befindlichkeit entsprach. Folglich ist es möglich, dass unter diesen Voraussetzungen kein weiterer stimmungsverbessernder Effekt durch die t-VNS erwartet werden konnte bzw. dass dieser Effekt wesentlich geringer ausgeprägt ist als bei herabgesetztem Befinden („ceiling“-Effekt) und demzufolge schwerer nachzuweisen ist.

Demgegenüber erwähnt werden muss die Studie von Kraus und Kollegen (2007), in welcher die Durchführbarkeit der t-VNS überprüft wurde, denn hier berichten Kraus und Kollegen von einer signifikanten Verbesserung der Befindlichkeit ihrer gesunden Probanden durch die akute t-VNS verglichen mit der Kontrolle.

Die Studie von Kraus und Kollegen und diese Studie besitzen einige Gemeinsamkeiten wie die Durchführung der t-VNS am linksseitigen Tragus, die Untersuchung gesunder Probanden, eine akute (einmalige) Stimulation und den Einsatz der Befindlichkeitsskala nach Zerssen als Testinstrumentarium. Das lässt auf eine gute Vergleichbarkeit schließen und folglich müssen mögliche Ursachen für die unterschiedlichen Ergebnisse bzgl. des Einflusses der t-VNS auf die Befindlichkeit eruiert werden. Hier ist zunächst anzuführen, dass Kraus und Kollegen andere Stimulationsparameter verwendeten und diese zudem noch während einer Sitzung veränderten (zwei Sequenzen mit niedriger i.e. Ø 4mA und dann eine Sequenz mit hoher i.e. Ø 5mA Intensität). Zudem unterschied sich das Stimulationsmuster von Kraus und Kollegen deutlich von unserem. So setzten Kraus und Kollegen auf drei Stimulationssequenzen, von denen jede aus einer 30-sekündigen Stimulationsperiode gefolgt von einer 2-minütigen Ruheperiode bestand. Letztlich bieten also die von unserer Studie differierenden Stimulationsparameter und Stimulationsmuster mögliche Erklärungsansätze für die unterschiedlichen Ergebnisse. Zudem müssen auch die Limitationen der Studie von Kraus und Kollegen genannt werden, wenn es um die Interpretation des berichteten Studienergebnisses geht. Hier ist neben der kleinen Stichprobe (n=22) v.a. zu nennen, dass die Kontrolle ohne elektrische Stimuli durchgeführt wurde. So konnten die Probanden, welche an zwei aufeinanderfolgenden Tagen jeweils in randomisierter Reihenfolge die aktive t-VNS und die Kontrollstimulation (= kein elektrischer Strom) erhielten, in einem Fall ein kribbelndes Gefühl am Ohr spüren, im anderen Fall nicht. Das vermindert in der Studie von Kraus

und Kollegen die Wahrscheinlichkeit für einen Placebo-Effekt in der Kontrollgruppe und erhöht die Wahrscheinlichkeit signifikanter Gruppenunterschiede.

Eine weitere Studie mit der Untersuchung des Einflusses der t-VNS bei gesunden Probanden auf die Befindlichkeit führte Kothe (2009) durch. Er untersuchte dabei vier verschiedene Stimulationsorte (linkes Ohrfläppchen, linker anteriorer Gehörgang, linker posteriorer Gehörgang und rechter anteriorer Gehörgang). Die Ergebnisse sind dabei denen dieser Studie sehr ähnlich. So konnte Kothe nach Stimulation am linken Ohrfläppchen eine signifikante Abnahme der Bf-S-Test-Scores nachweisen. Zudem konnte er nach Stimulation am linken anterioren Gehörgang (d.h. Tragus) eine Abnahme der Test-Scores zeigen, welche jedoch nicht signifikant war. Kothe beschreibt folglich einen stimulationsortunabhängigen positiven Effekt der aurikulären elektrischen Stimulation auf das subjektive Wohlbefinden, wie er sich auch in dieser Studie zeigte.

Mittlerweile wurden auch erste t-VNS-Studien bei Depressiven durchgeführt (Hein et al., 2013, Fang et al., 2016, Trevizol et al., 2016, Rong et al., 2016, Liu et al., 2016) und diese scheinen einen stimmungsverbessernden, therapeutischen Effekt der t-VNS bei diesen Patienten zu belegen.

Auch bei Wu und Kollegen (2018) zeigen die gepoolten Ergebnisse ihrer systematischen Übersichtsarbeit, dass die t-VNS die Symptome einer Depression effektiv verbessern kann.

Auch Kong und Kollegen (2018) kommen zu dem Schluss, dass die t-VNS, obwohl sie sich noch in einem frühen Stadium befindet, ein vielversprechendes Potential für die Behandlung depressiver Patienten besitzt.

Dabei diskutierten Kong und Kollegen (2018) verschiedene mögliche Wirkmechanismen der t-VNS bei Depressionen wie die Neuomodulation von Hirnarealen, die mit der Neuopathologie der Depression assoziiert sind sowie die Modulation der neuroimmunologischen Kontrolle von Entzündungsprozessen und eine Beeinflussung der Mikrobiom-Darm-Hirn-Achse.

Ausgehend von der Annahme, dass bei den gesunden Probanden dieser Studie die genannten Regelkreisläufe physiologisch ablaufen und eine Homöostase durch die t-VNS nicht erst wiederhergestellt werden muss, kommt man zu dem Schluss, dass bei gesunden Probanden womöglich nur ein (deutlich) geringerer stimmungsverbessernder Effekt durch die t-VNS erreicht werden kann als bei depressiven Patienten.

Ein weiterer Aspekt, der zwingend bedacht werden muss ist, dass die genannten klinischen Studien mit Depressiven den Effekt der chronischen t-VNS, die vorliegende Studie jedoch den Effekt der einmaligen, akuten t-VNS auf die Befindlichkeit untersuchte. Dabei berichten Ginn und Kollegen (2019) auf Basis der aktuellen Studienlage, dass die Behandlung von Depressionen durch die VNS kein schneller Prozess ist, sondern es im Schnitt ca. 9 Monate dauert bis es zu einem Ansprechen („response“) kommt. Die VNS sei deshalb eine ungeeignete Behandlungsoption für Hochrisikopatienten, bei denen ein sofortiger Effekt gewünscht ist. Möglicherweise ist auch bei gesunden Probanden kein akuter stimmungsverbessernder Effekt zu erwarten.

Zusammenfassend konnte diese Studie keinen signifikanten Einfluss der Stimulationsart auf die in allen Gruppen beobachtete Verbesserung des Wohlbefindens der gesunden Probanden zeigen.

4.2.2 Kognition

Verschiedene Aspekte der Kognition wurden mittels d2-Test (Aufmerksamkeits-Belastungs-Test), ZVT und RWT untersucht.

Mittels des d2-Tests wurde dabei der Effekt der t-VNS auf die visuelle Aufmerksamkeits- und Konzentrationsleistung untersucht, wobei hierfür drei Testleistungswerte zur Beurteilung herangezogen wurden.

Dabei nahmen sowohl die Gesamtleistungswerte (als quantitative Leistungsvariable) als auch die Konzentrationsleistungswerte (gewichtet den qualitativen Leistungsaspekt etwas stärker als der Gesamtleistungswert) innerhalb aller drei Gruppen im Vergleich vor und während der elektrischen Stimulation zu. In den durchgeführten ANOVAs zeigte sich der Haupteffekt *Interaktion Behandlungsgruppe/Zeitpunkt* jeweils nicht signifikant, weshalb die beobachtete Verbesserung der Gesamt- und Konzentrationsleistungswerte stimulationsort- und intensitätsunabhängig zu sein scheint.

Insbesondere zwei Erklärungen kommen hierfür in Betracht. Zunächst besteht die Möglichkeit, dass die verbesserte Konzentrations-/Aufmerksamkeitsleistung ursächlich auf die t-VNS zurückzuführen ist. Da sie wie beschrieben aber auch in der Kontrollgruppe nachweisbar war würde das zu der Schlussfolgerung führen, dass die Stimulation in diesem nicht vom Vagusnerv innervierten Gebiet über gleiche oder andere Wirkmechanismen kognitive Fähigkeiten verbessern kann wie die aktive VNS.

Entsprechend wäre dann die Stimulation des Ohrläppchens als Sham-Reizort ungeeignet. Dieser Punkt wird im Kapitel 4.4 diskutiert. Wesentlich wahrscheinlicher erscheint es jedoch, dass die Steigerung der Konzentrations-/Aufmerksamkeitsleistung bei Durchführung des gleichen Tests innerhalb relativ kurzer Zeit auf dem Übungseffekt beruht. Ein möglicher zusätzlicher positiver Effekt der t-VNS könnte hierbei durch den Übungseffekt maskiert werden.

Während also die zur Beurteilung der Gesamtleistung des d2-Tests verwendeten überwiegend quantitativen Testleistungswerte sich stimulationsortunabhängig verbesserten, zeigte die ANOVA bei der qualitativen Komponente der Konzentrationsleistung, namentlich der Leistungsgüte bzw. Genauigkeit/Sorgfalt der Testbearbeitung beim Haupteffekt *Interaktion Behandlungsgruppe/Zeitpunkt* einen Trend ($p = 0,095$). Der F%-Wert nahm dabei als Maß der Leistungsgüte in der realLow-Gruppe signifikant und in der realHigh-Gruppe tendenziell während der Stimulation ab, was einer gesteigerten Leistungsgüte entspricht. In der Kontrollgruppe (shamLow) hingegen ergab sich kein signifikanter Unterschied. Da sich in den paarweisen Wilcoxon Signed-Rank Tests keine signifikanten Ergebnisse zeigten, konnte jedoch nicht bewiesen werden, dass der Effekt der gesteigerten Leistungsgüte auf der t-VNS beruht. Jedoch können die Ergebnisse vorsichtig als hinweisend auf eine mögliche sorgfalts-/genauigkeitssteigernde Wirkung der t-VNS interpretiert werden und so die Durchführung weiterer Studien diesbezüglich rechtfertigen. Die t-VNS könnte also geeignet sein, die Konzentrations-/Aufmerksamkeitsleistung über die Verbesserung der Komponente Sorgfalt/Genauigkeit und somit den qualitativen Aspekt dieser Leistung zu steigern.

Mittels des ZVT wurden Veränderungen der kognitiven Leistungs- und Verarbeitungsgeschwindigkeit erfasst.

Dabei konnte in allen drei Gruppen eine Verbesserung der Leistungs- und Verarbeitungsgeschwindigkeit der Probanden während der elektrischen Stimulation gezeigt werden. Da sich in der ANOVA der Haupteffekt *Interaktion Behandlungsgruppe/Zeitpunkt* nicht signifikant zeigte, scheint der beobachtete Effekt stimulationsort- und intensitätsunabhängig zu sein.

Prinzipiell sind hier die gleichen Aspekte zu bedenken, die bereits weiter oben bzgl. Gesamtleistungs- und Konzentrationsleistungswert des d2-Tests diskutiert wurden. In erster Linie ist die verbesserte Leistungs- und Verarbeitungsgeschwindigkeit ebenfalls auf einen Übungs-/Lerneffekt bei Durchführung von Parallelförmigen des Tests innerhalb

relativ kurzer Zeit zurückzuführen. So berichten auch Oswald und Roth (1987) von „Übungsgewinnen“ bei wiederholter Durchführung des Tests bzw. Durchführung der Parallellform in allen ihren untersuchten Stichproben. Auch hier ist es folglich nicht auszuschließen, dass dadurch ein möglicher stimulationsortabhängiger, kognitionsverbessernder Effekt der t-VNS maskiert wurde.

Der RWT, ein verbaler Wortflüssigkeitstest, erlaubte die Beurteilung des divergenten Denkens der Probanden.

Beim formallexikalischen Kategorienwechsel konnte in allen Gruppen eine Verbesserung des divergenten Denkens und Problemlösens beschrieben werden. Da sich in der ANOVA der Haupteffekt *Interaktion Behandlungsgruppe/Zeitpunkt* nicht signifikant zeigte, konnte kein Einfluss der Stimulationsart auf die beobachteten positiven Veränderungen des divergenten Denkens bewiesen werden.

Ein unerwartetes Ergebnis zeigte sich beim RWT mit semantischem Kategorienwechsel, wobei die zwei hier eingesetzten Untertests ebenfalls das Konstrukt des divergenten Denkens und Problemlösens erfassen sollten. Beim semantischen Kategorienwechsel konnte eine Verschlechterung des divergenten Denkens in allen Gruppen beobachtet werden. Da sich in der robusten Variante der ANOVA der Haupteffekt *Interaktion Behandlungsgruppe/Zeitpunkt* nicht signifikant zeigte, konnte jedoch kein Einfluss der Stimulationsart auf die in allen Gruppen beobachtete Verschlechterung des divergenten Denkens/Problemlösens nachgewiesen werden. Es muss ferner darauf hingewiesen werden, dass die Interpretation der Ergebnisse des RWT mit semantischem Kategorienwechsel in dieser Studie stark eingeschränkt bis unmöglich ist. Denn obwohl in der Handanweisung des RWT (Aschenbrenner et al., 2001) die beiden Untertests mit einem ähnlich großen Suchraum (mittel) angegeben und explizit für Wiederholungstestungen vorgeschlagen werden (a.a.O., S.15), konnte diese Eignung für Wiederholungstestungen praktisch, zumindest in dieser Studie, nicht bestätigt werden. So berichtete ein sehr großer Teil der Probanden nach der psychometrischen Testung (der RWT mit semantischem Kategorienwechsel stellte dabei wie weiter oben beschrieben den Abschluss dar), dass die Kategorie „Blumen“ für sie limitierend war und die Größe des Suchraums sich als nicht vergleichbar mit dem der Kategorien „Sportarten“ und „Früchte“ darstellte. Dies entsprach auch dem subjektiven Empfinden des Versuchsleiters. Diese Beobachtung mag als Einschränkung speziell für das Kollektiv dieser Studie gelten, hatte jedoch große Auswirkungen auf die Ergebnisse des RWT mit semantischem Kategorienwechsel. Entsprechend wird der Test im Rahmen

dieser Studie für weitere Interpretationen als ungeeignet erachtet. Eine tatsächliche Verschlechterung des divergenten Denkens durch die elektrische Simulation sowohl an Tragus als auch Lobus auriculae als alternative Erklärungsmöglichkeit wird aus genannten Gründen für unwahrscheinlich gehalten.

Im Folgenden werden die Ergebnisse dieser Studie bezüglich des Einflusses der t-VNS auf kognitive Fähigkeiten in Zusammenschau mit den Ergebnissen anderer Studien interpretiert und eingeordnet. In einem ersten Schritt erfolgt dies für i-VNS-Studien und anschließend für t-VNS-Studien. Spezifischer eingegangen wird dabei v.a. auf Studien, die gleiche kognitive Fähigkeiten untersuchten wie diese Studie.

Ein offensichtlicher, grundlegender Unterschied, der Erwähnung finden muss ist, dass in den i-VNS-Studien aufgrund der gegebenen Invasivität des Verfahrens nur medizierte Patienten mit therapierefraktärer Epilepsie oder Depression sowie in Pilot-Studien Alzheimer-Patienten eingeschlossen werden konnten. Untersuchungen an gesunden Probanden verboten sich aus diesem Grund, was eine deutlich eingeschränkte Vergleichbarkeit der i-VNS-Studien mit dieser Studie zur Folge hat.

Viele i-VNS Studien wurden zudem ohne Kontrollgruppe durchgeführt, was die Interpretierbarkeit der Ergebnisse einschränkt.

Wie in 1.3.1.2 beschrieben, sind die bisherigen Studien zudem widersprüchlich sowohl bezüglich Wirkung als auch Vorzeichen der i-VNS auf kognitive Fähigkeiten. Innerhalb einzelner Studien schienen manche der kognitiven Fähigkeiten durch die i-VNS beeinflusst zu werden, wohingegen andere unbeeinflusst blieben (Sackeim et al., 2001a). Auch in dieser Studie zeigte sich kein einheitlicher Effekt der VNS auf die kognitiven Parameter.

Die i-VNS-Effekte auf die Kognition, die unter kontrollierten Studienbedingungen gezeigt wurden, schienen zudem zeitpunkt- und dosisabhängig zu sein (Vonck et al., 2014). So zeigten Clark und Kollegen (1999) eine Intensitätsabhängigkeit der Effekte der i-VNS auf das Gedächtnis. Möglicherweise werden auch andere kognitive Fähigkeiten abhängig von der Stimulationsintensität beeinflusst bzw. moduliert.

In einer Studie (Sjogren et al., 2002) mit Patienten mit Alzheimer-Demenz, einer Erkrankung, die durch den Verfall kognitiver Fähigkeiten gekennzeichnet ist, konnte mittels i-VNS eine relativ hohe Ansprechrate erreicht werden. Dabei war ein Ansprechen als eine Verbesserung oder zumindest das Ausbleiben eines Abfalls kognitiver Fähigkeiten gemessen mittels ADAS-cog und MMSE definiert. Auch hier kann bei

fehlender Kontrollgruppe der Placebo-Effekt nicht ausgeschlossen werden und auch der Lerneffekt kann eine mögliche Erklärung für den beobachteten Effekt liefern.

Zusammenfassend gilt, dass obwohl mehrere Studien einen positiven Effekt der i-VNS auf die Kognition zeigten, manche der berichteten kognitiven Effekte umstritten bleiben (Boon et al., 2006, Ogonnaya and Kaliaperumal, 2013, Vonck et al., 2014). Und auch die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie zeigen, dass weitere systematische Untersuchungen notwendig sind, um den Einfluss auf die Kognition beurteilen zu können, welcher möglicherweise nur auf spezifische kognitive Fähigkeiten besteht, während andere unbeeinflusst bleiben.

Durch die Einführung der t-VNS als nicht-invasives Verfahren wurde es möglich, den Einfluss der VNS auf die Kognition nun auch bei Gesunden zu eruieren. Dabei können nicht nur mögliche Effekte der VNS auf kognitive Fähigkeiten untersucht werden, sondern auch Rückschlüsse auf die den kognitiven Fähigkeiten zugrunde liegenden, komplexen, neuronalen Mechanismen gezogen werden. Deshalb schlugen van Leusden und Kollegen (2015) die t-VNS als nützliches Verfahren vor um die Neuromodulation kognitiver Fähigkeiten, die von den durch die VNS beeinflussten drei Haupttransmittern NE, GABA und ACh abhängig sind, zu erforschen.

Bisher wurden einige wenige Studien durchgeführt, die den Einfluss der t-VNS auf verschiedene kognitive Fähigkeiten bei Gesunden untersuchten. So sind die Ergebnisse dieser Studien durchaus vielversprechend und unterstützen die Idee, dass die t-VNS eine geeignete und aussichtsreiche Form der Hirnstimulation ist, um kognitive Prozesse zu beeinflussen, denn es konnte ein positiver Effekt der t-VNS auf das assoziative Gedächtnis (Jacobs et al., 2015), die Handlungsauswahl („response selection“) (Steenbergen et al., 2015, Jongkees et al., 2018), das Post-error Slowing (Sellaro et al., 2015), das (Angst-) Auslöschungslernen (Burger et al., 2016) und die Emotionserkennung (Colzato et al., 2017) gezeigt werden.

Da die in vorgenannten Studien untersuchten Aspekte allgemeiner und spezifischer kognitiver Fähigkeiten in der vorliegenden Arbeit nicht explizit eruiert wurden, soll nachfolgend etwas genauer auf eine Studie eingegangen werden, bei der das der Fall ist. Colzato und Kollegen (2018) zeigten, dass die t-VNS, verglichen mit der Kontrollgruppe die Kreativität selektiv, nämlich über eine Verbesserung des divergenten Denkens steigerte. Auch in der vorliegenden Studie konnte das divergente Denken (Wortflüssigkeitsleistung als Paradigma für divergentes Denken; RWT) durch die elektrische Stimulation am Ohr (in allen Gruppen) positiv beeinflusst werden, auch wenn

sich das nicht beweisend auf die Stimulationsart zurückführen ließ. Dennoch stellen auch die Ergebnisse dieser Studie eine Grundlage für weitere Studien dar, um die genannten Ergebnisse zu überprüfen und Parameter, Bedingungen und Setting der t-VNS in diesem Zusammenhang zu testen. Dabei könnte sich die t-VNS zum einen als geeignet erweisen, um das divergente Denken und folglich die Kreativität bei Gesunden zu fördern, zum anderen ist auch der Einsatz bei Erkrankungen mit verminderter Kreativität und eingeschränktem divergenten Denken möglich, wobei hier beispielhaft Autismus zu nennen ist (Colzato et al., 2018).

Ein weiterer interessanter Punkt der Studie von Colzato und Kollegen (2018), der sich logisch nachvollziehen lässt ist, dass es offensichtlich vom exakten Wirk- und Funktionsmechanismus einer spezifischen kognitiven Fähigkeit abhängt, ob und wie sie von der t-VNS beeinflusst werden kann. So vermuten Colzato und Kollegen, dass eine vorübergehend gesteigerte GABA-Konzentration das verbesserte divergente Denken und gleichzeitig die fehlende signifikante Beeinflussung des konvergenten Denkens in ihrer Studie erklärt. Dabei stellen sowohl divergentes als auch konvergentes Denken Komponenten der Kreativität dar. Auch in der vorliegenden Arbeit konnten Hinweise darauf gefunden werden, dass einzelne Komponenten einer kognitiven Fähigkeit beeinflusst werden können. So konnte durch die t-VNS der qualitative Aspekt der Aufmerksamkeits- und Konzentrationsfähigkeit verbessert werden, wohingegen andere Komponenten der Aufmerksamkeits- und Konzentrationsleistung unbeeinflusst blieben. Auch dieser Beobachtung liegen möglicherweise unterschiedliche Mechanismen der einzelnen Teilkomponenten der Aufmerksamkeits-/Konzentrationsleistung zugrunde. Denkbar ist auch, dass verschiedene Mechanismen abhängig von Stimulationsparametern, Stimulationsdauer oder anderen Faktoren unterschiedlich moduliert werden. Entsprechend könnten spezifische Fähigkeiten dann (nur) durch ein ganz bestimmtes Setting beeinflusst werden. Auf diesen Punkt wird in 4.4 noch näher eingegangen.

Zusammenfassend gibt auch diese Studie weitere Hinweise, die es rechtfertigen die t-VNS als Verfahren zur Neuromodulation und Beeinflussung der Kognition einzusetzen bzw. zu untersuchen. Gleichzeitig zeigt sie die Notwendigkeit weiterer systematischer Studien auf, in der sowohl der Einfluss der t-VNS auf verschiedene kognitive Funktionen/Fähigkeiten als auch das optimale Setting (Stimulationsparameter etc.) eruiert werden müssen.

4.3 Einfluss der t-VNS auf die HRV

Eine erniedrigte HRV als Ausdruck eines sympathovagalen Ungleichgewichts bzw. einer verminderten vagalen Aktivität ist ein Prädiktor für das Auftreten und das Voranschreiten von Erkrankungen wie kardiovaskulären Erkrankungen, Krebs, metabolischem Syndrom und Alzheimer-Demenz (De Couck et al., 2012). Darüber hinaus ist eine verminderte HRV als Ausdruck einer verminderten parasympathischen oder gesteigerten sympathischen Aktivität auch ein Risikofaktor für die Mortalität in der gesunden Bevölkerung (Jouven et al., 2005). Umgekehrt wird eine hohe vagale Aktivität als Indikator für eine gute Gesundheit und ein hohes Maß an Wohlbefinden gesehen (Thayer et al., 2012, Chalmers et al., 2014, Yuan and Silberstein, 2016b).

Bedenkt man diese Aspekte, ist es von großer Bedeutung zu eruieren, ob die t-VNS die HRV positiv beeinflussen kann.

In dieser Studie wurden mit SDNN (Maß der Gesamtherzratenvariabilität), RMSSD (Maß der Kurzzeitvariabilität) und pNN50 (Maß der Spontanvariabilität) verschiedene Parameter der HRV gemessen.

Bei der Gesamtherzratenvariabilität (SDNN) zeigte sich in der ANOVA bei fehlender Signifikanz des Haupteffektes *Zeitpunkt* und des Haupteffektes *Behandlungsgruppe* etwas unerwartet ein tendenzieller Einfluss der Stimulationsart auf die in allen Gruppen beobachtete Veränderung der Gesamtherzratenvariabilität. Keiner der anschließenden paarweisen Gruppenvergleiche zeigte Signifikanz und lediglich der Vergleich zwischen realLow- und shamLow-Gruppe konnte als Trend beschrieben werden. Auch bei der in allen Gruppen beobachteten Steigerung der Kurzzeitvariabilität der Herzraten (RMSSD) zeigte sich in der robusten Variante der ANOVA ein tendenzieller Einfluss der Stimulationsart. Bei der Einzelbetrachtung der Gruppen war diese Steigerung der Kurzzeitvariabilität der Herzraten jedoch in keiner der Gruppen signifikant und auch die paarweisen Gruppenvergleiche zeigten keine Signifikanz.

Bei der Spontanvariabilität (pNN50) zeigte die robuste Variante der ANOVA beim Haupteffekt *Interaktion Behandlungsgruppe/Zeitpunkt* einen Trend ($F = 2,82$; $p = 0,085$) und somit ebenfalls einen tendenziellen Einfluss der Stimulationsart. Dabei nahm aber die Spontanvariabilität einzig innerhalb der realHigh-Gruppe signifikant zu. In der realLow- und der shamLow-Gruppe hingegen ergab sich kein signifikanter Unterschied. Da sich in den paarweisen Wilcoxon Signed-Rank Tests keine signifikanten Ergebnisse zeigten, konnte jedoch nicht bewiesen werden, dass der Effekt der signifikant

gesteigerten Spontanvariabilität in der realHigh-Gruppe auf der t-VNS beruht. Jedoch können die Ergebnisse vorsichtig als hinweisend hierfür interpretiert werden. Bei der möglichen die Spontanvariabilität steigernden Wirkung der t-VNS scheint zudem ein Einfluss der Stimulationsintensität zu bestehen.

Zusammenfassend konnte also ein signifikanter Einfluss der t-VNS auf die HRV für keinen der Parameter bewiesen werden und es gibt nur einen vorsichtigen Hinweis darauf, dass ein - möglicherweise stimulationsintensitätsabhängiger – Einfluss auf die Spontanvariabilität der Herzraten durch die t-VNS besteht. Möglich ist dabei, dass der Parameter pNN50 als Ausdruck der Spontanvariabilität sensibler auf die akute t-VNS reagiert. Es kann aber auch nur ein zufälliges Resultat widerspiegeln.

Im Folgenden soll deshalb diskutiert werden, warum die t-VNS in dieser Studie die HRV nicht substanzieller beeinflusst hat.

Zunächst ist hier erneut der mögliche Einfluss der Stichprobe zu nennen, d.h. die Untersuchung gesunder Probanden. Denn bei diesen bestand bereits vor der elektrischen Stimulation eine Homöostase zwischen vagalem (parasympathischem) und sympathischem System mit entsprechender sympathovagaler Balance, ausgedrückt durch eine gute HRV (soweit anhand der existierenden Referenzwerte beurteilbar). Ein positiver Effekt der t-VNS auf die HRV fällt deshalb möglicherweise wesentlich kleiner aus als bei Patienten mit bestehender sympathovagaler Dysbalance und entsprechend geringer HRV.

So führten Ylikoski und Kollegen (Ylikoski et al., 2017) ihre t-VNS-Studie bei Patienten mit Tinnitus durch, welche zu Beginn der Untersuchung ein sympathisches Übergewicht mit entsprechend verminderter HRV zeigten. Hier konnte durch die t-VNS die parasympathische Aktivität erhöht werden, ausgedrückt durch eine signifikante Steigerung der HRV bei 75% der Patienten. Entsprechend interpretieren die Autoren dieses Ergebnis auch als einen Hinweis darauf, dass die t-VNS eine therapeutische Option bei Patienten mit sympathovagaler Dysbalance darstellt.

Clancy und Kollegen (Clancy et al., 2014) hingegen berichteten von einer signifikanten Steigerung der HRV durch die t-VNS auch bei gesunden Probanden. Sie deckten jedoch dabei durch lineare Regression auch einen Zusammenhang zwischen den Ausgangswerten der HRV (Baseline-LF/HF-Ratio) und der Veränderung der HRV während der t-VNS (LF/HF-Ratio während Stimulation) auf, und zwar insofern, dass eine geringe HRV vor Stimulation ein besseres Ansprechen auf die t-VNS vorhersagte. Diese

signifikante Korrelation zwischen Ausgangswert der HRV und Änderung der HRV während t-VNS impliziert, dass die t-VNS bei Patienten mit verminderter HRV effektiver wirken kann als bei einem gesunden Kollektiv. Entsprechend lässt sich bei Patienten, Immobilen oder älteren Menschen, welche oft eine verminderte HRV haben, womöglich ein wesentlich größerer Effekt erzielen.

Auch De Couck und Kollegen präsentierten die Ergebnisse zweier von ihnen durchgeführter Studien bezüglich der Effekte der t-VNS auf die HRV gesunder Probanden (2017). In ihrer Studie 1 zeigte sich bei 10-minütiger rechtsseitiger Stimulation eine signifikante Verbesserung der HRV gegenüber der Baseline, jedoch nur bei der SDNN als einzigem Parameter. Für die 10-minütige linksseitige Stimulation bestand hierfür nur eine Tendenz. In Studie 2 konnten bei 60-minütiger rechtsseitiger t-VNS keine Effekte gefunden werden, die über die Effekte von Störfaktoren hinausgehen. Zusammengefasst zeigen die Ergebnisse dieser beiden Studien von De Couck und Kollegen also auch nur einen geringen Effekt der t-VNS auf die HRV gesunder Probanden.

In einer aktuellen Studie fanden Paleczny und Kollegen (2019) bei gesunden Probanden keinen signifikanten Effekt der t-VNS auf die HRV. Im Gegensatz dazu zeigten Sclocco und Kollegen (2017) eine signifikante Verbesserung der HRV (Anstieg der HF- und Abnahme der LF-Komponente) durch die t-VNS bei Patienten mit arterieller Hypertonie.

Entsprechend ist es also möglich, dass ein positiver Einfluss der t-VNS auf die HRV der gesunden Probanden in der vorliegenden Studie zu klein ist, um ihn zu detektieren und erst in einem noch größeren Kollektiv oder bei einem Einsatz bei Patienten mit verminderter HRV signifikant messbar wäre.

Bezüglich der Innervation des Herzens gibt es Unterschiede zwischen dem rechten und linken Vagusnerv. Der Sinusknoten, der die Herzfrequenz steuert, wird überwiegend durch Fasern aus dem rechten Vagusnerv angesteuert, wohingegen der AV-Knoten, der einen geringeren Einfluss auf die Herzfrequenz hat, vornehmlich vom linken Vagusnerv versorgt wird (Ardell and Randall, 1986). Zudem hat der linke Vagusnerv anteilmäßig weniger kardiale efferente Fasern (Hatton et al., 2006). Denkbar ist deshalb, dass die rechtsseitige t-VNS einen größeren Effekt auf die HRV hat als die linksseitige Stimulation.

Chen und Kollegen (2015) kommen jedoch zu dem Schluss, dass die rechtsseitige und linksseitige t-VNS gleich sicher und wirksam bei Erkrankungen mit kardialer autonomer Dysfunktion sei. Ihre Argumentation gründet auf dem Regelkreislauf der t-VNS, der der

Modulation der kardialen autonomen Funktion zugrunde liegt. Die afferenten vagalen Fasern des ABVN gelangen im Ganglion superius zum vagalen Hauptstamm und projizieren zum NTS (Gamboa-Esteves et al., 2004). Der NTS als zentrale Integrationsstelle autonomer Neuronen sammelt afferente Informationen und aktiviert die kaudale ventrolaterale Medulla und den Ncl. dorsalis n. vagi und moduliert so die Aktivität autonomer zentraler Neuronen (Clancy et al., 2014). Die Aktivierung des Ncl. dorsalis n. vagi führt zu elektrochemischen Signalen, die dann bilateral über den zervikalen Vagusnerv zum Plexus cardiacus gelangen und so den kardialen vagalen Tonus verbessern. Das bedeutet, dass die unilaterale t-VNS (rechtsseitig oder linksseitig) letztlich zur Übermittlung zentral bearbeiteter Signale bilateral über die Efferenzen des Vagusnervs führt und so die kardiale autonome Funktion (über den rechten und linken zervikalen Vagusnerv) zu beeinflussen vermag (siehe Abbildung 14 und Abbildung 15).

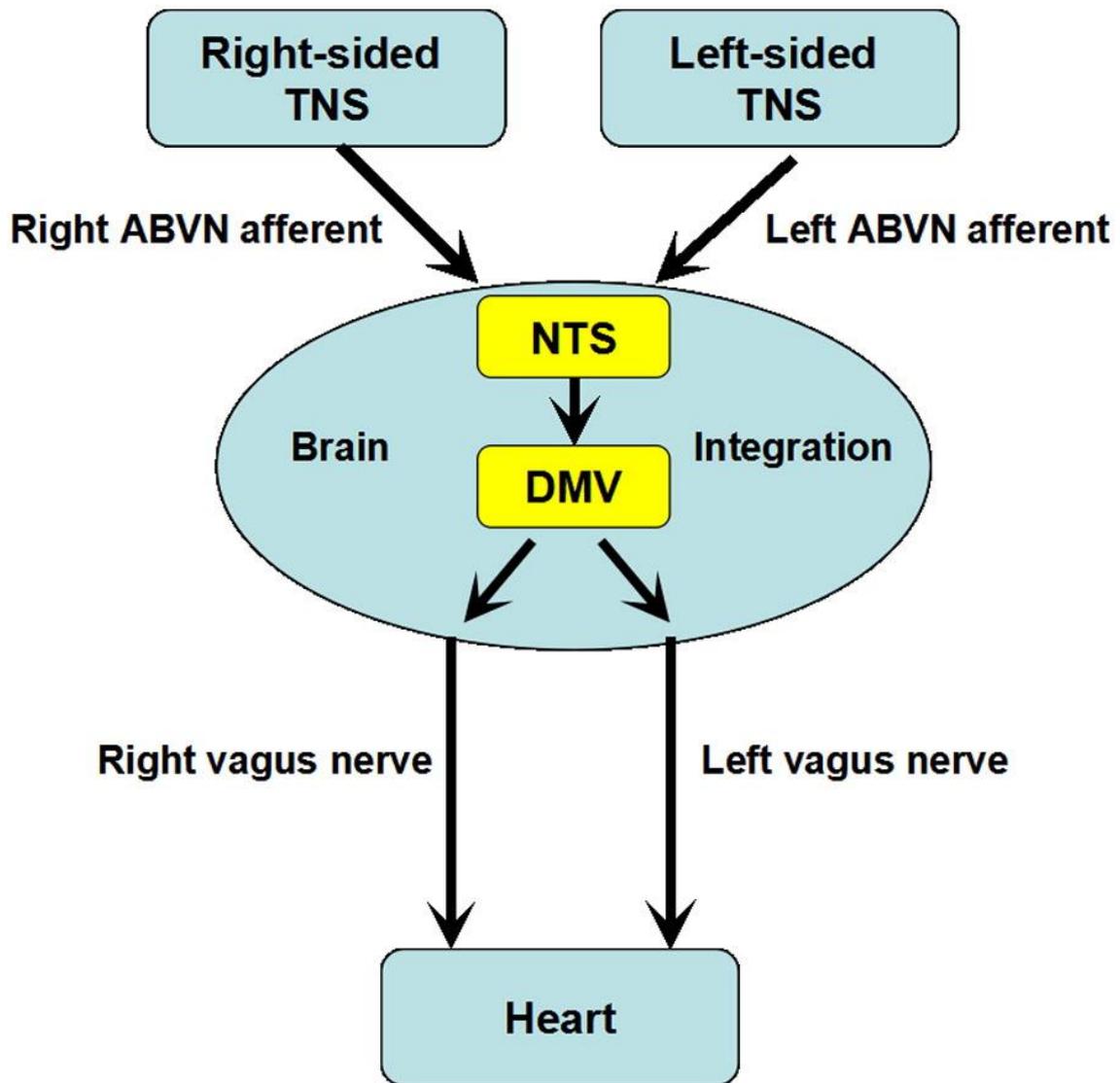


Abbildung 14: Zeigt den Wirkungspfad bei rechts- und linksseitiger elektrischer Stimulation des Tragus. TNS=tragus nerve stimulation; ABVN=auricular branch of vagus nerve; NTS=nucleus tractus solitaries; DMV = dorsal motor nucleus übernommen aus Chen et al. 2015 mit freundlicher Genehmigung von Elsevier (RightsLink Order Number: 4811990864034)

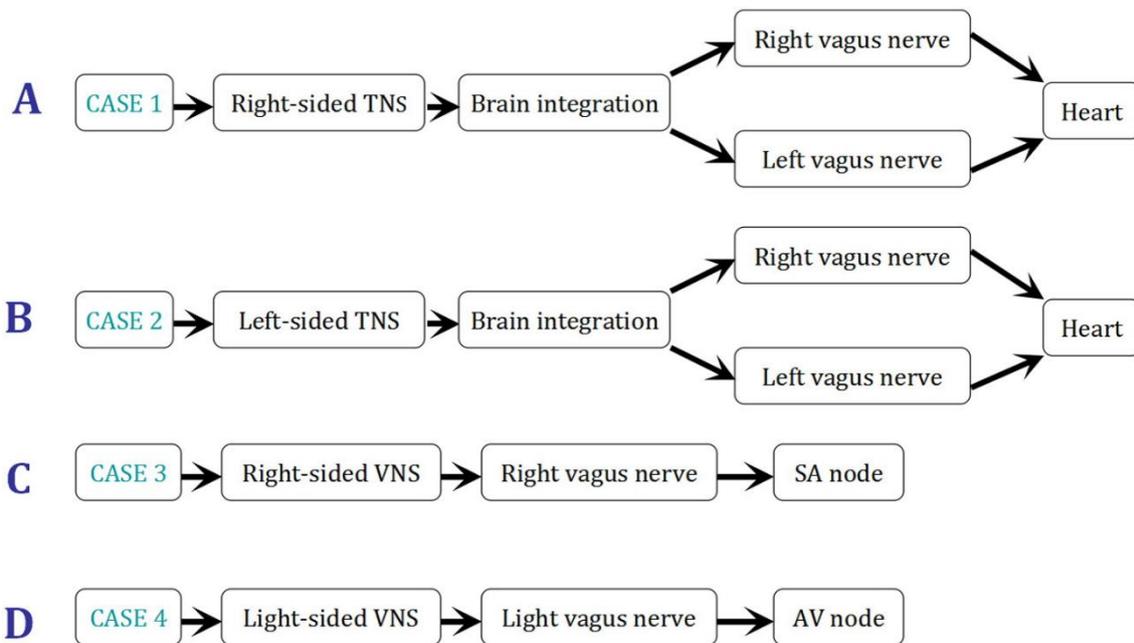


Abbildung 15: Stellt den Wirkungspfad bei Stimulation des Vagusnervs an unterschiedlichen Stellen dar. TNS = tragus nerve stimulation; SA = sino-atrial; AV= atrio-ventricular übernommen aus Chen et al. 2015 mit freundlicher Genehmigung von Elsevier (RightsLink Order Number: 4811990864034)

Praktisch verglichen wurde die rechtsseitige und linksseitige akute t-VNS wie weiter oben beschrieben von De Couck und Kollegen (2017). Dabei führte die rechtsseitige t-VNS zu einer signifikanten Zunahme der SDNN verglichen mit der Baseline, die linksseitige Stimulation zeigte hierfür nur eine Tendenz. Weder für die rechts- noch für die linksseitige t-VNS konnten signifikante Veränderungen weiterer HRV-Parameter gefunden werden und letztlich zeigten sich die Unterschiede zwischen rechts- und linksseitiger Stimulation auch nicht signifikant. De Couck und Kollegen vermuteten dennoch zunächst einen größeren Einfluss der rechtsseitigen t-VNS und führten deshalb ihre Studie 2 mit verlängerter (60 min statt 10 min), rechtsseitiger Stimulation durch. Dabei konnte aber keine über die Effekte von Störfaktoren hinausgehende Wirkung nachgewiesen werden.

Eine abschließende Beurteilung bezüglich möglicher Seitendifferenzen der Effekte der t-VNS auf die HRV kann also aktuell nicht durchgeführt werden. Entsprechend der aktuellen Literatur ist jedoch nicht anzunehmen, dass der Einsatz der rechtsseitigen an Stelle der linksseitigen t-VNS in dieser Studie zu einem größeren Effekt auf die HRV geführt hätte.

Auch die Frage, ob die i-VNS gegebenenfalls einen größeren Effekt auf die HRV hat als die t-VNS lässt sich nicht abschließend beantworten. So ist zum einen ein Vergleich der Studien häufig sehr schwierig, da u.a. die Stimulationsseite, die Stimulationsparameter, die Stimulationsdauer, die Stichprobengröße, das Patientenkollektiv und die verwendeten Stimulationsgeräte verschieden sind. Zum anderen sind die Ergebnisse dieser i-VNS-Studien bezüglich des Einflusses auf die HRV inkonsistent (siehe 1.5.2.1). Bezüglich der möglichen Wirkung der VNS auf die kardiale autonome Funktion muss hier jedoch explizit auf einen Unterschied zwischen i-VNS und t-VNS hingewiesen werden, denn im Gegensatz zur unilateralen t-VNS führt die unilaterale i-VNS direkt zu elektrischen Signalen über die Efferenzen des entsprechenden stimulierten Vagusnervs zum Herzen und könnte so zu seitendifferenten Effekten auf den kardialen autonomen Tonus führen (Chen et al., 2015).

Zuletzt muss auch das wiederkehrende Problem angesprochen werden, dass das optimale Setting und die optimalen Stimulationsparameter aktuell nicht bekannt sind und fehlende/geringe Effekte der t-VNS auf die kardiale autonome Funktion auch hierauf zurückzuführen sein könnten.

4.4 Allgemeine Aspekte

Im Weiteren sollen noch Aspekte dieser Studie, die von allgemeiner Bedeutung für den Einsatz der t-VNS sind, in Zusammenschau mit aktueller Literatur diskutiert werden. Denn für einen bestmöglichen Einsatz der t-VNS ist es nicht nur notwendig den passenden Indikations-/Wirkungsbereich zu kennen, sondern es müssen auch die optimalen Stimulationsparameter, ausreichende „Dosis“, geeignete Seite der Stimulation und exakter Stimulationsort bekannt sein. Schließlich ist auch die Wahl einer geeigneten Sham-Bedingung wichtig für eine valide Schlussfolgerung aus erzielten Studien-Ergebnissen.

4.4.1 Stimulationsparameter

Eine Schwierigkeit bei der t-VNS und damit auch dieser Studie ist es, dass die optimalen Stimulationsparameter noch unbekannt sind (Badran et al., 2018c) und es somit kein etabliertes klinisches Paradigma gibt, wie die t-VNS appliziert werden sollte (Howland, 2014).

Die bisher durchgeführten Studien konnten hierüber noch keinen ausreichenden Aufschluss geben, weil den verschiedenen beobachteten Effekten oft verschiedene Pulsweiten, -frequenzen und Simulationsintensitäten zugrunde liegen (siehe Einleitung). Entsprechend erschwert ist der Vergleich zwischen einzelnen Studien, da teilweise sehr unterschiedliche Stimulationsprotokolle und -parameter eingesetzt wurden. Am Beispiel der Frequenz kann gezeigt werden, wie unterschiedlich die eingesetzten Parameter sein können: die Spannweite reicht von 1,5 Hz (z.B. Hein et al., 2013) über 20 Hz (z.B. Rong et al., 2016) bis hin zu 120 Hz (z.B. Trevizol et al., 2016) (zitiert nach Kong et al., 2018). Dabei stellen die Stimulationsfrequenz, aber auch die Stimulationsintensität entscheidende Parameter der t-VNS dar (Kong et al., 2018).

In dieser Studie wurde in allen Gruppen eine Stimulationsfrequenz von 20 Hz und eine Pulsweite von 200 μ s eingesetzt. Im Gegensatz dazu wurden in den Experimentalgruppen zwei Stimulationsintensitäten miteinander verglichen: der individuelle Wert von SW+0,6 mA in der realLow-Gruppe und der feste Wert von 5 mA in der realHigh-Gruppe.

Dabei weisen die Ergebnisse dieser Studie auf eine mögliche Intensitätsabhängigkeit der Effekte der t-VNS hin. So gab es wie beschrieben vorsichtige Hinweise darauf, dass

beim d2-Test die Leistungsgüte bzw. die Genauigkeit/Sorgfalt der Testbearbeitung durch die t-VNS verbessert werden konnte, wobei diese ausschließlich in der realLow-Gruppe signifikant gesteigert wurde und sich in der realHigh-Gruppe hierfür nur ein Trend zeigte. Hingegen nahm der pNN50-Wert als Maß der Spontanvariabilität der Herzraten ausschließlich in der realHigh-Gruppe signifikant zu. Diese Ergebnisse können auch dahingehend interpretiert werden, dass unterschiedliche Effekte über unterschiedliche Wirkmechanismen und Regelkreisläufe vermittelt werden könnten. Daraus würde wiederum folgen, dass die zu wählenden optimalen Stimulationsparameter, wie z.B. die Intensität, abhängig vom gewünschten Effekt zu wählen wären.

Letztlich gibt es aktuell nur sehr wenige systematische Studien bzgl. der optimalen Stimulationsintensität der t-VNS (Kong et al., 2018).

Verkompliziert wird die Suche nach einem optimalen Stimulationsparadigma weiterhin dadurch, dass sich die Parameter gegenseitig beeinflussen, so z.B. Stimulationsintensität und -frequenz (Kong et al., 2018). So konnten Bauer et al. (2016) zeigen, dass Individuen, die mit einer niedrigeren Frequenz stimuliert werden dazu tendieren, höhere Stimulationsintensitäten zu tolerieren als Individuen, die mit höherer Frequenz stimuliert werden.

Abschließend muss zudem in Betracht gezogen werden, dass die optimalen Stimulationsparameter nicht nur vom gewünschten Effekt abhängen könnten, sondern möglicherweise auch interindividuell variieren. Es könnte daher ratsam sein, die optimalen Stimulationsparameter für die Probanden/Patienten anhand geeigneter Indikatoren, denkbar sind z.B. VSEP oder EEG-Output, individuell zu bestimmen.

4.4.2 Akute vs chronische Stimulation

Es gibt nur sehr wenige Studien, die die „Dosiseffekte“ der t-VNS, d.h. wie lange und wie oft die t-VNS appliziert werden sollte, untersuchten (Kong et al., 2018).

In dieser Pilotstudie sollten gezielt die akuten Effekte der t-VNS auf Befindlichkeit, Kognition und HRV bei gesunden Probanden untersucht werden. Ziel war es mögliche Effekte zu erforschen, von denen auch Gesunde profitieren können. Zudem sollte so die Methode der t-VNS weiter charakterisiert werden, um dann in zukünftigen Studien den langfristigen Einsatz in verschiedenen Populationen zu untersuchen.

Könnten nun die nur geringen Effekte der t-VNS in dieser Studie darauf beruhen, dass bei akuter Stimulation die „Dosis“ nicht ausreichend war, um substantziellere Effekte zu erzielen?

Dagegen spricht, dass in einigen Studien bereits durch eine akute Stimulation signifikante Effekte der t-VNS gezeigt werden konnten (z.B. Colzato et al., 2018, Jacobs et al., 2015, Jongkees et al., 2018, Antonino et al., 2017). Hingegen beschreiben Ben-Menachem et al. (2015) in ihrer Übersichtsarbeit die konsistente Beobachtung, dass die Wirksamkeit der VNS, zumindest bei Depressionen und Epilepsie, sich mit der Zeit verbesserte (Rush et al., 2005b, Ben-Menachem, 2002, Morris and Mueller, 1999, Nahas et al., 2005, Siddiqui et al., 2010, Ryzi et al., 2013). Auch Fiedler und Bajbouj (2007) berichten in ihrer Übersichtsarbeit, dass in allen Studien (Sackeim et al., 2001b, Rush et al., 2005b, Rush et al., 2005a, George et al., 2005) ein ungewöhnlich hoher Anteil an „late responders“ zu beobachten war und die durchschnittliche Responsezeit 10,6 Monate betrug. Entsprechend kommen sie (Fiedler et Bajbouj, 2007) zu dem Schluss, dass die therapeutische Wirkung der VNS erst verzögert eintritt. Auch Ginn und Kollegen (2019) berichten, dass die Studienlage zeigt, dass die Behandlung von Depressionen durch die VNS kein schneller Prozess ist und es durchschnittlich bis zu 9 Monate dauert, bis ein Ansprechen eintritt.

Es muss jedoch erwähnt werden, dass es sich bei vielen der ausgewerteten Studien in den zitierten Übersichtsarbeiten um i-VNS-Studien und folglich bei dem untersuchten Kollektiv um Patienten mit therapieresistenten Depressionen und Epilepsie handelte. Folglich ist eine daraus abgeleitete Schlussfolgerung bezüglich der notwendigen „Dosis“ zur Erzielung von Effekten bei gesunden Probanden nur unter Vorbehalt und mit deutlichen Einschränkungen möglich.

Letztlich gilt es also in weiteren, gut angelegten Studien neben den optimalen Stimulationsparametern auch die notwendige „Dosis“ der VNS zu identifizieren und so einen weiteren entscheidenden Schritt in der Entwicklung der VNS zu gehen.

4.4.3 Stimulationsort (Tragus vs Cymba conchae)

In dieser Studie wurde für die aktive t-VNS der Tragus als Stimulationsort gewählt (Begründung siehe Einleitung).

Neben dem Tragus ist die Cymba conchae der häufigste Stimulationsort im Rahmen der t-VNS (Badran et al., 2018a), da er 100% der Nervenfasern vom Vagusnerv erhält (Peuker and Filler, 2002).

Die Wahl des Tragus als Stimulationsort zur aktiven t-VNS stützte sich dabei in einigen Studien zumindest teilweise auf die Ergebnisse einer Studie von Peuker und Filler (2002). Dies ist die einzige veröffentlichte Studie, bei der die Ohren von Leichen präpariert wurden und anschließend detailliert die Nervenverteilung verschiedener Innervationsgebiete der Außenfläche des menschlichen Ohrs beschrieben wurde. Burger und Verkuil (2018) konnten jedoch Inkonsistenzen in dieser Arbeit nachweisen, u.a. bzgl. der Innervation des Tragus, die von den Autoren (Peuker and Filler, 2002) nicht ausgeräumt werden konnten. Burger und Verkuil kamen deshalb zu dem Schluss, dass aufgrund der Inkonsistenzen der Studie von Peuker und Filler daraus nicht abgeleitet werden sollte, dass der Tragus tatsächlich vom ABVN innerviert wird und empfahlen weitere anatomische Studien, die dies beweisen müssten. Sie sind der Meinung, dass deshalb auch die Interpretation der Studien, die den Tragus zur t-VNS nutzen, beeinflusst wird.

Könnte es also sein, dass aufgrund der Auswahl des Tragus als Stimulationsort in dieser Studie die Interpretation der Ergebnisse erschwert oder gar unmöglich ist?

Bei der Beantwortung dieser Frage muss zunächst verdeutlicht werden, dass die Nutzung des Tragus als Stimulationsort für die t-VNS keinesfalls nur auf den Ergebnissen der Studie von Peuker et Filler beruht.

So zeigten die Ergebnisse von Badran und Kollegen (2017), dass der Tragus ein biologisch aktives Zielgebiet der t-VNS ist. Auch eine weitere Studie von Badran und Kollegen (2018b) etablierte den linken Tragus als einen biologisch aktiven Stimulationsort, der es ermöglicht, transkutan den ABVN und darüber das afferente vagale Netzwerk zu stimulieren.

Daneben trugen auch Yakunina und Kollegen (2017) mit ihrer Neuroimaging-Studie zur Charakterisierung verschiedener Stimulationsorte am Ohr bei. Sie verglichen dabei die fMRI-Signalveränderungen, die durch eine 25 Hz-Stimulation am Tragus, der

inferoposterioren Wand des äußeren Gehörgangs, der Cymba conchae und dem Ohrläppchen hervorgerufen wurden. Die Ergebnisse zeigten, dass die Stimulation am Tragus und der Cymba conchae zu einer signifikant größeren Aktivierung des NTS und Locus coeruleus führte als die Kontrollstimulation am Ohrläppchen. Erwähnt werden muss, dass dabei weitere ROI-Analysen zeigten, dass nur die Stimulation der Cymba conchae verglichen mit der Kontrollstimulation sowohl im NTS als auch im Locus coeruleus zu einer signifikant größeren Aktivierung führte.

Neben den genannten Imaging-Studien (Badran et al., 2018b, Yakunina et al., 2017) zeigen auch Herzfrequenzdaten bei Erwachsenen (Badran et al., 2018c), dass die Tragus-Stimulation vagale Afferenzen aktiviert. Weitere Studien haben ferner gezeigt, dass durch die Tragus-Stimulation VSEP hervorgerufen werden können (Fallgatter et al., 2003, Fallgatter et al., 2005, Polak et al., 2009) und zudem die HRV beeinflusst und die sympathische Aktivität reduziert werden kann (Clancy et al., 2014).

Zusammenfassend ist die Auswahl des Tragus als Stimulationsort also durch die Ergebnisse verschiedener Studien gut begründet und folglich die Interpretierbarkeit der Ergebnisse dieser Studie gut möglich.

Aktuell wird jedoch noch immer erforscht, welcher Stimulationsort denn die optimale Stelle zur Stimulation im Rahmen der t- VNS am Ohr darstellt (Badran et al., 2019). Dabei sind wie oben erwähnt die zwei am häufigsten verwendeten Stellen für die t-VNS der Tragus und die Cymba conchae (Badran et al., 2018a).

Zu bedenken ist dabei, dass die Innervation durch den ABVN interindividuell variieren kann und es noch weitere Nerven in diesem Gebiet gibt, was es zu einer Herausforderung macht, den ABVN konsistent bei unterschiedlichen Individuen zu stimulieren (Badran et al., 2018b).

Zudem ist es möglich, dass die Stimulation an verschiedenen Stellen des Ohres mit ABVN-Versorgung verschiedene Wirkmechanismen und „brain paths“ beeinflusst. Das wiederum könnte zu ortsabhängig unterschiedlichen Effekten führen. Es sind deshalb weitere Studien notwendig, um systematisch Verbindungen zwischen verschiedenen Stimulationsorten und verschiedenen Hirnarealen zu untersuchen.

Auch die Entwicklung bzw. der Einsatz von Verfahren, die eine In-vivo-Darstellung der Nervenversorgung des Ohres ermöglichen würden helfen und ggf. sogar eine individualisierte Auswahl des exakten Stimulationsortes ermöglichen. Badran und Kollegen (2018a) nennen hierfür beispielsweise die Diffusions-Tensor-Bildgebung

(= DTI = diffusion tensor imaging), eine Variante der diffusionsgewichteten MRT als eine mögliche zukünftige Option.

4.4.4 linksseitige vs rechtsseitige aurikuläre Stimulation

In dieser Studie wurde die t-VNS linksseitig durchgeführt, womit diesbezüglich eine gute Vergleichbarkeit mit anderen t-VNS-Studien besteht, die zum allergrößten Teil ebenfalls auf der linken Seite stimulierten.

Dabei setzten die meisten Studien die linksseitige t-VNS ein, da man davon ausging, dass dies die sicherere Variante sei (Badran et al., 2019), insbesondere hinsichtlich möglicher kardialer Nebenwirkungen.

Da es aber keine direkten Verbindungen des ABVN zum Herzen gibt (Sperling et al., 2010, Kreuzer et al., 2012), sollte sowohl die links- als auch die rechtsseitige t-VNS sicher sein (Kong et al., 2018). Auch eine große Studie von Badran und Kollegen 2019 zeigte, dass die rechtsseitige t-VNS das Risiko für Nebenwirkungen und unerwünschte Ereignisse nicht ansteigen ließ (Badran et al., 2019).

Gute Studien mit einem systematischen Vergleich möglicher Seitendifferenzen der t-VNS stehen dabei noch aus.

4.4.5 Ohrläppchen als Sham geeignet?

Neben der geeigneten Auswahl der Stimulationsbedingungen der aktiven t-VNS in der Experimentalgruppe sind auch geeignete Sham-Bedingungen in der Kontrollgruppe wichtig, um valide Schlussfolgerungen aus erzielten Studienergebnissen ziehen zu können.

Dabei stellte Rangon (2018) die weitverbreitete und auch in dieser Studie genutzte Wahl des Ohrläppchens als Sham-Reizort in Frage. Dabei vermutete Rangon, dass das Ohrläppchen, das auch schon seit langer Zeit als Akupunkturpunkt genutzt wird, auf elektrische Stimulation möglicherweise nicht so neutral bzgl. der Effekte auf ZNS und Verhalten anspricht wie angenommen, was es wiederum als Sham-Ort ungeeignet mache. Um ihre Argumentation zu untermauern, bezieht sie sich auf eine fMRI-Studie von Romoli und Kollegen (2014). In dieser rief die elektrische Stimulation der Scapha

(= Helixrinne = Vertiefung der Ohrmuschel zwischen zwei Knorpelfalten, die man als Helix und Antihelix bezeichnet) nur eine somatosensorische Aktivierung hervor, wohingegen die Stimulation eines Punktes knapp oberhalb des Ohrläppchens auf dem Antitragus zu einer weitreichenderen Aktivierung kortikaler und limbischer Regionen führte.

Könnte also die Auswahl des Ohrläppchens als Sham-Reizort in dieser Studie über wesentlich weitreichendere Aktivierungen als angenommen die Ergebnisse beeinflusst haben? Und könnten auf diese Weise ungeeignete Vergleichsbedingungen für die t-VNS bezogenen Daten entstanden sein, was wiederum korrekte Schlussfolgerungen unmöglich macht?

Zunächst muss darauf hingewiesen werden, dass keiner der Stimulationsorte der von Rangon erwähnten Studie von Romoli und Kollegen 2014 sich tatsächlich am Ohrläppchen befand und die beobachteten Aktivierungen nach Stimulation des Punktes am Antitragus auch der Nähe zu vagal innervierten Gebieten des Ohres geschuldet sein könnten (Keute et al., 2018).

Des Weiteren zeigte nicht nur eine anatomische Studie (Peuker and Filler, 2002), dass das Ohrläppchen frei von vagaler Innervation ist, sondern bei Stimulation des Ohrläppchens konnten auch keine VSEP hervorgerufen werden (Fallgatter et al., 2003) und eine kürzlich durchgeführte fMRI-Studie zeigte, dass diese Form der Kontrollstimulation zu keiner Aktivierung des Hirnstamms führte und nur eine somatosensorische Aktivierung im Gyrus postcentralis nachweisbar war (Kraus et al., 2013).

Auch in einer weiteren fMRI-Studie (Frangos et al., 2015) führte die elektrische Stimulation am Ohrläppchen nicht zu einer Aktivierung des NTS im Hirnstamm, wohingegen die der ABVN-innervierten Cymba conchae das tat.

Auch Badran und Kollegen (2018b) zeigten nicht nur, dass durch Stimulation des linken Tragus (des Ohres) transkutan der ABVN und darüber das afferente vagale Netzwerk aktiviert wurde, sondern auch, dass die Kontroll-Simulation am Ohrläppchen dies nicht tat.

Somit erfüllt die Stimulation am Ohrläppchen die Anforderung, als Sham-Reizort keine systematischen Effekte auf die neuronalen Schaltkreise zu haben, die vom Vagusnerv aktiviert werden.

Zudem sollte die Sham-Stimulation idealerweise nicht von der aktiven t-VNS zu unterscheiden sein, um auszuschließen, dass Stimulationseffekte einzig auf der Wahrnehmung des elektrischen Stroms beruhen. Entsprechend wurde in der Kontrollstimulation dieser Studie die aktive Stimulation imitiert, d.h. es wurden gleiche Stimulationsparameter eingesetzt, jedoch mit dem Ohrläppchen an einer Stelle des Ohres, die nicht vom ABVN innerviert wird (Peucker and Filler, 2002). Einschränkend muss vermerkt werden, dass möglicherweise eine unterschiedliche Empfindlichkeit bzw. Sensibilität am Tragus und dem Ohrläppchen besteht.

Neben dem in dieser und auch in zahlreichen weiteren Studien (z.B. Sellaro et al., 2018) eingesetzten Sham-Protokoll gibt es weitere Arten der Kontroll-Stimulation (Keute et al., 2018) wie das Anbringen der Stimulationselektroden am Ohr, jedoch ohne Applikation von Strom (z.B. Hein et al., 2013), durch Applikation elektrischen Stroms mit niedrigerer Frequenz oder Intensität (z.B. Bauer et al., 2016) oder durch Stimulation an der Scapha des Ohres (z.B. Fang et al., 2016).

Ein Kontrollprotokoll, bei dem die Elektroden im Innervationsgebiet des ABVN platziert werden, jedoch kein Strom appliziert wird, kann möglicherweise die Interpretation der t-VNS-Effekte verzerren, denn die t-VNS ruft ein Kribbelempfinden hervor, welches während eines solchen Kontrollprotokolls ohne Strom nicht auftritt. Auf diese Weise wird die Erwartung des Probanden gegenüber der Intervention dergestalt vorhersehbar, dass die t-VNS vom Probanden als wirksam (d.h. Placebo) oder als schädlich (d.h. Nocebo) eingeschätzt wird (Antonino et al., 2017). Placebo- und Nocebo-Effekte wiederum können per se Studienergebnisse beeinflussen, z.B. die autonome Regulation (Meissner, 2011).

Die Stimulation im Versorgungsgebiet des ABVN (sprich Tragus oder Cymba conchae), jedoch mit niedrigerer Frequenz oder Intensität als bei der aktiven Stimulation (z.B. Bauer et al., 2016) ist dabei auch nicht unproblematisch, denn zum aktuellen Zeitpunkt ist es unklar, ob und wie eine Stimulation mit niedrigerer Frequenz oder Intensität den Vagusnerv beeinflussen kann verglichen mit einer höheren Frequenz und/oder Intensität. Hein und Kollegen (2013) z.B. konnten einen antidepressiven Effekt bereits bei Einsatz einer Stimulationsfrequenz von nur 1,5 Hz zeigen.

Die Scapha ist, wie auch das Ohrläppchen, frei von vagaler Innervation und nur vom N. auricularis magnus (C2/C3) innerviert (Peucker and Filler, 2002). Entsprechend ist es denkbar, dass auch die Scapha als Sham-Reizort eingesetzt werden könnte.

4.5 Limitationen meiner Studie

Zunächst ist hier als Limitation das untersuchte Kollektiv und daraus abgeleitet die Stichprobengröße zu nennen. Denn wie beschrieben wurden ausschließlich gesunde Probanden in diese Studie eingeschlossen. Die Probanden waren überwiegend jung (Durchschnittsalter: realHigh: 31,76; realLow: 27,28; shamLow: 33,94) und die Ausgangswerte der Befindlichkeitsskala, der kognitiven Tests und die HRV-Werte zeigten bereits zu Beginn der Untersuchung gute kognitive Fähigkeiten sowie ein gutes Wohlbefinden und normale HRV-Werte an. Dementsprechend kann es sein, dass mögliche Effekte der t-VNS auf Befindlichkeit, Kognition und autonome Funktion in einem solchen Kollektiv (wesentlich) geringer ausfallen, als sie das in einem kranken Kollektiv bzw. bei Patienten (z.B. mit Depressionen, eingeschränkten kognitiven Funktionen oder autonomer Dysbalance) tun würden. Folglich kann es schwerer sein, diese Effekte in diesem gesunden Kollektiv zu messen und es besteht die Möglichkeit, dass die Stichprobe noch größer sein müsste, um diese Effekte entsprechend zu erkennen bzw. zu beweisen.

Des Weiteren wurde die Wirksamkeit der t-VNS nicht dahingehend überprüft, ob sie tatsächlich zu einer Zunahme der vagalen Aktivität führte. Hierfür könnten möglicherweise in Zukunft geeignete HRV-Parameter eingesetzt werden. Unter Einbezug dessen, dass aktuell kein Konsens bzgl. eines geeigneten Stimulationsparadigmas besteht und zusätzlich interindividuelle Unterschiede (z.B. Reizschwelle) möglich sind, würde ein solcher Nachweis einer Vagusaktivierung weitere Sicherheit bei der Interpretation von Studienergebnissen geben. So ließen sich erreichte Effekte tatsächlich auf eine Vagusaktivierung zurückführen und umgekehrt könnte bei ausbleibenden Effekten eine fehlende Vagusaktivierung als Ursache dessen ausgeschlossen werden.

Da die in dieser Studie gezeigten (geringen) Effekte der t-VNS durch eine einmalige Stimulation erreicht wurden ist eine Aussage über langfristige Effekte durch eine chronische t-VNS nicht möglich.

4.6 Zusammenfassung/Ausblick/Zukunft der t-VNS

Zusammenfassend konnten in dieser Studie geringe Effekte der t-VNS auf einen kognitiven Parameter (F%-Wert des d2-Tests) sowie einen einzelnen HRV-Parameter (pNN50) gezeigt werden, wobei es Hinweise auf eine Intensitätsabhängigkeit der einzelnen Effekte gab. Auf die übrigen erfassten kognitiven Parameter und die weiteren gemessenen HRV-Parameter sowie die Befindlichkeit konnte kein Einfluss der t-VNS nachgewiesen werden. Bestätigt werden konnte das gute Sicherheitsprofil und die gute Tolerabilität dieser Form der transkutanen aurikulären Stimulation.

Die effektive Behandlung vieler Erkrankungen erfordert den Einsatz vieler Behandlungsstrategien, unter denen die Neuromodulation eine zunehmend wichtige Rolle spielt. Dabei stehen Verfahren der Neuromodulation im Fokus, die die Nervenaktivität durch zielgerichtete Applikation elektrischer Stimuli normalisieren bzw. modulieren sollen, z.B. eben die t-VNS (Ginn et al., 2019).

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die t-VNS als sichere Methode der Neuromodulation eingesetzt werden kann. In keinem der untersuchten Parameter von Befindlichkeit, Kognition und vegetativer Regulation kam es zu signifikanten negativen Effekten. Vielmehr gab es Anzeichen dafür, dass sich die t-VNS auf diese Parameter positiv auswirken könnte, was jedoch statistisch noch nicht signifikant greifbar war.

Das zukünftige Potenzial und die möglichen Einsatzbereiche sind vielfältig. T-VNS ist vielversprechend als alleinige oder zusätzliche Therapieoption für eine Reihe neuropsychologischer Erkrankungen und kann potenziell eingesetzt werden bei Erkrankungen mit autonomer Dysbalance.

Der Vorteil der Nicht-Invasivität der t-VNS verglichen mit der i-VNS ist dabei offensichtlich, da Patienten davon profitieren, dass die t-VNS bereits früher im Krankheitsverlauf mit einem guten Nutzen-Risiko-Verhältnis eingesetzt werden kann und keine Therapieresistenz gegeben sein muss als Rechtfertigung für deren Einsatz. Zudem könnte das Spektrum auf den Einsatz bei Gesunden, z.B. bei leichtem Missbefinden, Konzentrationsstörungen oder gesteigertem Stress/Anspannung erweitert werden. Zudem wird durch die t-VNS ein ambulanter Einsatz dieses Verfahrens möglich.

Zum jetzigen Zeitpunkt ist noch keine abschließende Beurteilung der t-VNS möglich und weitere Studien müssen abgewartet werden, um diese interessante Form der

Neuromodulation in ihrer Wirksamkeit zu belegen. Dabei sollte es sich um systematische, randomisierte, kontrollierte Studien mit großer Stichprobe und Follow-Up-Untersuchungen handeln. Zudem sollten Neuroimaging, Entzündungsmarker sowie Maße des vagalen Tonus und neuraler Transmitter miteinbezogen werden, um das Verständnis der t-VNS zu vertiefen und deren Entwicklung voranzutreiben (Kong et al., 2018).

Die optimalen Stimulationsparameter und die ausreichende „Dosis“ zu identifizieren stellt einen entscheidenden nächsten Schritt der Erforschung der t-VNS dar. Aber auch langfristige Effekte und alternative Stimulationsorte (systematischer Vergleich Tragus vs Cymba conchae) müssen eruiert werden. Dann kann die t-VNS mit optimalem Stimulationsparadigma an die jeweilige Erkrankung bzw. gewünschte Wirkungsweise angepasst eingesetzt werden.

Wenn man bedenkt, dass die Innervation durch den ABVN interindividuell variieren kann und es noch weitere Nerven/Nervenäste in diesem Gebiet gibt, muss zudem die Herausforderung angegangen werden, den ABVN konsistent bei unterschiedlichen Individuen zu stimulieren (Badran et al., 2018b). Entsprechend könnte zukünftig auch eine Stimulation mit individuell optimierten Parametern sinnvoll sein, z.B. nach Beurteilung der vagalen Aktivität anhand bestimmter Marker. Deren Einsetzbarkeit ist ebenfalls in folgenden Studien zu eruieren.

5. Zusammenfassung

Einleitung: Die elektrische Stimulation des Vagusnervs im Halsbereich durch ein operativ implantiertes VNS-Gerät ist ein seit vielen Jahren bei therapieresistenter Epilepsie und Depression zugelassenes und mittlerweile bei verschiedenen weiteren Erkrankungen eingesetztes Verfahren. Aufgrund der Risiken und Nebenwirkungen dieses invasiven Verfahrens sind zunehmend nicht-invasive, transkutane Zugangswege (t-VNS) als Alternative in Erprobung, insbesondere die Stimulation des Ramus auricularis nervi vagi. Die Charakterisierung dieses Zugangsweges und die potenziell günstigen Effekte der t-VNS bedürfen jedoch weiterer Untersuchungen. Deshalb wurden im Rahmen dieser Studie mögliche Effekte der t-VNS auf die Befindlichkeit, kognitive Parameter und die autonome Funktion untersucht.

Material und Methoden: Es wurden 50 gesunde Probanden randomisiert jeweils einer von drei Gruppen zugeordnet: zwei Experimentalgruppen mit elektrischer Stimulation am Tragus und einer Intensität des Schwellenwertes $+0,6\text{mA}$ bzw. 5mA sowie eine Kontrollgruppe mit elektrischer Stimulation am Lobus auriculae. Die Versuchsteilnehmer mussten eine Reihe psychometrischer Tests (Bf-S, d2-Test, ZVT, RWT) vor und deren Parallelformen während elektrischer Stimulation bearbeiten. Zudem wurden während beider Testreihen kontinuierlich verschiedene hämodynamische Parameter zur Überwachung der Probanden und die IBIs zur Berechnung der HRV erfasst.

Ergebnisse: Zusammenfassend konnten in dieser Studie geringe Effekte der t-VNS auf einen kognitiven Parameter (F%-Wert des d2-Tests) sowie einen einzelnen HRV-Parameter (pNN50) gezeigt werden, wobei es Hinweise auf eine Intensitätsabhängigkeit der einzelnen Effekte gab. Auf die übrigen erfassten kognitiven Parameter und die weiteren gemessenen HRV-Parameter sowie die Befindlichkeit konnte kein Einfluss der t-VNS nachgewiesen werden. Bestätigt werden konnte das gute Sicherheitsprofil und die gute Tolerabilität der t-VNS.

Diskussion: Die geringen Effekte der t-VNS in dieser Studie sind möglicherweise teilweise auf einen Placebo-Effekt, Lern-/Übungseffekte und die Untersuchung gesunder Probanden mit bestehender Homöostase und physiologisch ablaufenden Regelkreisläufen zurückzuführen. Zudem ist das optimale Setting der t-VNS aktuell nicht bekannt. Denkbar ist ferner, dass die optimalen Stimulationsparameter vom gewünschten Effekt abhängen und interindividuell variieren. Abschließend rechtfertigt es diese Studie die t-VNS als Verfahren zur Neuromodulation weiter zu untersuchen und zeigt die Notwendigkeit weiterer systematischer Studien auf.

6. Literaturverzeichnis

- AARONSON, S. T., CARPENTER, L. L., CONWAY, C. R., REIMHERR, F. W., LISANBY, S. H., SCHWARTZ, T. L., MORENO, F. A., DUNNER, D. L., LESEM, M. D., THOMPSON, P. M., HUSAIN, M., VINE, C. J., BANOV, M. D., BERNSTEIN, L. P., LEHMAN, R. B., BRANNON, G. E., KEEPERS, G. A., O'REARDON, J. P., RUDOLPH, R. L. & BUNKER, M. 2013. Vagus nerve stimulation therapy randomized to different amounts of electrical charge for treatment-resistant depression: acute and chronic effects. *Brain Stimul*, 6, 631-40.
- AARONSON, S. T., SEARS, P., RUVUNA, F., BUNKER, M., CONWAY, C. R., DOUGHERTY, D. D., REIMHERR, F. W., SCHWARTZ, T. L. & ZAJECKA, J. M. 2017. A 5-Year Observational Study of Patients With Treatment-Resistant Depression Treated With Vagus Nerve Stimulation or Treatment as Usual: Comparison of Response, Remission, and Suicidality. *Am J Psychiatry*, 174, 640-648.
- ALBERT, U., MAINA, G., AGUGLIA, A., VITALUCCI, A., BOGETTO, F., FRONDA, C., DUCATI, A. & LANOTTE, M. 2015. Vagus nerve stimulation for treatment-resistant mood disorders: a long-term naturalistic study. *BMC Psychiatry*, 15, 64.
- ALI, II, PIRZADA, N. A., KANJWAL, Y., WANNAMAKER, B., MEDHKOUR, A., KOLTZ, M. T. & VAUGHN, B. V. 2004. Complete heart block with ventricular asystole during left vagus nerve stimulation for epilepsy. *Epilepsy Behav*, 5, 768-71.
- AMARK, P., STODBERG, T. & WALLSTEDT, L. 2007. Late onset bradyarrhythmia during vagus nerve stimulation. *Epilepsia*, 48, 1023-4.
- ANTONINO, D., TEIXEIRA, A. L., MAIA-LOPES, P. M., SOUZA, M. C., SABINO-CARVALHO, J. L., MURRAY, A. R., DEUCHARS, J. & VIANNA, L. C. 2017. Non-invasive vagus nerve stimulation acutely improves spontaneous cardiac baroreflex sensitivity in healthy young men: A randomized placebo-controlled trial. *Brain Stimul*, 10, 875-881.
- ARDELL, J. L. & RANDALL, W. C. 1986. Selective vagal innervation of sinoatrial and atrioventricular nodes in canine heart. *Am J Physiol*, 251, H764-73.
- ARDESCH, J. J., BUSCHMAN, H. P., VAN DER BURGH, P. H., WAGENER-SCHIMMEL, L. J., VAN DER AA, H. E. & HAGEMAN, G. 2007. Cardiac responses of vagus nerve stimulation: intraoperative bradycardia and subsequent chronic stimulation. *Clin Neurol Neurosurg*, 109, 849-52.
- ASCHENBRENNER, A., TUCHA, O. & LANGE, K. 2001. RWT: Regensburger Wortflüssigkeits-Test. *Hogrefe: Göttingen*.
- ASCONAPE, J. J., MOORE, D. D., ZIPES, D. P., HARTMAN, L. M. & DUFFELL, W. H., JR. 1999. Bradycardia and asystole with the use of vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy: a rare complication of intraoperative device testing. *Epilepsia*, 40, 1452-4.
- BADRAN, B., GLUSMAN, C., BADRAN, A., AUSTELLE, C., DEVRIES, W., BORCKHARDT, J. & GEORGE, M. 2017. The physiological and neurobiological effects of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (taVNS). *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation*, 10, 378.
- BADRAN, B. W., BROWN, J. C., DOWDLE, L. T., MITHOEFER, O. J., LABATE, N. T., COATSWORTH, J., DEVRIES, W. H., AUSTELLE, C. W., MCTEAGUE, L. M., YU, A., BIKSON, M., JENKINS, D. D. & GEORGE, M. S. 2018a. Tragus or cymba conchae? Investigating the anatomical foundation of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (taVNS). *Brain Stimul*, 11, 947-948.
- BADRAN, B. W., DOWDLE, L. T., MITHOEFER, O. J., LABATE, N. T., COATSWORTH, J., BROWN, J. C., DEVRIES, W. H., AUSTELLE, C. W., MCTEAGUE, L. M. &

- GEORGE, M. S. 2018b. Neurophysiologic effects of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (taVNS) via electrical stimulation of the tragus: A concurrent taVNS/fMRI study and review. *Brain Stimul*, 11, 492-500.
- BADRAN, B. W., MITHOEFER, O. J., SUMMER, C. E., LABATE, N. T., GLUSMAN, C. E., BADRAN, A. W., DEVRIES, W. H., SUMMERS, P. M., AUSTELLE, C. W., MCTEAGUE, L. M., BORCKARDT, J. J. & GEORGE, M. S. 2018c. Short trains of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (taVNS) have parameter-specific effects on heart rate. *Brain Stimul*, 11, 699-708.
- BADRAN, B. W., YU, A. B., ADAIR, D., MAPPIN, G., DEVRIES, W. H., JENKINS, D. D., GEORGE, M. S. & BIKSON, M. 2019. Laboratory Administration of Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation (taVNS): Technique, Targeting, and Considerations. *J Vis Exp*.
- BAJBOUJ, M., MERKL, A., SCHLAEPFER, T. E., FRICK, C., ZOBEL, A., MAIER, W., O'KEANE, V., CORCORAN, C., ADOLFSSON, R., TRIMBLE, M., RAU, H., HOFF, H. J., PADBERG, F., MULLER-SIECHENEDER, F., AUDENAERT, K., VAN DEN ABEELE, D., MATTHEWS, K., CHRISTMAS, D., ELJAMEL, S. & HEUSER, I. 2010. Two-year outcome of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression. *J Clin Psychopharmacol*, 30, 273-81.
- BARONE, L., COLICCHIO, G., POLICICCHIO, D., DI CLEMENTE, F., DI MONACO, A., MEGLIO, M., LANZA, G. A. & CREA, F. 2007. Effect of vagal nerve stimulation on systemic inflammation and cardiac autonomic function in patients with refractory epilepsy. *Neuroimmunomodulation*, 14, 331-6.
- BAUER, S., BAIER, H., BAUMGARTNER, C., BOHLMANN, K., FAUSER, S., GRAF, W., HILLENBRAND, B., HIRSCH, M., LAST, C., LERCHE, H., MAYER, T., SCHULZE-BONHAGE, A., STEINHOFF, B. J., WEBER, Y., HARTLEP, A., ROSENOW, F. & HAMER, H. M. 2016. Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation (tVNS) for Treatment of Drug-Resistant Epilepsy: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial (cMPsE02). *Brain Stimul*, 9, 356-363.
- BEEKWILDER, J. P. & BEEMS, T. 2010. Overview of the clinical applications of vagus nerve stimulation. *J Clin Neurophysiol*, 27, 130-8.
- BEN-MENACHEM, E. 2001. Vagus nerve stimulation, side effects, and long-term safety. *J Clin Neurophysiol*, 18, 415-8.
- BEN-MENACHEM, E. 2002. Vagus-nerve stimulation for the treatment of epilepsy. *Lancet Neurol*, 1, 477-82.
- BEN-MENACHEM, E., MANON-ESPAILLAT, R., RISTANOVIC, R., WILDER, B. J., STEFAN, H., MIRZA, W., TARVER, W. B. & WERNICKE, J. F. 1994. Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 1. A controlled study of effect on seizures. First International Vagus Nerve Stimulation Study Group. *Epilepsia*, 35, 616-26.
- BEN-MENACHEM, E., REVESZ, D., SIMON, B. J. & SILBERSTEIN, S. 2015. Surgically implanted and non-invasive vagus nerve stimulation: a review of efficacy, safety and tolerability. *Eur J Neurol*, 22, 1260-8.
- BENNINGHOFF, A., DRENCKHAHN, D. & WASCHKE, J. 2008. *Taschenbuch Anatomie*, Elsevier, Urban & Fischer München.
- BERNTSON, G. G., QUIGLEY, K. S., JANG, J. F. & BOYSEN, S. T. 1990. An approach to artifact identification: application to heart period data. *Psychophysiology*, 27, 586-98.
- BERNTSON, G. G. & STOWELL, J. R. 1998. ECG artifacts and heart period variability: don't miss a beat! *Psychophysiology*, 35, 127-32.
- BERRY, S. M., BROGLIO, K., BUNKER, M., JAYEWARDENE, A., OLIN, B. & RUSH, A. J. 2013. A patient-level meta-analysis of studies evaluating vagus nerve stimulation therapy for treatment-resistant depression. *Med Devices (Auckl)*, 6, 17-35.

- BIRKHOFER, A., SCHMIDT, G. & FORSTL, H. 2005. [Heart and brain -- the influence of psychiatric disorders and their therapy on the heart rate variability]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 73, 192-205.
- BÖCKELMANN, I. & SAMMITO, S. 2013. Messung psychischer Belastungen mit der Herzratenvariabilität–ein Ausblick. *Abrufbar unter: http://www.bsafb.de/fileadmin/downloads/baet2013/Vortrag_Boeckelmann_23022013_Osnabrueck_fuer_die_web.pdf (zuletzt aufgerufen am 31.08. 2016).*
- BOON, P., MOORS, I., DE HERDT, V. & VONCK, K. 2006. Vagus nerve stimulation and cognition. *Seizure*, 15, 259-63.
- BORUSIAK, P., ZILBAUER, M., CAGNOLI, S., HELDMANN, M. & JENKE, A. 2009. Late-onset cardiac arrhythmia associated with vagus nerve stimulation. *J Neurol*, 256, 1578-80.
- BRICKENKAMP, R. 2002. *Test d2 Aufmerksamkeits-Belastungs-Test; 9. überarbeitete und neu normierte Auflage.*
- BUCCELLETTI, E., GILARDI, E., SCAINI, E., GALIUTO, L., PERSIANI, R., BIONDI, A., BASILE, F. & SILVERI, N. G. 2009. Heart rate variability and myocardial infarction: systematic literature review and metanalysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 13, 299-307.
- BURGER, A. M. & VERKUIL, B. 2018. Transcutaneous nerve stimulation via the tragus: are we really stimulating the vagus nerve? *Brain Stimul*, 11, 945-946.
- BURGER, A. M., VERKUIL, B., VAN DIEST, I., VAN DER DOES, W., THAYER, J. F. & BROSSCHOT, J. F. 2016. The effects of transcutaneous vagus nerve stimulation on conditioned fear extinction in humans. *Neurobiol Learn Mem*, 132, 49-56.
- BUSCH, V., ZEMAN, F., HECKEL, A., MENNE, F., ELLRICH, J. & EICHHAMMER, P. 2013. The effect of transcutaneous vagus nerve stimulation on pain perception--an experimental study. *Brain Stimul*, 6, 202-9.
- CAPONE, F., ASSENZA, G., DI PINO, G., MUSUMECI, G., RANIERI, F., FLORIO, L., BARBATO, C. & DI LAZZARO, V. 2015. The effect of transcutaneous vagus nerve stimulation on cortical excitability. *J Neural Transm (Vienna)*, 122, 679-85.
- CARRENO, F. R. & FRAZER, A. 2016. The Allure of Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation as a Novel Therapeutic Modality. *Biol Psychiatry*, 79, 260-1.
- CHALMERS, J. A., QUINTANA, D. S., ABBOTT, M. J. & KEMP, A. H. 2014. Anxiety Disorders are Associated with Reduced Heart Rate Variability: A Meta-Analysis. *Front Psychiatry*, 5, 80.
- CHEN, M., YU, L., OUYANG, F., LIU, Q., WANG, Z., WANG, S., ZHOU, L., JIANG, H. & ZHOU, S. 2015. The right side or left side of noninvasive transcutaneous vagus nerve stimulation: Based on conventional wisdom or scientific evidence? *Int J Cardiol*, 187, 44-5.
- CIMPIANU, C. L., STRUBE, W., FALKAI, P., PALM, U. & HASAN, A. 2017. Vagus nerve stimulation in psychiatry: a systematic review of the available evidence. *J Neural Transm (Vienna)*, 124, 145-158.
- CLANCY, J. A., MARY, D. A., WITTE, K. K., GREENWOOD, J. P., DEUCHARS, S. A. & DEUCHARS, J. 2014. Non-invasive vagus nerve stimulation in healthy humans reduces sympathetic nerve activity. *Brain Stimul*, 7, 871-7.
- CLARK, K. B., KRAHL, S. E., SMITH, D. C. & JENSEN, R. A. 1995. Post-training unilateral vagal stimulation enhances retention performance in the rat. *Neurobiol Learn Mem*, 63, 213-6.
- CLARK, K. B., NARITOKU, D. K., SMITH, D. C., BROWNING, R. A. & JENSEN, R. A. 1999. Enhanced recognition memory following vagus nerve stimulation in human subjects. *Nat Neurosci*, 2, 94-8.
- CLARK, K. B., SMITH, D. C., HASSERT, D. L., BROWNING, R. A., NARITOKU, D. K. & JENSEN, R. A. 1998. Posttraining electrical stimulation of vagal afferents with

- concomitant vagal efferent inactivation enhances memory storage processes in the rat. *Neurobiol Learn Mem*, 70, 364-73.
- COLZATO, L. S., RITTER, S. M. & STEENBERGEN, L. 2018. Transcutaneous vagus nerve stimulation (tVNS) enhances divergent thinking. *Neuropsychologia*, 111, 72-76.
- COLZATO, L. S., SELLARO, R. & BESTE, C. 2017. Darwin revisited: The vagus nerve is a causal element in controlling recognition of other's emotions. *Cortex*, 92, 95-102.
- CRISTANCHO, P., CRISTANCHO, M. A., BALTUCH, G. H., THASE, M. E. & O'REARDON, J. P. 2011. Effectiveness and safety of vagus nerve stimulation for severe treatment-resistant major depression in clinical practice after FDA approval: outcomes at 1 year. *J Clin Psychiatry*, 72, 1376-82.
- DABAN, C., MARTINEZ-ARAN, A., CRUZ, N. & VIETA, E. 2008. Safety and efficacy of Vagus Nerve Stimulation in treatment-resistant depression. A systematic review. *J Affect Disord*, 110, 1-15.
- DE COUCK, M., CSERJESI, R., CAERS, R., ZIJLSTRA, W. P., WIDJAJA, D., WOLF, N., LUMINET, O., ELLRICH, J. & GIDRON, Y. 2017. Effects of short and prolonged transcutaneous vagus nerve stimulation on heart rate variability in healthy subjects. *Auton Neurosci*, 203, 88-96.
- DE COUCK, M., MRAVEC, B. & GIDRON, Y. 2012. You may need the vagus nerve to understand pathophysiology and to treat diseases. *Clin Sci (Lond)*, 122, 323-8.
- DE FERRARI, G. M., CRIJNS, H. J., BORGGREFE, M., MILASINOVIC, G., SMID, J., ZABEL, M., GAVAZZI, A., SANZO, A., DENNERT, R., KUSCHYK, J., RASPOPOVIC, S., KLEIN, H., SWEDBERG, K., SCHWARTZ, P. J. & CARDIOFIT MULTICENTER TRIAL, I. 2011. Chronic vagus nerve stimulation: a new and promising therapeutic approach for chronic heart failure. *Eur Heart J*, 32, 847-55.
- DE FERRARI, G. M., SANZO, A., BERTOLETTI, A., SPECCHIA, G., VANOLI, E. & SCHWARTZ, P. J. 2007. Baroreflex sensitivity predicts long-term cardiovascular mortality after myocardial infarction even in patients with preserved left ventricular function. *J Am Coll Cardiol*, 50, 2285-90.
- DE FERRARI, G. M. & SCHWARTZ, P. J. 2011. Vagus nerve stimulation: from pre-clinical to clinical application: challenges and future directions. *Heart Fail Rev*, 16, 195-203.
- DEGIORGIO, C. M., SCHACHTER, S. C., HANDFORTH, A., SALINSKY, M., THOMPSON, J., UTHMAN, B., REED, R., COLLINS, S., TECOMA, E., MORRIS, G. L., VAUGHN, B., NARITOKU, D. K., HENRY, T., LABAR, D., GILMARTIN, R., LABINER, D., OSORIO, I., RISTANOVIC, R., JONES, J., MURPHY, J., NEY, G., WHELESS, J., LEWIS, P. & HECK, C. 2000. Prospective long-term study of vagus nerve stimulation for the treatment of refractory seizures. *Epilepsia*, 41, 1195-200.
- DIETRICH, S., SMITH, J., SCHERZINGER, C., HOFMANN-PREISS, K., FREITAG, T., EISENKOLB, A. & RINGLER, R. 2008. [A novel transcutaneous vagus nerve stimulation leads to brainstem and cerebral activations measured by functional MRI]. *Biomed Tech (Berl)*, 53, 104-11.
- DOMNIAK, P. 1990. Pharmakologische Beeinflussung des sympathischen und parasympathischen Nervensystems bei Herzrhythmusstörungen. *Autonomes Nervensystem und Herzrhythmusstörungen*. Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 71.
- DUNNER, D. L., RUSH, A. J., RUSSELL, J. M., BURKE, M., WOODARD, S., WINGARD, P. & ALLEN, J. 2006. Prospective, long-term, multicenter study of the naturalistic outcomes of patients with treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*, 67, 688-95.

- ELGER, G., HOPPE, C., FALKAI, P., RUSH, A. J. & ELGER, C. E. 2000. Vagus nerve stimulation is associated with mood improvements in epilepsy patients. *Epilepsy Res*, 42, 203-10.
- ESHRAHGI, A. A., BUCHMAN, C. A. & TELISCHI, F. F. 2002. Sensory auricular branch of the facial nerve. *Otol Neurotol*, 23, 393-6.
- FAHY, B. G. 2010. Intraoperative and perioperative complications with a vagus nerve stimulation device. *J Clin Anesth*, 22, 213-22.
- FALLGATTER, A. J., EHLIS, A. C., RINGEL, T. M. & HERRMANN, M. J. 2005. Age effect on far field potentials from the brain stem after transcutaneous vagus nerve stimulation. *Int J Psychophysiol*, 56, 37-43.
- FALLGATTER, A. J., NEUHAUSER, B., HERRMANN, M. J., EHLIS, A. C., WAGENER, A., SCHEUERPFUG, P., REINERS, K. & RIEDERER, P. 2003. Far field potentials from the brain stem after transcutaneous vagus nerve stimulation. *J Neural Transm (Vienna)*, 110, 1437-43.
- FANG, J., RONG, P., HONG, Y., FAN, Y., LIU, J., WANG, H., ZHANG, G., CHEN, X., SHI, S., WANG, L., LIU, R., HWANG, J., LI, Z., TAO, J., WANG, Y., ZHU, B. & KONG, J. 2016. Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation Modulates Default Mode Network in Major Depressive Disorder. *Biol Psychiatry*, 79, 266-73.
- FIEDLER, U. & BAJBOUJ, M. 2007. Neuromodulation durch Vagusnervstimulation bei Depression. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie*, 4, 22-28.
- FORNAI, F., RUFFOLI, R., GIORGI, F. S. & PAPARELLI, A. 2011. The role of locus coeruleus in the antiepileptic activity induced by vagus nerve stimulation. *Eur J Neurosci*, 33, 2169-78.
- FOX, J. & WEISBERG, S. 2018. *An R companion to applied regression*, Sage publications.
- FRANGOS, E., ELLRICH, J. & KOMISARUK, B. R. 2015. Non-invasive Access to the Vagus Nerve Central Projections via Electrical Stimulation of the External Ear: fMRI Evidence in Humans. *Brain Stimul*, 8, 624-36.
- GAMBOA-ESTEVEES, F. O., MCWILLIAM, P. N. & BATTEN, T. F. 2004. Substance P (NK1) and somatostatin (sst2A) receptor immunoreactivity in NTS-projecting rat dorsal horn neurones activated by nociceptive afferent input. *J Chem Neuroanat*, 27, 251-66.
- GEORGE, M. S., RUSH, A. J., MARANGELL, L. B., SACKEIM, H. A., BRANNAN, S. K., DAVIS, S. M., HOWLAND, R., KLING, M. A., MORENO, F., RITBERG, B., DUNNER, D., SCHWARTZ, T., CARPENTER, L., BURKE, M., NINAN, P. & GOODNICK, P. 2005. A one-year comparison of vagus nerve stimulation with treatment as usual for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry*, 58, 364-73.
- GEORGE, M. S., WARD, H. E., JR., NINAN, P. T., POLLACK, M., NAHAS, Z., ANDERSON, B., KOSE, S., HOWLAND, R. H., GOODMAN, W. K. & BALLENGER, J. C. 2008. A pilot study of vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant anxiety disorders. *Brain Stimul*, 1, 112-21.
- GHACIBEH, G. A., SHENKER, J. I., SHENAL, B., UTHMAN, B. M. & HEILMAN, K. M. 2006a. Effect of vagus nerve stimulation on creativity and cognitive flexibility. *Epilepsy Behav*, 8, 720-5.
- GHACIBEH, G. A., SHENKER, J. I., SHENAL, B., UTHMAN, B. M. & HEILMAN, K. M. 2006b. The influence of vagus nerve stimulation on memory. *Cogn Behav Neurol*, 19, 119-22.
- GINN, C., PATEL, B. & WALKER, R. 2019. Existing and emerging applications for the neuromodulation of nerve activity through targeted delivery of electric stimuli. *Int J Neurosci*, 129, 1013-1023.

- GOADSBY, P. J., GROSBERG, B. M., MAUSKOP, A., CADY, R. & SIMMONS, K. A. 2014. Effect of noninvasive vagus nerve stimulation on acute migraine: an open-label pilot study. *Cephalalgia*, 34, 986-93.
- GRIMONPREZ, A., RAEDT, R., BAEKEN, C., BOON, P. & VONCK, K. 2015. The antidepressant mechanism of action of vagus nerve stimulation: Evidence from preclinical studies. *Neurosci Biobehav Rev*, 56, 26-34.
- GROVES, D. A., BOWMAN, E. M. & BROWN, V. J. 2005. Recordings from the rat locus coeruleus during acute vagal nerve stimulation in the anaesthetised rat. *Neurosci Lett*, 379, 174-9.
- HALLBOOK, T., LUNDGREN, J., STJERNQVIST, K., BLENNOW, G., STROMBLAD, L. G. & ROSEN, I. 2005. Vagus nerve stimulation in 15 children with therapy resistant epilepsy; its impact on cognition, quality of life, behaviour and mood. *Seizure*, 14, 504-13.
- HANDFORTH, A., DEGIORGIO, C. M., SCHACHTER, S. C., UTHMAN, B. M., NARITOKU, D. K., TECOMA, E. S., HENRY, T. R., COLLINS, S. D., VAUGHN, B. V., GILMARTIN, R. C., LABAR, D. R., MORRIS, G. L., 3RD, SALINSKY, M. C., OSORIO, I., RISTANOVIC, R. K., LABINER, D. M., JONES, J. C., MURPHY, J. V., NEY, G. C. & WHELESS, J. W. 1998. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. *Neurology*, 51, 48-55.
- HATTON, K. W., MCLARNEY, J. T., PITTMAN, T. & FAHY, B. G. 2006. Vagal nerve stimulation: overview and implications for anesthesiologists. *Anesth Analg*, 103, 1241-9.
- HE, W., JING, X., WANG, X., RONG, P., LI, L., SHI, H., SHANG, H., WANG, Y., ZHANG, J. & ZHU, B. 2013. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation as a complementary therapy for pediatric epilepsy: a pilot trial. *Epilepsy Behav*, 28, 343-6.
- HEIMANN, H., BOBON-SCHROD, H., SCHMOCKER, A.M., BOBON, D.P. 1975. Auto-évaluation de l'humeur par une liste d'adjectifs, la „Befindlichkeits-Skala“ (BS) de Zerssen. *Encephale*, 1, 165-83.
- HEIMANN, J.-F. & FRANKE-GRICKSCH, N. 2015. *Der Puls des Lebens: Die Signale des Herzens verstehen*, BoD–Books on Demand.
- HEIN, E., NOWAK, M., KIESS, O., BIERMANN, T., BAYERLEIN, K., KORNHUBER, J. & KRAUS, T. 2013. Auricular transcutaneous electrical nerve stimulation in depressed patients: a randomized controlled pilot study. *J Neural Transm (Vienna)*, 120, 821-7.
- HELMSTAEDTER, C., HOPPE, C. & ELGER, C. E. 2001. Memory alterations during acute high-intensity vagus nerve stimulation. *Epilepsy Res*, 47, 37-42.
- HENRY, T. R. 2002. Therapeutic mechanisms of vagus nerve stimulation. *Neurology*, 59, S3-14.
- HOPPE, C., HELMSTAEDTER, C., SCHERRMANN, J. & ELGER, C. E. 2001. No evidence for cognitive side effects after 6 months of vagus nerve stimulation in epilepsy patients. *Epilepsy Behav*, 2, 351-6.
- HOWLAND, R. H. 2014. Vagus Nerve Stimulation. *Curr Behav Neurosci Rep*, 1, 64-73.
- IRIARTE, J., URRESTARAZU, E., ALEGRE, M., MACIAS, A., GOMEZ, A., AMARO, P., ARTIEDA, J. & VITERI, C. 2009. Late-onset periodic asystolia during vagus nerve stimulation. *Epilepsia*, 50, 928-32.
- IWAO, T., YONEMOCHI, H., NAKAGAWA, M., TAKAHASHI, N., SAIKAWA, T. & ITO, M. 2000. Effect of constant and intermittent vagal stimulation on the heart rate and heart rate variability in rabbits. *Jpn J Physiol*, 50, 33-9.
- JACOBS, H. I., RIPHAGEN, J. M., RAZAT, C. M., WIESE, S. & SACK, A. T. 2015. Transcutaneous vagus nerve stimulation boosts associative memory in older individuals. *Neurobiol Aging*, 36, 1860-7.
- JAFARI, M. & ANSARI-POUR, N. 2019. Why, When and How to Adjust Your P

- Values? *Cell J*, 20, 604-607.
- JANSEN, K., VANDEPUT, S., MILOSEVIC, M., CEULEMANS, B., VAN HUFFEL, S., BROWN, L., PENDERS, J. & LAGAE, L. 2011. Autonomic effects of refractory epilepsy on heart rate variability in children: influence of intermittent vagus nerve stimulation. *Dev Med Child Neurol*, 53, 1143-9.
- JONGKEES, B. J., IMMINK, M. A., FINISGUERRA, A. & COLZATO, L. S. 2018. Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation (tvNS) Enhances Response Selection During Sequential Action. *Front Psychol*, 9, 1159.
- JOUVEN, X., EMPANA, J. P., SCHWARTZ, P. J., DESNOS, M., COURBON, D. & DUCIMETIERE, P. 2005. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *N Engl J Med*, 352, 1951-8.
- JURGENS, T. P. & LEONE, M. 2013. Pearls and pitfalls: neurostimulation in headache. *Cephalalgia*, 33, 512-25.
- KAMATH, M. V., UPTON, A. R., TALALLA, A. & FALLEN, E. L. 1992. Neurocardiac responses to vagoafferent electrostimulation in humans. *Pacing Clin Electrophysiol*, 15, 1581-7.
- KASSAMBARA, A. 2020. Rstatix: Pipe-Friendly Framework for Basic Statistical Tests.
- KAUFMANN, T., SUTTERLIN, S., SCHULZ, S. M. & VOGELE, C. 2011. ARTiiFACT: a tool for heart rate artifact processing and heart rate variability analysis. *Behav Res Methods*, 43, 1161-70.
- KAWAI, K. 1995. Terminal distribution of the branch termed Ramus communicans cum nervo glossopharyngeo of the facial nerve and its morphological significance. *Acta Anat (Basel)*, 153, 57-63.
- KEUTE, M., RUHNAU, P. & ZAEHLE, T. 2018. Reply to "Reconsidering Sham in Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation studies". *Clin Neurophysiol*, 129, 2503-2504.
- KIYOKAWA, J., YAMAGUCHI, K., OKADA, R., MAEHARA, T. & AKITA, K. 2014. Origin, course and distribution of the nerves to the posterosuperior wall of the external acoustic meatus. *Anat Sci Int*, 89, 238-45.
- KLEIGER, R. E., MILLER, J. P., BIGGER, J. T., JR. & MOSS, A. J. 1987. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 59, 256-62.
- KLEIGER, R. E., STEIN, P. K., BOSNER, M. S. & ROTTMAN, J. N. 1992. Time domain measurements of heart rate variability. *Cardiol Clin*, 10, 487-98.
- KLINKENBERG, S., MAJOIE, H. J., VAN DER HEIJDEN, M. M., RIJKERS, K., LEENEN, L. & ALDENKAMP, A. P. 2012. Vagus nerve stimulation has a positive effect on mood in patients with refractory epilepsy. *Clin Neurol Neurosurg*, 114, 336-40.
- KONG, J., FANG, J., PARK, J., LI, S. & RONG, P. 2018. Treating Depression with Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation: State of the Art and Future Perspectives. *Front Psychiatry*, 9, 20.
- KOSTOV, K., KOSTOV, H. & TAUBOLL, E. 2009. Long-term vagus nerve stimulation in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy Behav*, 16, 321-4.
- KOTHE, A. R. 2009. *Transkutane Vagusnervstimulation–Veränderung psychometrischer Parameter in Abhängigkeit von verschiedenen Stimulationsorten*.
- KRAHL, S. E. & CLARK, K. B. 2012. Vagus nerve stimulation for epilepsy: A review of central mechanisms. *Surg Neurol Int*, 3, S255-9.
- KRAHL, S. E., CLARK, K. B., SMITH, D. C. & BROWNING, R. A. 1998. Locus coeruleus lesions suppress the seizure-attenuating effects of vagus nerve stimulation. *Epilepsia*, 39, 709-14.
- KRÄMER, G. & HUFNAGEL, A. 2003. Vagusnervstimulation: Derzeitiger Stellenwert in der Epilepsitherapie. *Aktuelle Neurologie*, 30, 344-349.

- KRAUS, T., HOSL, K., KIESS, O., SCHANZE, A., KORNHUBER, J. & FORSTER, C. 2007. BOLD fMRI deactivation of limbic and temporal brain structures and mood enhancing effect by transcutaneous vagus nerve stimulation. *J Neural Transm (Vienna)*, 114, 1485-93.
- KRAUS, T., KIESS, O., HOSL, K., TEREKHIN, P., KORNHUBER, J. & FORSTER, C. 2013. CNS BOLD fMRI effects of sham-controlled transcutaneous electrical nerve stimulation in the left outer auditory canal - a pilot study. *Brain Stimul*, 6, 798-804.
- KREUZER, P. M., LANDGREBE, M., HUSSER, O., RESCH, M., SCHECKLMANN, M., GEISREITER, F., POEPPL, T. B., PRASSER, S. J., HAJAK, G. & LANGGUTH, B. 2012. Transcutaneous vagus nerve stimulation: retrospective assessment of cardiac safety in a pilot study. *Front Psychiatry*, 3, 70.
- LA ROVERE, M. T., BIGGER, J. T., JR., MARCUS, F. I., MORTARA, A. & SCHWARTZ, P. J. 1998. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet*, 351, 478-84.
- LECHAT, P., HULOT, J. S., ESCOLANO, S., MALLET, A., LEIZOROVICZ, A., WERHLEN-GRANDJEAN, M., POCHMALICKI, G. & DARGIE, H. 2001. Heart rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II Trial. *Circulation*, 103, 1428-33.
- LEHTIMAKI, J., HYVARINEN, P., YLIKOSKI, M., BERGHOLM, M., MAKELA, J. P., AARNISALO, A., PIRVOLA, U., MAKITIE, A. & YLIKOSKI, J. 2013. Transcutaneous vagus nerve stimulation in tinnitus: a pilot study. *Acta Otolaryngol*, 133, 378-82.
- LIU, J., FANG, J., WANG, Z., RONG, P., HONG, Y., FAN, Y., WANG, X., PARK, J., JIN, Y., LIU, C., ZHU, B. & KONG, J. 2016. Transcutaneous vagus nerve stimulation modulates amygdala functional connectivity in patients with depression. *J Affect Disord*, 205, 319-326.
- LOCKARD, J. S., CONGDON, W. C. & DUCHARME, L. L. 1990. Feasibility and safety of vagal stimulation in monkey model. *Epilepsia*, 31 Suppl 2, S20-6.
- LÖLLGEN, H. 1999. Serie: Neue Methoden in der kardialen Funktionsdiagnostik–Herzfrequenzvariabilität. *Dtsch Arztebl*, 96.
- LÜDECKE, D. 2017. sistats: Statistical Functions for Regression Models (Version 0.13.0)[R package].
- LULIC, D., AHMADIAN, A., BAAJ, A. A., BENBADIS, S. R. & VALE, F. L. 2009. Vagus nerve stimulation. *Neurosurg Focus*, 27, E5.
- MAGDALENO-MADRIGAL, V. M., VALDES-CRUZ, A., MARTINEZ-VARGAS, D., MARTINEZ, A., ALMAZAN, S., FERNANDEZ-MAS, R. & FERNANDEZ-GUARDIOLA, A. 2002. Effect of electrical stimulation of the nucleus of the solitary tract on the development of electrical amygdaloid kindling in the cat. *Epilepsia*, 43, 964-9.
- MAIR, P. & WILCOX, R. 2020. Robust statistical methods in R using the WRS2 package. *Behav Res Methods*, 52, 464-488.
- MAJOIE, H. J., BERFELO, M. W., ALDENKAMP, A. P., EVERS, S. M., KESSELS, A. G. & RENIER, W. O. 2001. Vagus nerve stimulation in children with therapy-resistant epilepsy diagnosed as Lennox-Gastaut syndrome: clinical results, neuropsychological effects, and cost-effectiveness. *J Clin Neurophysiol*, 18, 419-28.
- MAJOIE, H. J., BERFELO, M. W., ALDENKAMP, A. P., RENIER, W. O. & KESSELS, A. G. 2005. Vagus nerve stimulation in patients with catastrophic childhood epilepsy, a 2-year follow-up study. *Seizure*, 14, 10-8.

- MALIK, M. 1996. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use: Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society for Pacing and Electrophysiology.
- MARANGELL, L. B., RUSH, A. J., GEORGE, M. S., SACKEIM, H. A., JOHNSON, C. R., HUSAIN, M. M., NAHAS, Z. & LISANBY, S. H. 2002. Vagus nerve stimulation (VNS) for major depressive episodes: one year outcomes. *Biol Psychiatry*, 51, 280-7.
- MARTIN, J. L. & MARTIN-SANCHEZ, E. 2012. Systematic review and meta-analysis of vagus nerve stimulation in the treatment of depression: variable results based on study designs. *Eur Psychiatry*, 27, 147-55.
- MARTLE, V., BAVEGEMS, V., VAN HAM, L., BOON, P., VONCK, K., RAEDT, R., SYS, S. & BHATTI, S. 2014. Evaluation of heart rate variability in dogs during standard and microburst vagus nerve stimulation: a pilot study. *Vet J*, 202, 651-3.
- MARZEC, M., EDWARDS, J., SAGHER, O., FROMES, G. & MALOW, B. A. 2003. Effects of vagus nerve stimulation on sleep-related breathing in epilepsy patients. *Epilepsia*, 44, 930-5.
- MAUSKOP, A. 2005. Vagus nerve stimulation relieves chronic refractory migraine and cluster headaches. *Cephalalgia*, 25, 82-6.
- MEISSNER, K. 2011. The placebo effect and the autonomic nervous system: evidence for an intimate relationship. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 366, 1808-17.
- MERRILL, C. A., JONSSON, M. A., MINTHON, L., EJNELL, H., H, C. S. S., BLENNOW, K., KARLSSON, M., NORDLUND, A., ROLSTAD, S., WARKENTIN, S., BEN-MENACHEM, E. & SJOGREN, M. J. 2006. Vagus nerve stimulation in patients with Alzheimer's disease: Additional follow-up results of a pilot study through 1 year. *J Clin Psychiatry*, 67, 1171-8.
- MERTENS, A., NAERT, L., MIATTON, M., POPPA, T., CARRETTE, E., GADEYNE, S., RAEDT, R., BOON, P. & Vonck, K. 2020. Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation Does Not Affect Verbal Memory Performance in Healthy Volunteers. *Front Psychol*, 11, 551.
- MISCHEL, N. A. & MUELLER, P. J. 2011. (In)activity-dependent alterations in resting and reflex control of splanchnic sympathetic nerve activity. *J Appl Physiol (1985)*, 111, 1854-62.
- MORRIS, G. L., 3RD, GLOSS, D., BUCHHALTER, J., MACK, K. J., NICKELS, K. & HARDEN, C. 2013. Evidence-based guideline update: vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy: report of the guideline development subcommittee of the american academy of neurology. *Epilepsy Curr*, 13, 297-303.
- MORRIS, G. L., 3RD & MUELLER, W. M. 1999. Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. The Vagus Nerve Stimulation Study Group E01-E05. *Neurology*, 53, 1731-5.
- NAHAS, Z., MARANGELL, L. B., HUSAIN, M. M., RUSH, A. J., SACKEIM, H. A., LISANBY, S. H., MARTINEZ, J. M. & GEORGE, M. S. 2005. Two-year outcome of vagus nerve stimulation (VNS) for treatment of major depressive episodes. *J Clin Psychiatry*, 66, 1097-104.
- NAPADOW, V., EDWARDS, R. R., CAHALAN, C. M., MENSING, G., GREENBAUM, S., VALOVSKA, A., LI, A., KIM, J., MAEDA, Y., PARK, K. & WASAN, A. D. 2012. Evoked pain analgesia in chronic pelvic pain patients using respiratory-gated auricular vagal afferent nerve stimulation. *Pain Med*, 13, 777-89.
- NEMEROFF, C. B., MAYBERG, H. S., KRAHL, S. E., MCNAMARA, J., FRAZER, A., HENRY, T. R., GEORGE, M. S., CHARNEY, D. S. & BRANNAN, S. K. 2006. VNS therapy in treatment-resistant depression: clinical evidence and putative neurobiological mechanisms. *Neuropsychopharmacology*, 31, 1345-55.
- NOLAN, J., BATIN, P. D., ANDREWS, R., LINDSAY, S. J., BROOKSBY, P., MULLEN, M., BAIG, W., FLAPAN, A. D., COWLEY, A., PRESCOTT, R. J., NEILSON, J. M.

- & FOX, K. A. 1998. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart). *Circulation*, 98, 1510-6.
- NOMURA, S. & MIZUNO, N. 1984. Central distribution of primary afferent fibers in the Arnold's nerve (the auricular branch of the vagus nerve): a transganglionic HRP study in the cat. *Brain Res*, 292, 199-205.
- OGBONNAYA, S. & KALIAPERUMAL, C. 2013. Vagal nerve stimulator: Evolving trends. *J Nat Sci Biol Med*, 4, 8-13.
- ORI, Z., MONIR, G., WEISS, J., SAYHOUNI, X. & SINGER, D. H. 1992. Heart rate variability. Frequency domain analysis. *Cardiol Clin*, 10, 499-537.
- OSWALD, W. D. & ROTH, E. 1987. *Der Zahlen-Verbindungs-Test (ZVT)*, Hogrefe Verlag für Psychologie.
- PALECZNY, B., SEREDYNSKI, R. & PONIKOWSKA, B. 2019. Inspiratory- and expiratory-gated transcutaneous vagus nerve stimulation have different effects on heart rate in healthy subjects: preliminary results. *Clin Auton Res*.
- PARK, Y. D. 2003. The effects of vagus nerve stimulation therapy on patients with intractable seizures and either Landau-Kleffner syndrome or autism. *Epilepsy Behav*, 4, 286-90.
- PENAZ, J. 1973. Photoelectric measurement of blood pressure, volume and flow in the finger. In: Digest of the 10th International Conference on Medical and Biological Engineering. *Dresden*, 104.
- PEUKER, E. T. & FILLER, T. J. 2002. The nerve supply of the human auricle. *Clin Anat*, 15, 35-7.
- POLAK, T., MARKULIN, F., EHLIS, A. C., LANGER, J. B., RINGEL, T. M. & FALLGATTER, A. J. 2009. Far field potentials from brain stem after transcutaneous vagus nerve stimulation: optimization of stimulation and recording parameters. *J Neural Transm (Vienna)*, 116, 1237-42.
- PREMCHAND, R. K., SHARMA, K., MITTAL, S., MONTEIRO, R., DIXIT, S., LIBBUS, I., DICARLO, L. A., ARDELL, J. L., RECTOR, T. S., AMURTHUR, B., KENKNIGHT, B. H. & ANAND, I. S. 2014. Autonomic regulation therapy via left or right cervical vagus nerve stimulation in patients with chronic heart failure: results of the ANTHEM-HF trial. *J Card Fail*, 20, 808-16.
- RANGON, C. M. 2018. Reconsidering Sham in Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation studies. *Clin Neurophysiol*, 129, 2501-2502.
- ROMOLI, M., ALLAIS, G., AIROLA, G., BENEDETTO, C., MANA, O., GIACOBBE, M., PUGLIESE, A. M., BATTISTELLA, G. & FORNARI, E. 2014. Ear acupuncture and fMRI: a pilot study for assessing the specificity of auricular points. *Neurol Sci*, 35 Suppl 1, 189-93.
- RONG, P., LIU, A., ZHANG, J., WANG, Y., YANG, A., LI, L., BEN, H., LI, L., LIU, R., HE, W., LIU, H., HUANG, F., LI, X., WU, P. & ZHU, B. 2014. An alternative therapy for drug-resistant epilepsy: transcutaneous auricular vagus nerve stimulation. *Chin Med J (Engl)*, 127, 300-4.
- RONG, P., LIU, J., WANG, L., LIU, R., FANG, J., ZHAO, J., ZHAO, Y., WANG, H., VANGEL, M., SUN, S., BEN, H., PARK, J., LI, S., MENG, H., ZHU, B. & KONG, J. 2016. Effect of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation on major depressive disorder: A nonrandomized controlled pilot study. *J Affect Disord*, 195, 172-9.
- RONG, P. J., FANG, J. L., WANG, L. P., MENG, H., LIU, J., MA, Y. G., BEN, H., LI, L., LIU, R. P., HUANG, Z. X., ZHAO, Y. F., LI, X., ZHU, B. & KONG, J. 2012. Transcutaneous vagus nerve stimulation for the treatment of depression: a study protocol for a double blinded randomized clinical trial. *BMC Complement Altern Med*, 12, 255.

- RUSH, A. J., GEORGE, M. S., SACKEIM, H. A., MARANGELL, L. B., HUSAIN, M. M., GILLER, C., NAHAS, Z., HAINES, S., SIMPSON, R. K., JR. & GOODMAN, R. 2000. Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depressions: a multicenter study. *Biol Psychiatry*, 47, 276-86.
- RUSH, A. J., MARANGELL, L. B., SACKEIM, H. A., GEORGE, M. S., BRANNAN, S. K., DAVIS, S. M., HOWLAND, R., KLING, M. A., RITTBERG, B. R., BURKE, W. J., RAPAPORT, M. H., ZAJECKA, J., NIERENBERG, A. A., HUSAIN, M. M., GINSBERG, D. & COOKE, R. G. 2005a. Vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression: a randomized, controlled acute phase trial. *Biol Psychiatry*, 58, 347-54.
- RUSH, A. J., SACKEIM, H. A., MARANGELL, L. B., GEORGE, M. S., BRANNAN, S. K., DAVIS, S. M., LAVORI, P., HOWLAND, R., KLING, M. A., RITTBERG, B., CARPENTER, L., NINAN, P., MORENO, F., SCHWARTZ, T., CONWAY, C., BURKE, M. & BARRY, J. J. 2005b. Effects of 12 months of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression: a naturalistic study. *Biol Psychiatry*, 58, 355-63.
- RYZI, M., BRAZDIL, M., NOVAK, Z., CHRASTINA, J., OSLEJSKOVA, H., REKTOR, I. & KUBA, R. 2013. Long-term vagus nerve stimulation in children with focal epilepsy. *Acta Neurol Scand*, 127, 316-22.
- SABBAH, H. N., ILSAR, I., ZARETSKY, A., RASTOGI, S., WANG, M. & GUPTA, R. C. 2011. Vagus nerve stimulation in experimental heart failure. *Heart Fail Rev*, 16, 171-8.
- SACKEIM, H. A., KEILP, J. G., RUSH, A. J., GEORGE, M. S., MARANGELL, L. B., DORMER, J. S., BURT, T., LISANBY, S. H., HUSAIN, M., CULLUM, C. M., OLIVER, N. & ZBOYAN, H. 2001a. The effects of vagus nerve stimulation on cognitive performance in patients with treatment-resistant depression. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*, 14, 53-62.
- SACKEIM, H. A., RUSH, A. J., GEORGE, M. S., MARANGELL, L. B., HUSAIN, M. M., NAHAS, Z., JOHNSON, C. R., SEIDMAN, S., GILLER, C., HAINES, S., SIMPSON, R. K., JR. & GOODMAN, R. R. 2001b. Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depression: efficacy, side effects, and predictors of outcome. *Neuropsychopharmacology*, 25, 713-28.
- SADLER, R. M., PURDY, R. A. & RAHEY, S. 2002. Vagal nerve stimulation aborts migraine in patient with intractable epilepsy. *Cephalalgia*, 22, 482-4.
- SAMMITO, S., THIELMANN, B., SEIBT, R., KLUSSMANN, A., WEIPPERT, M. & BÖCKELMANN, I. 2014. Nutzung der Herzschlagfrequenz und der Herzfrequenzvariabilität in der Arbeitsmedizin und der Arbeitswissenschaft. *AWMF online Das Portal der wissenschaftlichen Medizin*, 2, 042.
- SCHLAEPFER, T. E., FRICK, C., ZOBEL, A., MAIER, W., HEUSER, I., BAJBOUJ, M., O'KEANE, V., CORCORAN, C., ADOLFSSON, R., TRIMBLE, M., RAU, H., HOFF, H. J., PADBERG, F., MULLER-SIECHENEDER, F., AUDENAERT, K., VAN DEN ABEELE, D., STANGA, Z. & HASDEMIR, M. 2008. Vagus nerve stimulation for depression: efficacy and safety in a European study. *Psychol Med*, 38, 651-61.
- SCHÜNKE, M., SCHULTE, E., SCHUMACHER, U., VOLL, M. & WESKER, K. 2009. *LernAtlas der Anatomie*.
- SCHUURMAN, P. R. & BEUKERS, R. J. 2009. Ventricular asystole during vagal nerve stimulation. *Epilepsia*, 50, 967-8.
- SCLOCCO, R., GARCIA, R. G., GABRIEL, A., KETTNER, N. W., NAPADOW, V. & BARBIERI, R. 2017. Respiratory-gated Auricular Vagal Afferent Nerve Stimulation (RAVANS) effects on autonomic outflow in hypertension. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2017, 3130-3133.

- SELLARO, R., DE GELDER, B., FINISGUERRA, A. & COLZATO, L. S. 2018. Transcutaneous vagus nerve stimulation (tVNS) enhances recognition of emotions in faces but not bodies. *Cortex*, 99, 213-223.
- SELLARO, R., VAN LEUSDEN, J. W., TONA, K. D., VERKUIL, B., NIEUWENHUIS, S. & COLZATO, L. S. 2015. Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation Enhances Post-error Slowing. *J Cogn Neurosci*, 27, 2126-32.
- SETTY, A. B., VAUGHN, B. V., QUINT, S. R., ROBERTSON, K. R. & MESSENHEIMER, J. A. 1998. Heart period variability during vagal nerve stimulation. *Seizure*, 7, 213-7.
- SHIOZAWA, P., SILVA, M. E., CARVALHO, T. C., CORDEIRO, Q., BRUNONI, A. R. & FREGNI, F. 2014. Transcutaneous vagus and trigeminal nerve stimulation for neuropsychiatric disorders: a systematic review. *Arq Neuropsiquiatr*, 72, 542-7.
- SIDDIQUI, F., HERIAL, N. A. & ALI, II 2010. Cumulative effect of vagus nerve stimulators on intractable seizures observed over a period of 3years. *Epilepsy Behav*, 18, 299-302.
- SILBERNAGL, S. & DESPOPOULOS, A. 2007. *Taschenatlas Physiologie*, Georg Thieme Verlag.
- SJOGREN, M. J., HELLSTROM, P. T., JONSSON, M. A., RUNNERSTAM, M., SILANDER, H. C. & BEN-MENACHEM, E. 2002. Cognition-enhancing effect of vagus nerve stimulation in patients with Alzheimer's disease: a pilot study. *J Clin Psychiatry*, 63, 972-80.
- SPERLING, W., REULBACH, U., BLEICH, S., PADBERG, F., KORNHUBER, J. & MUECK-WEYMANN, M. 2010. Cardiac effects of vagus nerve stimulation in patients with major depression. *Pharmacopsychiatry*, 43, 7-11.
- STEENBERGEN, L., SELLARO, R., STOCK, A. K., VERKUIL, B., BESTE, C. & COLZATO, L. S. 2015. Transcutaneous vagus nerve stimulation (tVNS) enhances response selection during action cascading processes. *Eur Neuropsychopharmacol*, 25, 773-8.
- STEIN, P. K., BOSNER, M. S., KLEIGER, R. E. & CONGER, B. M. 1994. Heart rate variability: a measure of cardiac autonomic tone. *Am Heart J*, 127, 1376-81.
- TATUM, W. O. T., MOORE, D. B., STECKER, M. M., BALTUCH, G. H., FRENCH, J. A., FERREIRA, J. A., CARNEY, P. M., LABAR, D. R. & VALE, F. L. 1999. Ventricular asystole during vagus nerve stimulation for epilepsy in humans. *Neurology*, 52, 1267-9.
- TEKDEMIR, I., ASLAN, A. & ELHAN, A. 1998. A clinico-anatomic study of the auricular branch of the vagus nerve and Arnold's ear-cough reflex. *Surg Radiol Anat*, 20, 253-7.
- THAYER, J. F., AHS, F., FREDRIKSON, M., SOLLERS, J. J., 3RD & WAGER, T. D. 2012. A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: implications for heart rate variability as a marker of stress and health. *Neurosci Biobehav Rev*, 36, 747-56.
- TISI, G., FRANZINI, A., MESSINA, G., SAVINO, M. & GAMBINI, O. 2014. Vagus nerve stimulation therapy in treatment-resistant depression: a series report. *Psychiatry Clin Neurosci*, 68, 606-11.
- TOMSON, T., ERICSON, M., IHRMAN, C. & LINDBLAD, L. E. 1998. Heart rate variability in patients with epilepsy. *Epilepsy Res*, 30, 77-83.
- TREVIZOL, A., BARROS, M. D., LIQUIDATO, B., CORDEIRO, Q. & SHIOZAWA, P. 2015. Vagus nerve stimulation in neuropsychiatry: Targeting anatomy-based stimulation sites. *Epilepsy Behav*, 51, 18.
- TREVIZOL, A. P., SHIOZAWA, P., TAIAR, I., SOARES, A., GOMES, J. S., BARROS, M. D., LIQUIDATO, B. M. & CORDEIRO, Q. 2016. Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation (taVNS) for Major Depressive Disorder: An Open Label Proof-of-Concept Trial. *Brain Stimul*, 9, 453-454.

- TRIPOSKIADIS, F., KARAYANNIS, G., GIAMOUZIS, G., SKOULARIGIS, J., LOURIDAS, G. & BUTLER, J. 2009. The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*, 54, 1747-62.
- UTHMAN, B. M., WILDER, B. J., PENRY, J. K., DEAN, C., RAMSAY, R. E., REID, S. A., HAMMOND, E. J., TARVER, W. B. & WERNICKE, J. F. 1993. Treatment of epilepsy by stimulation of the vagus nerve. *Neurology*, 43, 1338-45.
- V ZERSSEN, D. & KOELLER, D.-M. 1976. *Die Befindlichkeits-Skala: Parallelförmige Bf-S und Bf-S': Manual von*, Beltz Test.
- VAN BOCKSTAELE, E. J., PEOPLES, J. & TELEGAN, P. 1999. Efferent projections of the nucleus of the solitary tract to peri-locus coeruleus dendrites in rat brain: evidence for a monosynaptic pathway. *J Comp Neurol*, 412, 410-28.
- VAN LEUSDEN, J. W., SELLARO, R. & COLZATO, L. S. 2015. Transcutaneous Vagal Nerve Stimulation (tVNS): a new neuromodulation tool in healthy humans? *Front Psychol*, 6, 102.
- VENTUREYRA, E. C. 2000. Transcutaneous vagus nerve stimulation for partial onset seizure therapy. A new concept. *Childs Nerv Syst*, 16, 101-2.
- VON ZERSSEN, D., KOELLER, D. M. & REY, E. R. 1970. [A scale for the objective evaluation of the state of subjective well-being as a method for longitudinal studies]. *Arzneimittelforschung*, 20, 915-8.
- VONCK, K., RAEDT, R., NAULAERTS, J., DE VOGELAERE, F., THIERY, E., VAN ROOST, D., ALDENKAMP, B., MIATTON, M. & BOON, P. 2014. Vagus nerve stimulation...25 years later! What do we know about the effects on cognition? *Neurosci Biobehav Rev*, 45, 63-71.
- WERDAN, K., SCHMIDT, H., HEINROTH, K., EBELT, H., HOKE, R., LOPPNOW, H., BUERKE, M. & MÜLLER-WERDAN, U. HRV als Risikomarker für Herz-Kreislauf-Erkrankungen: gesicherte und neue Erkenntnisse. Herzfrequenzvariabilität: Risikodiagnostik, Stressanalyse, Belastungssteuerung: internationales Symposium am, 2008. 11-22.
- WICKHAM, H. 2017. tidyverse: Easily Install and Load the 'Tidyverse'. R package version 1.2. 1. *R Core Team: Vienna, Austria*.
- WOODBURY, D. M. & WOODBURY, J. W. 1990. Effects of vagal stimulation on experimentally induced seizures in rats. *Epilepsia*, 31 Suppl 2, S7-19.
- WOODBURY, J. W. & WOODBURY, D. M. 1991. Vagal stimulation reduces the severity of maximal electroshock seizures in intact rats: use of a cuff electrode for stimulating and recording. *Pacing Clin Electrophysiol*, 14, 94-107.
- WU, C., LIU, P., FU, H., CHEN, W., CUI, S., LU, L. & TANG, C. 2018. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation in treating major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 97, e13845.
- YAKUNINA, N., KIM, S. S. & NAM, E. C. 2017. Optimization of Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation Using Functional MRI. *Neuromodulation*, 20, 290-300.
- YANG, H. M., KIM, H. J. & HU, K. S. 2015. Anatomic and histological study of great auricular nerve and its clinical implication. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 68, 230-6.
- YANG, J. & PHI, J. H. 2019. The Present and Future of Vagus Nerve Stimulation. *J Korean Neurosurg Soc*, 62, 344-352.
- YLIKOSKI, J., LEHTIMAKI, J., PIRVOLA, U., MAKITIE, A., AARNISALO, A., HYVARINEN, P. & YLIKOSKI, M. 2017. Non-invasive vagus nerve stimulation reduces sympathetic preponderance in patients with tinnitus. *Acta Otolaryngol*, 137, 426-431.
- YUAN, H. & SILBERSTEIN, S. D. 2016a. Vagus Nerve and Vagus Nerve Stimulation, a Comprehensive Review: Part II. *Headache*, 56, 259-66.

- YUAN, H. & SILBERSTEIN, S. D. 2016b. Vagus Nerve and Vagus Nerve Stimulation, a Comprehensive Review: Part III. *Headache*, 56, 479-90.
- ZABARA, J. 1992. Inhibition of experimental seizures in canines by repetitive vagal stimulation. *Epilepsia*, 33, 1005-12.
- ZHANG, Y., POPOVIC, Z. B., BIBEVSKI, S., FAKHRY, I., SICA, D. A., VAN WAGONER, D. R. & MAZGALEV, T. N. 2009. Chronic vagus nerve stimulation improves autonomic control and attenuates systemic inflammation and heart failure progression in a canine high-rate pacing model. *Circ Heart Fail*, 2, 692-9.
- ZOBEL, A., JOE, A., FREYMAN, N., CLUSMANN, H., SCHRAMM, J., REINHARDT, M., BIRSACK, H. J., MAIER, W. & BROICH, K. 2005. Changes in regional cerebral blood flow by therapeutic vagus nerve stimulation in depression: an exploratory approach. *Psychiatry Res*, 139, 165-79.

I. Abkürzungsverzeichnis

ABVN = auricular branch of the vagus nerve = Ramus auricularis nervi vagi

ADAS-cog = Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale

Bf-S/Bf-S' = Befindlichkeitsskala

F% = Fehlerprozentwerte

GABA = Gamma-Aminobuttersäure

HAM-D-Score = Hamilton rating scale for depression-Score

HDRS-Score = Hamilton Depression Rating Scale-Score

HRV = Herzratenvariabilität

IBI = inter beat intervals

i-VNS = invasive Vagusnervstimulation

MMSE = Mini-Mental State Examination = Mini-Mental-Status Test

N. = Nervus = Nerv

Ncl. = Nucleus = Kern

NTS = Nucleus tractus solitarii

pNN50 = Prozentsatz aufeinanderfolgender NN-Intervalle, die mehr als 50ms voneinander abweichen

RMSSD = root mean square of successive differences = Quadratwurzel des Mittelwertes der Summe aller quadrierten Differenzen zwischen benachbarten NN-Intervallen

RWT = Regensburger Wortflüssigkeits-Test

SDNN = standard deviation of NN intervals = Standardabweichung der NN-Intervalle im Messzeitbereich

TAU = treatment as usual

t-VNS = transkutane Vagusnervstimulation

VNS = Vagusnervstimulation

VSEP = vagus somatosensory evoked potentials = Vagus-somatosensorisch evozierte Potentiale

ZNS = Zentrales Nervensystem

ZVT = Zahlenverbindungstest

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Versorgungsgebiet des Ramus auricularis n. vagi (eigene Aufnahme, abgebildet ist der Autor; modifiziert nach: Schünke et al., 2009 S. 117)	4
Abbildung 2: Reihenfolge der psychometrischen Testung.....	32
Abbildung 3: Transkutane elektrische Stimulation: Experimentalgruppe. Quelle: eigene Aufnahme, Einwilligungserklärung zur Veröffentlichung liegt vor.....	34
Abbildung 4: Transkutane elektrische Stimulation: Kontrollgruppe. Quelle: eigene Aufnahme, Einwilligungserklärung zur Veröffentlichung liegt vor.....	35
Abbildung 5: T-Werte des Bf-S und Bf-S' innerhalb der Gruppen vor und während der transkutanen elektrischen Stimulation. Der Median ist als horizontaler schwarzer Strich dargestellt, die Boxen entsprechen den Quartilen und Ausreißer sind als schwarze Punkte gekennzeichnet.....	44
Abbildung 6: F%-Werte der d2-Tests und Vergleich dieser innerhalb der Gruppen vor und während der transkutanen elektrischen Stimulation. Der Median ist als horizontaler schwarzer Strich dargestellt, die Boxen entsprechen den Quartilen und Ausreißer sind als schwarze Punkte gekennzeichnet. Signifikante Unterschiede sind entsprechend gekennzeichnet: ***p <.001. Unterschiede die einem statistischen Trend (p < .1) entsprechen sind wie folgt gekennzeichnet: #.	47
Abbildung 7: Standardwerte der Gesamtleistungen (GZ – F) und der Konzentrationsleistungswerte (KL) der d2-Tests und Vergleich dieser innerhalb der Gruppen vor und während der transkutanen elektrischen Stimulation. Der Median ist als horizontaler schwarzer Strich dargestellt, die Boxen entsprechen den Quartilen und Ausreißer sind als schwarze Punkte gekennzeichnet.....	50
Abbildung 8: T-Werte des ZVT und Vergleich dieser innerhalb der Gruppen vor und während der transkutanen elektrischen Stimulation. Der Median ist als horizontaler schwarzer Strich dargestellt, die Boxen entsprechen den Quartilen und Ausreißer sind als schwarze Punkte gekennzeichnet.	52
Abbildung 9: Test-Scores des RWT mit formallexikalischem Kategorienwechsel und Vergleich dieser innerhalb der Gruppen vor und während der transkutanen elektrischen Stimulation. Der Median ist als horizontaler schwarzer Strich dargestellt, die Boxen entsprechen den Quartilen und Ausreißer sind als schwarze Punkte gekennzeichnet.	54
Abbildung 10: Test-Scores des RWT mit semantischem Kategorienwechsel und Vergleich dieser innerhalb der Gruppen vor und während der transkutanen elektrischen	

Stimulation. Der Median ist als horizontaler schwarzer Strich dargestellt, die Boxen entsprechen den Quartilen und Ausreißer sind als schwarze Punkte gekennzeichnet. 56

Abbildung 11: SDNN als Indikator der Gesamtherzratenvariabilität und Vergleich innerhalb der Gruppen vor und während der transkutanen elektrischen Stimulation. Der Median ist als horizontaler schwarzer Strich dargestellt, die Boxen entsprechen den Quartilen und Ausreißer sind als schwarze Punkte gekennzeichnet..... 59

Abbildung 12: RMSSD als Indikator der Kurzzeitvariabilität der Herzrate und Vergleich innerhalb der Gruppen vor und während der transkutanen elektrischen Stimulation. Der Median ist als horizontaler schwarzer Strich dargestellt, die Boxen entsprechen den Quartilen und Ausreißer sind als schwarze Punkte gekennzeichnet..... 62

Abbildung 13: pNN50 als Indikator der Spontanvariabilität der Herzrate und Vergleich innerhalb der Gruppen vor und während der transkutanen elektrischen Stimulation. Der Median ist als horizontaler schwarzer Strich dargestellt, die Boxen entsprechen den Quartilen und Ausreißer sind als schwarze Punkte gekennzeichnet. Signifikante Unterschiede sind entsprechend gekennzeichnet: ** p < .01..... 65

Abbildung 14: Zeigt den Wirkungspfad bei rechts- und linksseitiger elektrischer Stimulation des Tragus. TNS=tragus nerve stimulation; ABVN=auricular branch of vagus nerve; NTS=nucleus tractus solitaries; DMV = dorsal motor nucleus übernommen aus Chen et al. 2015 mit freundlicher Genehmigung von Elsevier (RightsLink Order Number: 4811990864034)..... 82

Abbildung 15: Stellt den Wirkungspfad bei Stimulation des Vagusnervs an unterschiedlichen Stellen dar. TNS = tragus nerve stimulation; SA = sino-atrial; AV= atrio-ventricular übernommen aus Chen et al. 2015 mit freundlicher Genehmigung von Elsevier (RightsLink Order Number: 4811990864034) 83

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: In dieser Studie verwendete HRV-Parameter. Quelle: (Sammito et al., 2014)	23
Tabelle 2: Gruppengröße	32
Tabelle 3: Stimulationsort und Stromstärke der Probandengruppen	32
Tabelle 4: Mittelwerte und Standardabweichungen der T-Werte des Bf-S und Bf-S' und der Mittelwert der Differenzen innerhalb der Gruppen vor und während der transkutanen elektrischen Stimulation.	43
Tabelle 5: Mittelwerte und Standardabweichungen der F%-Werte der d2-Tests und der Mittelwert der Differenzen innerhalb der Gruppen während und vor der transkutanen elektrischen Stimulation einschließlich der daraus anhand des Wilcoxon Signed-Rank Tests für verbundene Stichproben errechneten Bonferroni-korrigierten p-Werte.	46
Tabelle 6: Mittelwerte und Standardabweichungen der Standardwerte der Gesamtleistungen (GZ – F) der d2-Tests und der Differenzen innerhalb der Gruppen während und vor der transkutanen elektrischen Stimulation.	49
Tabelle 7: Mittelwerte und Standardabweichungen der Standardwerte der Konzentrationsleistungswerte (KL) der d2-Tests und der Differenzen innerhalb der Gruppen während und vor der transkutanen elektrischen Stimulation.	49
Tabelle 8: Mittelwerte und Standardabweichungen der T-Werte des ZVT und der Mittelwert der Differenzen innerhalb der Gruppen während und vor der transkutanen elektrischen Stimulation.	51
Tabelle 9: Mittelwerte und Standardabweichungen der Test-Scores des RWT mit formallexikalischem Kategorienwechsel und der Mittelwert der Differenzen innerhalb der Gruppen während und vor der transkutanen elektrischen Stimulation.	53
Tabelle 10: Mittelwerte und Standardabweichungen der Test-Scores des RWT mit semantischem Kategorienwechsel und der Mittelwert der Differenzen innerhalb der Gruppen während und vor der transkutanen elektrischen Stimulation.	55
Tabelle 11: Mittelwerte und Standardabweichungen der SDNN (in ms) und die Mittelwerte der Differenzen innerhalb der Gruppen während und vor der transkutanen elektrischen Stimulation einschließlich der daraus anhand des t-Tests für verbundene Stichproben errechneten Bonferroni-korrigierten p-Werte.	58
Tabelle 12: Mittelwerte und Standardabweichungen der RMSSD (in ms) und der Mittelwert der Differenzen innerhalb der Gruppen während und vor der transkutanen	

elektrischen Stimulation einschließlich der daraus anhand des Wilcoxon Signed-Rank Tests errechneten Bonferroni-korrigierten p-Werte.	61
Tabelle 13: Mittelwerte und Standardabweichungen der pNN50-Werte (in %) und der Mittelwert der Differenzen innerhalb der Gruppen während und vor der transkutanen elektrischen Stimulation einschließlich der daraus anhand des Wilcoxon Signed-Rank Tests errechneten Bonferroni-korrigierten p-Werte.	64