Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. Jürgen Deckert

Vagus-somatosensorisch evozierte Potentiale (VSEP) – Testung der Reliabilität und Untersuchungen zu alternativen Stimulations- und Ableitbedingungen

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
vorgelegt von
Maren Kopetschke
aus Rottenburg, Wendelsheim

Würzburg, September 2018

CC BY SA

Referent: Prof. Dr. Martin J. Herrmann

Korreferent: Prof. Dr. Dr. Hermann Faller

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 11. 04. 2019

Die Promovendin ist Ärztin

Meinen Eltern

Inhalt

1 Einführung 1

1.1 Demenzerkrankungen 1

1.2 Alzheimer-Erkrankung 3

1.2.1 Krankheitsbild 3

1.2.2 Pathogenese 4

1.2.3 Diagnostik 6

1.2.4 Therapie 7

1.3 Nervus Vagus 8

1.3.1 Verlauf und Funktion 8

1.3.2 Therapeutische Bedeutung 9

1.4 Evozierte Potentiale 11

1.4.1 Vagus-somatosensorisch evozierte Potentiale (VSEP) 13

1.5 Fragestellung und Hypothesen 18

2 Material und Methoden 21

2.1 Probanden 21

2.2 Untersuchungsablauf 24

2.2.1 Zeitpunkt eins 24

2.2.2 Zeitpunkt zwei 26

2.3 Vagusnerv-Stimulation 28

2.4 VSEP-Ableitung 30

2.5 Mini-Mental-State-Test (MMST) 34

2.6 Befindlichkeitsskala 35

2.7 Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT) 36

2.8 Statistische Berechnungen 37

2.8.1 Intra-Klassen-Korrelationskoeffizient (ICC) 37
3 Ergebnisse 39
3.1 Reproduzierbarkeit der VSEP 39
3.1.1 Reproduzierbarkeit der VSEP am selben Tag 39
3.1.2 Reproduzierbarkeit der Mittelwerte nach sechs bis elf Monaten 41
3.1.3 Reproduzierbarkeit unter Ausschluss der Ergebnispaare mit den größten Abweichungen 43
3.1.4 Reproduzierbarkeit unter Ausschluss von sechs Probanden 45
3.1.5 Zusammenhang zwischen Alter und Reproduzierbarkeit 48
3.1.6 Reproduzierbarkeit unter Ausschluss aller Probanden über 50 Jahre 50
3.1.7 Zusammenfassung 52
3.2 Messungen mit extracephalen Referenzelektroden 54
3.2.1 Übereinstimmung mit der konventionellen Methode 54
3.2.2 Auswertung der Artefakte 59
3.3 Stimulation mit Kugelelektroden 62
3.4 Beeinflussung von Vitalparametern, Befinden und Wortflüssigkeit der Probanden durch die VSEP-Ableitungen 65
3.4.1 Vitalparameter 65
3.4.2 Befindlichkeitsskala 67
3.4.3 Wortflüssigkeit 67
4 Diskussion 70
4.1 Reproduzierbarkeit der VSEP 70
4.1.1 Reproduzierbarkeit am selben Tag 70
4.1.2 Reproduzierbarkeit nach sechs bis elf Monaten 71
4.1.3 Reproduzierbarkeit unter Ausschluss bestimmter Messungen 73
4.2 Extracephale Referenzelektroden 76

4.3 Stimulation mit Kugelelektroden 79
4.4 Einflüsse auf Vitalparameter, Befindlichkeit und Wortflüssigkeit 83
4.4.1 Vitalparameter 83
4.4.2 Befindlichkeit 85
4.4.3 Wortflüssigkeit 86
5 Zusammenfassung und Ausblick 89
6 Anhang 91
6.1 Literaturverzeichnis 91
6.2 Tabellenverzeichnis 97
6.3 Abbildungsverzeichnis 99
6.4 Normalverteilungstests 100
6.5 Levene-Tests 109

1 Einführung

1.1 Demenzerkrankungen

Dank der wirtschaftlichen, medizinischen und gesellschaftlichen Fortschritte der letzten Jahrhunderte erreichen die Menschen in Deutschland und anderen Ländern ein immer höheres Lebensalter (Statistisches Bundesamt, 2012). Hierdurch steigt auch die Prävalenz der typischen Alterskrankheiten. Eine besondere Rolle fällt den Demenzerkrankungen zu: So wird erwartet, dass die Zahl der Patienten mit Alzheimer-Demenz besonders in ärmeren Ländern in den nächsten Jahrzehnten rasant ansteigt (Ferri et al., 2005). Als häufiger Grund für die Pflegebedürftigkeit älterer Menschen gehen Demenzerkrankungen nicht nur mit einem großen Leidensdruck für Patienten und Angehörige, sondern auch mit hohen sozioökonomischen Anforderungen einher (Knapp et al., 1998).

In der von der WHO herausgegebenen internationalen Klassifikation der Krankheiten (ICD-10) wird die Demenz als ein Syndrom mit Störung mehrerer kortikaler Funktionen wie Aufmerksamkeit, Erinnerungsvermögen, Lernen und Orientierung definiert. Auch Störungen der Emotionsregulation und des Sozialverhaltens können auftreten, nicht aber eine Bewusstseinstrübung. Für eine sichere Diagnosestellung müssen die Symptome seit mind. 6 Monaten bestehen (Dilling et al., 2015 S. 74f). Im *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-5) wird die Demenz unter den Begriff „neurokognitive Störung“ (NCD) gefasst. Diese ist definiert als eine starke Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit im Vergleich zum früheren Leistungsniveau in mindestens einem der folgenden Bereiche: komplexe Aufmerksamkeit, exekutive Funktionen, Lernvermögen und Gedächtnis, Sprache, perzeptiv-motorische Kognition oder soziale Kognition. Die kognitiven Defizite beeinträchtigen die Alltagsaktivitäten, treten nicht ausschließlich im Rahmen eine Delirs auf und sind nicht besser durch eine andere Krankheit zu erklären (Falkai, 2015 S. 826).

Demenz kann verschiedene Ursachen haben. Zu den häufigsten zählen die Demenz vom Alzheimer-Typ (AD) und die vaskuläre Demenz, bei der die kognitive Leistung aufgrund einer cerebralen Mikro- oder Makroangiopathie abnimmt (Masuhr et al., 2013 S. 191). Nach einer Untersuchung von Ott et al. (1995) sind 72% aller Demenzen vom Alzheimer-Typ und 16% vaskuläre Demenzen.

Hauptsächlich bedingt durch die höhere Lebenserwartung wird sich die an Alzheimer-Demenz erkrankte Bevölkerung in den USA zwischen 2010 und 2050 voraussichtlich beinahe verdreifachen (Hebert et al., 2013). Weltweit wird erwartet, dass die Zahl der Demenz-Patienten sich alle 20 Jahre verdoppelt, von 24 Millionen im Jahr 2005 auf 42 Millionen im Jahr 2020 und 84 Millionen im Jahr 2040 (Ferri et al., 2005). Die hohe Prävalenz der Demenzerkrankungen birgt aber auch Chancen: So könnte ein Medikament, das den Beginn der Demenz um nur ein Jahr verzögert, die Prävalenz von AD in den USA nach 10 Jahren um 210 000 und nach 50 Jahren um 770 000 Erkrankte reduzieren (Brookmeyer et al., 1998). Um ein solches, noch zu entwickelndes Medikament sinnvoll einsetzen zu können, bräuchte es allerdings ein einfaches, billiges und schnelles Screening-Verfahren.

1.2 Alzheimer-Erkrankung

1.2.1 Krankheitsbild

Die Alzheimer-Erkrankung ist die häufigste Demenzform (Ott et al., 1995).
Noch vor dem Auftreten der ersten kognitiven Defizite entwickeln viele Patienten Frühsymptome wie Passivität, emotionalen Rückzug und Stimmungsschwankungen, die auch als depressive Verstimmung fehlgedeutet werden können (Berlit, 2011 S. 928). Die dementielle Entwicklung beginnt meist mit langsam fortschreitenden Gedächtnis- und Orientierungsstörungen. Später können Aphasie, Apraxie, Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus und viele weitere Symptome hinzukommen, die das Alltagsleben der Patienten erheblich beeinträchtigen und schließlich zu völliger Hilflosigkeit führen (Masuhr et al., 2013 S. 186ff). Auch psychische Störungen wie Depression, Halluzinationen und Wahnideen können auftreten (Förstl and Albus, 2000 S. 200f).
Das Erkrankungsrisiko steigt mit dem Alter an, von 0,8% für 65- bis 69-Jährige auf 28,5% für über 90-Jährige (Lobo et al., 2000).
Man unterscheidet zwischen einer frühen (Early onset, EOAD, Beginn < 65 Jahre) und einer späten Form der AD (Late onset, LOAD, Beginn ≥ 65 Jahre). Klinisch sind beide Formen nicht zu unterscheiden, allerdings hat die EOAD typischerweise einen schnelleren Verlauf. Sie ist in hohem Maße erblich, meist mit autosomal-dominantem Erbgang. Hierzu sind derzeit drei Gene bekannt (APP, PSEN1 und PSEN2), die alle am Aufbau von β-Amyloid (s.u.) beteiligt sind. Außerdem haben Patienten mit Trisomie 21 durch das dreifache Vorliegen des APP-Gens ein hohes Risiko, an EOAD zu erkranken. Die LOAD, welche 95% der Erkrankungen ausmacht, vererbt sich nicht nach den Mendel´schen Regeln. Allerdings liegt auch hier eine erbliche Komponente vor, beispielsweise haben erstgradig Verwandte von AD-Patienten ein zweifaches Lebenszeitrisiko ebenfalls zu erkranken (Reitz and Mayeux, 2014).

1.2.2 Pathogenese

Es handelt sich offenbar um eine multifaktorielle Erkrankung, die bis heute nur teilweise verstanden ist. Das zentrale Nervensystem (ZNS) von AD-Patienten zeigt mehrere Auffälligkeiten, darunter eine Anhäufung von Neurofibrillen und Amyloid-Plaques, Hirnatrophie, Verlust von Neuronen und Synapsen sowie ein cholinerges Defizit.

Die extrazellulären Amyloid-Plaques sind Anhäufungen von β-Amyloid, einer besonders prozessierten und unlöslichen Variante des Amyloid-Precursor-Proteins (APP). Diese besondere Variante hat die Tendenz, sich zu Oligomeren zusammenzuschließen und schließlich als Plaques abzulagern (Simic et al., 2009). Laut neueren, kontrovers diskutierten Untersuchungen kann β-Amyloid sich auch in den Neuronen befinden, wo es zur Neurodegeneration beiträgt (Wirths et al., 2004, Takahashi et al., 2017). Außerdem gibt es Hinweise darauf, dass die β-Amyloid-Oligomere die eigentlichen neuronalen Schäden verursachen, während Amyloid-Plaques lediglich ein Kompensationsversuch des Körpers sind (Shankar et al., 2008, Takahashi et al., 2017).

Neurofibrillen sind Faserbündel, die in Somata und Axonen der Neurone zu finden sind. Sie bestehen aus Tau, einem Protein, das physiologisch am Aufbau der Mikrotubuli beteiligt ist. Wenn es hyperphosphoryliert wird, lagert Tau sich offenbar zu Fibrillen zusammen, welche die Mikrotubuli schädigen und damit den axonalen Transport verhindern und die Zelle destabilisieren, was schließlich zu deren Untergang führt (Bauer, 1994 S. 30f).

Braak und Braak (1991) schufen anhand der Verteilung der Neurofibrillen eine Stadieneinteilung, die sechs Stadien beinhaltet. In Stadium I und II befinden sich die Neurofibrillen nur in der Regio transentorhinalis, in Stadium III und IV greifen sie auf das limbische System über und erst in Stadium V und VI erreichen sie den Neocortex. In klinisch-neuropathologischen Studien konnte gezeigt werden, dass erst Patienten ab Stadium IV die klinischen Zeichen einer Demenz haben (Gertz et al., 1996). Es gehen also schon viele Nervenzellen unter, bevor eine klinische Diagnose gestellt werden kann.

Parvizi et al. (2001) stellten fest, dass sich in bestimmten Regionen des Hirnstamms besonders viele Neurofibrillen und Amyloid-Plaques befinden. Dazu gehören serotonerge, noradrenerge und cholinerge Projektionsneurone auf Thalamus und basales Vorderhirn, die eine bedeutende Rolle in den Veränderungen von Gedächtnis, Verhalten und Stimmung spielen. Außerdem sind einige autonome Hirnnervenkerne selektiv betroffen, z.B. Ncl. dorsalis n. vagi, Ncl. tractus solitarius und Ncl. ambiguus. Dies könnte die bei AD-Patienten gehäuft auftretenden Störungen der Blutdruckregulation erklären (Allan et al., 2007, Elmstahl et al., 1992, Vitiello et al., 1993).
Auch die Beobachtung, dass nicht-kognitive Demenz-Symptome wie Stimmungsschwankungen, Appetitveränderungen oder sozialer Rückzug meist schon Jahre vor der Diagnosestellung auftreten (Jost and Grossberg, 1996), kann als Hinweis auf eine sehr frühe Beteiligung des Hirnstamms gedeutet werden (Simic et al., 2009).

Weitere pathophysiologische Auffälligkeiten im Gehirn von AD-Patienten sind der Verlust von Neuronen und Synapsen sowie ein verringerter Acetylcholinspiegel. Acetylcholin erhöht die Aufmerksamkeit, verbessert die Reizverarbeitung und ist an Speicherung und Abruf von Gedächtnisinhalten beteiligt. Die Ursachen des verringerten Acetylcholinspiegels sind vielfältig, hierzu zählt der Verlust cholinerger Neurone, der Mangel an Cholinacetyltransferase, und die Überaktivität der acetylcholinspaltenden Butylcholinesterase (Förstl and Albus, 2000 S. 199f, Masuhr et al., 2013 S. 186). Der Neuronenverlust im Rahmen der AD konzentriert sich auf bestimmte Regionen, zu ihnen gehört neben der Amygdala und dem Locus coeruleus u.a. auch der Ncl. basalis Meynert mit einem hohen Anteil an cholinergen Projektionsneuronen (Duyckaerts et al., 2009).

1.2.3 Diagnostik

Erste Hinweise auf eine Demenz können relativ schnell und einfach mithilfe eines neurokognitiven Tests gefunden werden, z.B. mit dem Mini-Mental-Status-Test (Modrego and Gazulla, 2013).
Um die Diagnose zu festigen ist eine neuropsychologische Testbatterie, wie beispielsweise der CERAD unerlässlich (Fillenbaum et al., 2008).
Außerdem kommen verschiedene apparative Verfahren zum Einsatz, mit denen mögliche behandelbare Ursachen für eine kognitive Störung entdeckt und andere Demenzformen ausgeschlossen werden sollen (Masuhr et al., 2013 S. 186ff). Die Summe der Ergebnisse apparativer Untersuchungen kann die Diagnose „Alzheimer-Demenz“ unterstützen.
Bei der AD besteht im EEG eine Verlangsamung des Grundrhythmus (Masuhr et al., 2013 S. 188), in CT und MRT kann eine temporoparietal betonte Hirnatrophie gesehen werden (Kidron et al., 1997).
Mit den nuklearmedizinischen Methoden SPECT und PET lassen sich Minderperfusion und reduzierter Metabolismus in temporalen und parietalen Hirnabschnitten nachweisen (Burns et al., 1989, Szelies et al., 1992).
Im Nervenwasser (Liquor cerebrospinalis, CSF) können die Proteine β-Amyloid, Tau und Phospho-Tau nachgewiesen werden. Bei AD-Patienten sind im Vergleich zu Gesunden β-Amyloid erniedrigt und Tau sowie Phospho-Tau erhöht (Reitz and Mayeux, 2014).
Die Leitlinien, die das *National Institute of Aging* und die *Alzheimer´s Association* herausgeben (NINCDS/ADRDA-Kriterien) lassen neben der sicheren Diagnose, die nur post-mortem anhand einer Hirnbiopsie zu stellen ist, auch eine wahrscheinliche und eine mögliche Diagnose zu. Diese können unter Berücksichtigung klinischer Kriterien wie Krankheitsverlauf, neuropsychologischer Tests und Familienanamnese gestellt werden (McKhann et al., 1984). Eine neuere Version dieser Kriterien schließt auch die Biomarker aus dem Nervenwasser in die Diagnostik ein (Reitz and Mayeux, 2014).

1.2.4 Therapie

Eine kausale Therapie für die AD ist derzeit leider nicht vorhanden. Um die kognitive Leistung zu verbessern stehen für Patienten in frühen und mittleren Krankheitsstadien Acetylcholinesterasehemmer (Donepezil, Galantamin, Rivastigmin) zur Verfügung. In späten Stadien wird der NMDA-Antagonist Memantin eingesetzt (Masuhr et al., 2013 S. 189). Diese Medikamente lindern allerdings nur Symptome, sie können den Verlauf der Krankheit nicht aufhalten. Ein neuer Therapieansatz ist die Immuntherapie mit Antikörpern gegen β-Amyloid, y-Sekretase-Inhibitoren und weiteren Stoffen, die den Aufbau von Amyloid-Oligomeren verhindern sollen. Insbesondere die passive Immunisierung gegen β-Amyloid ist relativ gut verträglich und scheint zumindest in manchen Fällen den kognitiven Abbau zu verlangsamen (Penninkilampi et al., 2017). Auch gibt es Ansätze mit Antikörpern gegen Epitope auf dem Tau-Peptid, mithilfe derer im Tierversuch sowohl Tau als auch β-Amyloid reduziert werden konnte (Rajamohamedsait et al., 2017, Pedersen and Sigurdsson, 2015).
Wenn man bedenkt, dass die Ablagerungen von Tau und β-Amyloid schon Jahre vor den ersten klinischen Zeichen der Demenz entstehen ist ersichtlich, dass eine kausale Therapie so früh wie möglich begonnen werden sollte (Cummings et al., 2007). Um viele Patienten in frühen Krankheitsstadien identifizieren zu können ist eine einfache, nicht invasive, kostengünstige und überall zugängliche Methode zur Frühdiagnostik dringend nötig. Die Ableitung Vagus-sensibel evozierter Potentiale (VSEP) erfüllt diese Voraussetzungen und könnte potentiell als diagnostisches Instrument für Alzheimer-Demenz eingesetzt werden (Polak et al., 2007, Polak et al., 2014a).

1.3 Nervus Vagus

1.3.1 Verlauf und Funktion

Der Nervus vagus ist besonders für seine Visceroefferenzen bekannt, mit denen er den parasympathisch die Organe im Brust- und Bauchraum bis zur linken Colonflexur versorgt und somit unter anderem Herz, Atmung und Verdauung beeinflusst. Des Weiteren besitzt er Visceroafferenzen von vielen inneren Organen und Somatoafferenzen von Teilen der Mundhöhle und des Pharynx sowie vom äußeren Gehörgang und einem kleinen Hautareal an der Ohrmuschel, dem hier eine besondere Bedeutung zukommt (Schünke et al., 2015 S. 137f).

Der Vagusnerv tritt aus der Medulla oblongata aus und verlässt die Schädelgrübe durch das Foramen jugulare zusammen mit A. meningea posterior, V. jugularis interna, N. glossopharyngeus und N. acessorius. An der Austrittstelle liegen das somatosensible Ganglion superius n. vagi sowie das viszerosensible Ganglion inferius n. vagi. Am Ganglion superius verlässt der Ramus auricularis den Nerv und zieht durch den Canaliculus mastoideus zum äußeren Gehörgang, den er sensibel innerviert. Von dort gelangt er zu Teilen der Ohrmuschel, die er ebenfalls sensibel versorgt (Trepel, 2012 S. 74, Schünke et al., 2015 S. 137).
Eine anatomische Studie zur Innervation der Ohrmuschel zeigte, dass diese interindividuell stark variiert und dass viele Bereiche von mehreren Nerven innerviert werden. Allerdings konnte ein Areal ermittelt werden, das in allen untersuchen Individuen allein vom R. auricularis innerviert wurde: Die Cymba conchae (Peuker and Filler, 2002).

Der N. vagus projiziert auf vier Kerne im Hirnstamm: Ncl. dorsalis n. vagi (Viszeroefferenzen), Ncl. ambiguus (Visceroefferenzen), Ncl. tractus solitarii

(hpts. Visceroafferenzen) und Ncl. spinalis n. trigemini (Somatoafferenzen) (Trepel, 2012 S. 128).

Im Tierversuch wurde mit Hilfe von Tracern gezeigt, dass der Ncl. tractus solitarii direkte Verbindungen zu vielen höheren Hirnarealen hat, insbesondere zu Locus coeruleus, Thalamus, Hypothalamus, Amygdala und Stria terminalis (Ricardo and Koh, 1978, Van Bockstaele et al., 1999). In verschiedenen Studien mit elektrischer Vagusnerv-Stimulation und cerebraler Bildgebung konnten auch am Menschen Einflüsse des N. vagus auf Thalamus, Hypothalamus, Amygdala und weitere Regionen belegt werden (Chae et al., 2003).

1.3.2 Therapeutische Bedeutung

Die erste elektrische Stimulation des Vagus-Nervs (VNS) wurde von Bailey und Bremer (1938) im Tierversuch an einer Katze durchgeführt. Im Jahr 1988 erfolgten erste Untersuchungen zur Therapie der medikamentenresistenten Epilepsie bei Menschen (Penry and Dean, 1990), wofür die VNS in Europa seit 1994 zugelassen ist. Dafür ist eine kleine ambulante Operation nötig, die der Implantation eines Herzschrittmachers ähnelt: Ein Impulsgeber wird in die linke Thoraxwand implantiert, von dem aus Elektroden zum Hals geführt und dort um den linken Schenkel des N. vagus geschlungen werden (George et al., 2003). Häufige Nebenwirkungen der VNS sind Heiserkeit, Husten, Parästhesien, Kurzatmigkeit und Kopfschmerz. Effekte der Mitstimulation vagaler Efferenzen wie Veränderungen von Puls, Atemfrequenz oder Darmmotilität wurden im Tiermodel beobachtet, treten beim Menschen aber kaum auf (Wu and Sharan, 2013).

Die Beobachtung, dass sich die Stimmung von mit VNS behandelten Epilepsie-Patienten verbesserte (Elger et al., 2000), legte auch eine mögliche Anwendung bei Depression nahe, welche im Jahr 1998 erstmals erprobt wurde (George et al., 2003). Heute wird VNS erfolgreich zur Behandlung von therapieresistenter Depressionen eingesetzt (Berry et al., 2013, Nahas et al., 2005, Sackeim et al., 2001b).

Darüber hinaus gibt es noch weitere mögliche Anwendungsgebiete: Angst (Childs et al., 2015), Adipositas (Bodenlos et al., 2014), Schmerz (Kirchner et al., 2006) und Demenz (Vonck et al., 2014), um nur einige zu nennen.

Die klassische VNS benötigt eine Operation (s.o.), die mit Risiken und Kosten verbunden ist. Als Alternative dazu wurde von Ventureyra (2000) die transkutane Vagusnerv-Stimulation (tVNS) vorgeschlagen. Hierbei wird der Ramus auricularis nervi vagi in seinem sensiblen Innervationsgebiet am Ohr elektrisch gereizt. Diese Methode ist billig, einfach und schnell durchzuführen und sie eignet sich auch für eine kurzzeitige Stimulation, z.B. im Rahmen von Forschung und Diagnostik. In einer kleinen Studie mit Epilepsie-Patienten wurden gute Ergebnisse erzielt. Die Probanden erhielten über einen Zeitraum von sechs Monaten 3-mal täglich eine Stunde lang tVNS, was bei der Mehrheit zur Reduktion der Anfallshäufigkeit führte (Stefan et al., 2012). Dieser Ansatz wurde in weiteren Studien untersucht; anhand der aktuellen Datenlage kann die Effektivität von tVNS bei Epilepsie allerdings noch nicht abschließend beurteilt werden (Boon et al., 2018).

Auch in der Therapie depressiver Störungen zeigte die tVNS in mehreren Studien Erfolge (Kong et al., 2018).

1.4 Evozierte Potentiale

Wird ein Nerv elektrisch, mechanisch, optisch, akustisch oder auf eine andere Art adäquat stimuliert, so kommt es in seinem weiteren peripheren und zentralen Verlauf bzw. in Hirngebieten, auf die er projiziert zu Veränderungen des Membranpotentials. Diese Potentialverschiebungen können direkt über dem betroffenen Gebiet als sogenannte Nahfeldpotentiale gemessen werden. Außerdem führen Potentialverschiebungen zum Aufbau eines elektrischen Dipols, der sich über Volumenleitung ausbreitet und somit auch an entfernten Stellen als Fernfeldpotential abgeleitet werden kann (Stöhr, 2005 S. 14). Fernfeldpotentiale haben typischerweise unabhängig vom Ableitort immer dieselben Latenzen, während die Amplitude sich ändert, je nachdem, ob die Ableitung der Richtung des Dipols folgt oder annähernd in einem 90°-Winkel zu ihr steht (Cracco, 1986 S. 241).

Ein einzelnes evoziertes Potential (EP) ergibt im EEG eine Welle mit kleiner Amplitude, die in der Hintergrundaktivität völlig verschwindet. Mittelt man mehrere Potentiale, dann heben sich die Wellen des Hintergrundrauschens gegenseitig auf, da sie zu zufälligen Zeitpunkten auftreten. Die EP-Wellen hingegen addieren sich, da sie in einem festen zeitlichen Abstand zum Beginn des jeweils gemessenen Kurvenausschnitts stehen (Vogel, 2011 S. 8).

Es werden immer mindestens zwei Ableitelektroden benötigt: Eine Messelektrode und eine Referenzelektrode. Gemessen wird die Potentialdifferenz zwischen den beiden Elektroden.

Zur Anordnung der Elektroden auf der Schädelkalotte ist das internationale 10-20-System hilfreich, welches verschiedene Punkte auf der Kopfhaut definiert und die Untersuchungen somit reproduzierbar und vergleichbar macht (Stöhr, 2005 S. 46f).

Von besonderer Bedeutung ist die Wahl der Referenzelektrodenposition (Goff et al., 1977). Die Referenzelektroden können sich entweder cephal befinden (bipolare Ableitung) oder an einer anderen Körperstelle (referentielle Ableitung) (Ebersole, 2003 S. 90). Eine extracephale Ableitung stellt einen eher (wenn auch nicht völlig) indifferenten, also elektrisch inaktiven Bezugspunkt dar.

Allerdings muss hier mit einer erheblich größeren Artefakteinstreuung durch Muskelaktivität gerechnet werden (Stöhr, 2005 S.49).

Seit vielen Jahren wird die Ableitung evozierter Potentiale in der klinischen Diagnostik angewandt. Somatosensibel evozierte Potentiale (SSEP) werden durch elektrische Stimulation des N. medianus, N. tibialis oder eines anderen peripheren Nervs erzeugt. Die Ableitung erfolgt an der Schädelkalotte direkt über dem sensorischen Cortex sowie je nach Fragestellung an weiteren Punkten im Verlauf des jeweiligen Nervs. Die Referenzelektrode sitzt meist frontal, z.B. über dem Punkt Fz im 10-20-System (Stöhr, 2005 S. 34ff).
Akustisch evozierte Potentiale (AEP) werden unter anderem zur Diagnostik von Hörstörungen, Multipler Sklerose und Hirnstammprozessen angewandt (Stöhr, 2005 S. 370). Wenn der Nervus vestibulocochlearis akustisch gereizt wird, kann über der Schädelkalotte ein Fernfeldpotential mit mehreren Peaks abgeleitet werden. Inzwischen sind die Generierungsorte von Peak I bis Peak V relativ genau bekannt (Stöhr, 2005 S. 380f). Die Ableitung erfolgt meist zwischen Cz und dem ipsilateralen Mastoid (Milnik, 2012 S. 195). Eine Sonderform der AEP sind die ereigniskorrelierten Potentiale wie die Welle P300. Mehrere Studien zeigten, dass diese Welle bei Probanden mit Demenz mit größerer Latenz auftritt, während die Amplituden gleich groß bleiben (Maurer et al., 2005 S. 140f).
Außerdem sind visuell evozierte Potentiale (VEP) zu nennen, bei denen beispielsweise durch ein wechselndes Schachbrettmuster ein optischer Reiz erzeugt wird (Stöhr, 2005 S. 256), woraufhin Potentiale über der Sehrinde (z.B. über Oz) abgeleitet werden können. Die Referenzelektrode wird entweder an der Stirn befestigt oder es wird eine Mittelung aus Elektroden an beiden Mastoiden verwendet (Maurer et al., 2005 S. 238).
Auch weitere Hirnnerven, wie der N. trigeminus (Barker et al., 1987) und der N. facialis (Rodel, 1997) können mithilfe von evozierten Potentialen untersucht werden.

1.4.1 Vagus-somatosensorisch evozierte Potentiale (VSEP)

Die Ableitung evozierter Potentiale des N. vagus wurde erstmals 2003 von Fallgatter durchgeführt. Durch elektrische Stimulation am rechten Tragus wurde der R. auricularis n. vagi gereizt. Die Ableitung erfolgte bipolar zwischen den Punkten C3-F3, C4-F4, Fz-F3 und Fz-F4. Bei allen fünf untersuchten Probanden konnte ein stabiles Potential mit drei charakteristischen Wellen ausgelöst werden: Zuerst trat eine positive Welle (P1) auf, danach eine negative (N1) und eine weitere positive Welle (P2). Außerdem wurden an einer Person Messungen zu fünf unterschiedlichen Zeitpunkten durchgeführt. Auch hier erwies sich das Potential als stabil.
Um zu prüfen, ob tatsächlich der N. vagus Anteil an der Signaltransduktion hat, wurde an vier Stellen des Ohrs stimuliert, welche von anderen Nerven innerviert werden. Jedoch konnte nur bei Stimulation im vagalen Innervationsgebiet ein charakteristisches Potential abgeleitet werden.
Die Potentiale traten 2-5 ms nach der Stimulation auf, wodurch sie sich gut mit AEP vergleichen lassen, welche nach 1-6 ms auftreten. Außerdem hat der N. vestibulocochlearis eine mit der des R. auricularis n. vagi vergleichbare Distanz zum Hirnstamm. Aufgrund dieser Ähnlichkeiten wird vermutet, dass es sich bei VSEP um Fernfeldpotentiale handelt, die ihren Ursprung in den Vaguskernen des Hirnstamms haben (Fallgatter et al., 2003).

In einer weiteren Studie wurde anhand von 20 gesunden Probanden nach den optimalen Stimulationsparametern gesucht. Es wurde eine optimale Stimulusintensität von 8 mA ermittelt. Diese Stromstärke war bei allen Probanden unterhalb der Schmerzschwelle. Eine Senkung der Stromstärke erbrachte niedrigere Amplituden, während eine Erhöhung als schmerzhaft empfunden wurde und die Amplituden nicht signifikant veränderte. Außerdem wurden verschiedene bipolare Ableitungen verglichen. Es stellte sich heraus, dass diejenigen Ableitungen, die T4 enthielten, besonders hohe Amplituden hatten, speziell T4-02. Die Latenzen änderten sich in Abhängigkeit von den Ableitungen nicht signifikant (Polak et al., 2009a).

Hagen et al. untersuchen 2014 nochmals verschiedene Stimulationsbedingungen, indem sie die Länge, Intensität und Frequenz der elektrischen Stimulation variierten und die Ergebnisse verglichen. Die Veränderungen beeinflussten sowohl die VSEP (besonders die Amplituden) als auch das Schmerzempfinden der Probanden stark. Als optimale Stimulationsparameter wurde eine Stromstärke von 8 mA mit Rechteckimpulsen von mind. 0,1 ms Dauer ermittelt. Die Stimulationsfrequenz hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Qualität des VSEP, jedoch wurden Stimulationen mit höherer Frequenz als schmerzhafter empfunden (Hagen et al., 2014).

In späteren Versuchen konnten weitere Hinweise auf eine neuronale Generierung der VSEP gefunden werden: Fallgatter et al. behandelten die Haut vor der Stimulation mit einem Lokalanästhetikum, was zu einer starken Amplitudenminderung und einer Latenzverzögerung führte. Bei einer Weiterleitung über Haut, Muskeln oder Knochen hätte das nicht passieren können (Fallgatter et al., 2006).
Gegen eine vagale Generierung spricht allerdings, dass die VSEP in einer Studie nach Muskelrelaxation mit cis-Atracurium im Rahmen einer Narkose nicht mehr nachweisbar waren. Die Verfasser vermuteten eine muskuläre Generierung der Potentiale durch den M. occipitofrontalis und M. parietotemporalis, welche möglicherweise durch andere, in der Nähe des Tragus verlaufende Nerven (N. facialis, N. auricularis posterior) gereizt werden (Leutzow et al., 2013). Es bleibt aber zu beachten, dass diese Studie unter veränderten Bedingungen (andere Stimulationselektroden, keine automatische Artefakterkennung) durchgeführt wurde und dass cis-Atracurium, seine Metabolite und andere während der Narkose eingesetzten Medikamente die Potentiale ebenfalls beeinflussen könnten (Polak et al., 2014b).

Die Test-Retest-Reliabilität der VSEP wurde bisher zweimal untersucht. Als Maß für die Reliabilität wurde jeweils der Intra-Klassen-Korrelationskoeffizient (ICC, siehe 2.8.1) berechnet.

Fallgatter et al. fanden in einer Studie mit 10 Probanden, rechtsseitiger Stimulation und einer Retestung nach 3 Wochen stark unterschiedliche ICC-Werte für die einzelnen Latenzen der Ableitpositionen C4-F4 und Fz-F4. Die Übereinstimmung bewegte sich in einem Bereich zwischen gering und gut (Fallgatter et al., 2005).
Metzger et al. führten bei 34 Probanden eine Retestung direkt nach der ersten Testung durch. Sie erhielten bei rechtsseitiger Stimulation eine moderate bis gute Korrelation für die Latenzen der Ableitung Fz-F4, während die Latenzen von C4-F4 nur schwach bis moderat korrelierten und die Latenzen von C3-F3 und Fz-F3 bei linksseitiger Stimulation keine signifikante Übereinstimmung zeigten (Metzger et al., 2012).
Studien über die Reliabilität der VSEP über einen längeren Zeitraum liegen bisher nicht vor.

Verschiedene Krankheiten und physiologische Prozesse haben offenbar Einfluss auf die Qualität der VSEP. So konnte gezeigt werden, dass die Potentiale bei älteren Probanden (50-59 Jahre) mit einer signifikant höheren Latenz auftreten als bei Jüngeren (20-40 Jahre). Für die Amplitude konnte ein solcher Zusammenhang nicht festgestellt werden. Eine Korrelation mit dem Geschlecht fand sich nicht (Fallgatter et al., 2005). Eine weitere Studie zeigte jedoch keinen Alterseffekt auf die VSEP-Latenzen bei Probanden über 50 Jahren. Außerdem wurden hier signifikant kürzere Latenzen bei Frauen im Vergleich zu Männern beobachtet (Kromer, 2015).
Im Jahr 2006 wurden VSEP bei einem Patienten mit Alzheimer-Demenz abgeleitet. Hier zeigte sich, verglichen mit einer gesunden Kontrollperson, eine Latenzverlängerung und eine Amplitudenminderung (Fallgatter et al., 2006). Daraufhin wurden 2007 zehn AD-Patienten und zehn gematchte gesunde Kontrollpersonen untersucht. Es ergab sich eine signifikante Latenzverlängerung bei den AD-Patienten, die Amplitude hingegen korrelierte nicht mit der Diagnose (Polak et al., 2007).
Auch andere neurodegenerative Erkrankungen scheinen die VSEP zu beeinflussen: So ließen sich bei einzelnen Probanden mit Levy-Body-Demenz

und Multipler Sklerose mit Hirnstammbeteiligung keine eindeutigen Potentiale ableiten. Bei einem Patienten mit Hemiparkinson fand sich eine Amplitudenreduktion auf der betroffenen Seite (Fallgatter et al., 2006). In einer Studie mit 15 MS-Patienten und 15 Kontrollpersonen konnte eine signifikante Latenzverlängerung bei den MS-Patienten gezeigt werden (allerdings nur für die Latenz P1). Bei MS-Patienten mit nachgewiesener Hirnstammläsion war die Latenz besonders stark verlängert. Dies kann als Hinweis auf die Generierung der VSEP im Hirnstamm gewertet werden (Polak et al., 2013).

Ein großer Nutzen der VSEP könnte sein, dass mit ihrer Hilfe die Differenzierung zwischen AD und anderen Krankheiten erfolgen kann. In zwei Studien wurde bereits gezeigt, dass vaskuläre Demenz und endogene Depression, beides besonders im Anfangsstadium wichtige Differentialdiagnosen zur AD, keinen Einfluss auf die VSEP haben (Polak et al., 2009b, Polak et al., 2014a).

Weiterhin wäre es gut zu wissen, ob die Länge der Latenzen mit der Schwere der Demenz korreliert. Als eine Vorstufe der AD gilt die milde kognitive Beeinträchtigung (MCI). Patienten mit MCI zeigen leichte kognitive Defizite, die noch nicht zur Diagnose einer Demenz ausreichen. Sie haben jedoch ein erhöhtes Risiko, später dement zu werden (Petersen, 2004). Metzger et al. konnten zeigen, dass die VSEP-Latenzen von gesunden Kontrollpersonen zu MCI-Patienten und von dort zu AD-Patienten mit einer signifikanten Linearität ansteigen. Es konnte allerdings kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Ergebnissen des Mini-Mental-Status-Tests und den VSEP-Latenzen gezeigt werden (Metzger et al., 2012).
Zwischen der Länge der VSEP-Latenzen und der Höhe der Biomarker im Liquor (Beta-Amyloid, Tau und Phospho-Tau) wurde eine Korrelation festgestellt, die aber nicht statistisch signifikant war (Polak et al., 2014a).

Auch bei der Parkinson-Krankheit ist schon in frühen Stadien der Hirnstamm und speziell der Vaguskern-Komplex betroffen (Braak et al., 2003). In einer Studie von Polak et al. (2011) hatten Parkinson-Patienten signifikant höhere

Amplituden als gesunde Kontrollpersonen. Eine spätere Studie mit größerer Fallzahl konnte diesen Zusammenhang allerdings nicht bestätigen. Möglicherweise lässt sich die positive Korrelation in der ersten Studie durch eine subklinische AD-Komorbidität der Parkinson-Patienten erklären (Weise et al., 2015).

Nach bester Kenntnis der Verfasserin traten bei der Ableitung von VSEP noch nie schwerwiegende unerwünschte Nebenwirkungen auf.
Auch tVNS in therapeutischer Intention ist in der Regel gut verträglich. Zu den gelegentlich auftretenden Nebenwirkungen gehören Schmerzen, Rötung, Missempfindungen und Juckreiz am Stimulationsort sowie Kopfschmerz, Schwindel, Übelkeit und Tinnitus (Kong et al., 2018, Boon et al., 2018).

Verschiedene Arbeiten befassten sich bereits mit den Einflüssen von tVNS (mit oder ohne Ableitung evozierter Potentiale) auf Vitalparameter, Befindlichkeit und kognitive Funktionen.
In Bezug auf die Vitalparameter Blutdruck und Herzfrequenz wurden in zwei Studien mit diagnostischer tVNS keine signifikanten Änderungen beobachtet (Dietrich et al., 2008, Leutzow et al., 2013).
In einer Studie wurden Puls und Blutdruck vor und nach tVNS, Kontrollstimulation am Ohrläppchen und Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) gemessen. Hier konnte nach den Messungen eine signifikante Senkung des systolisches Blutdrucks und der Herzfrequenz nachgewiesen werden.
In derselben Studie bearbeiteten die Probanden in zwei Gruppen vor und nach tVNS bzw. vor und nach Kontrollstimulation die Befindlichkeitsskala BfS. Hier zeigte sich weder vor und nach der Stimulation, noch zwischen den Gruppen ein signifikanter Effekt (Stelzer, 2017).
Mehrere Studien belegen eine Verbesserung kognitiver Funktionen durch tVNS, beispielsweise erhöhte Aufmerksamkeit (Stelzer, 2017), gesteigerte Kreativität (Colzato et al., 2018) und verbesserte Merkfähigkeit (Jacobs et al., 2015).

1.5 Fragestellung und Hypothesen

Obwohl bereits mehrere Studien zur Reproduzierbarkeit der VSEP vorliegen, wurden bisher nur relativ kurze Zeiträume von maximal drei Wochen untersucht (Fallgatter et al., 2005, Metzger et al., 2012). In der vorliegenden Arbeit soll gezeigt werden, wie stabil die Wellen P1, N1 und P2 über einen Zeitraum von mehreren Monaten sind.

Über die Einflüsse unterschiedlicher cephaler Ableitpositionen auf die Qualität der VSEP ist bereits manches bekannt (Polak et al., 2009a). Jedoch fehlen bislang Erkenntnisse darüber, ob extracephale Referenzelektroden, welche z.B. bei der Ableitung akustisch evozierter Potentiale Anwendung finden (Maurer et al., 2005 S. 84), auch bei den VSEP sinnvoll sind. Daher sollen in dieser Arbeit der Handrücken, der Vertebra prominens (HWK 7), das Mastoid und die Spina scapulae als mögliche Referenzelektrodenpositionen getestet werden.

Kürzlich konnte im Rahmen einer fMRT-Studie gezeigt werden, dass sowohl die elektrische Stimulation an der Innenseite des Tragus, als auch die Stimulation in der Cymba conchae zur Aktivierung des Ncl. tracus solitarius und des Locus coeruleus führen. Jedoch erbrachte in dieser Studie nur die Stimulation an der Cymba conchae eine signifikant stärkere Aktivierung als die Kontrollstimulation am Ohrläppchen. (Yakunina et al., 2017). Sollte die Stimulation an der Cymba conchae die Vaguskerne stärker aktivieren als die Stimulation am Tragus, so könnte dies zu einer deutlicheren Darstellung der VSEP beitragen. Daher wird in der vorliegenden Arbeit die VSEP-Ableitung mit Stimulation an der Cymba conchae untersucht.
Als Stimulationselektroden sollen handelsübliche Kugelelektroden verwendet werden, womit die aufwändige Herstellung eigener Stimulationselektroden umgangen wird.
Des Weiteren soll die anteriore Wand des äußeren Gehörgangs als Stimulationsort getestet werden. Auch für diese Position konnte bei elektrischer

Stimulation eine Aktivierung der Vaguskerne im fMRT nachgewiesen werden (Kraus et al., 2013).

Über die Auswirkungen kurzzeitiger tVNS auf Befinden und Vitalparameter der Probanden liegen bereits verschiedene Daten vor, die sich in Bezug auf die Vitalparameter allerdings teilweise wiedersprechen (Stelzer, 2017, Leutzow et al., 2013, Dietrich et al., 2008). In dieser Arbeit sollen die Auswirkungen auf Puls, Blutdruck und Befinden erneut untersucht werden.
Da es Hinweise darauf gibt, dass Probanden nach der Vagusnerv-Stimulation konzentrierter sind und in kognitiven Funktionstests besser abschneiden (Stefan et al., 2012, Stelzer, 2017, Jacobs et al., 2015, Colzato et al., 2018), soll außerdem mithilfe des Regensburger Wortflüssigkeitstests (Aschenbrenner S, 2000) die divergente Denkleistung der Probanden vor und nach den VSEP-Ableitungen gemessen werden.

Auf Grundlage dieser Überlegungen ergeben sich folgende Hypothesen:

1. Die Latenzen der Wellen P1, N1 und P2 zeigen auch über einen Zeitraum von mehreren Monaten eine hohe Test-Retest-Reliabilität.

2. Die Latenzen der Wellen P1, N1 und P2 von Messungen mit cephalen Referenzelektroden weisen bei Vergleich mit den Latenzen der jeweiligen Wellen von Messungen mit extracephalen Referenzelektroden eine hohe Reliabilität auf.

3. Wird der N. vagus an der Cymba conchae oder am anterioren Anteil des äußeren Gehörgangs mit handelsüblichen Kugelelektroden elektrisch stimuliert, so können auch hier charakteristische Potentiale abgeleitet werden, welche gegenüber Potentialen, die durch konventionelle Stimulation erzeugt wurden, eine hohe Reliabilität aufweisen.

4. Die Stimulation des N. vagus und die Ableitung von VSEP führt zu keiner signifikanten Änderung von Puls, Blutdruck und Befinden der Probanden. Im Wortflüssigkeitstest werden nach der VSEP-Ableitung bessere Ergebnisse erzielt als vor ihr.

2 Material und Methoden

2.1 Probanden

Für die vorliegende Untersuchung wurden insgesamt 26 Probanden rekrutiert. Wie es die Deklaration von Helsinki (World Medical Association, 2013) vorsieht, wurde vor Beginn der Untersuchungen jeder Proband ausführlich in schriftlicher und mündlicher Form über Ablauf und Ziele der Studie, mögliche Risiken und den Umgang mit persönlichen Daten informiert.

Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie war die schriftliche und mündliche Einverständniserklärung zur Teilnahme und zur Datenspeicherung. Hiermit bestätigten die Probanden, ausreichend über Ziele und Ablauf der Studie, Risiken und Datenschutz informiert zu sein, als freiwillige und unabhängige Testpersonen an der Studie teilzunehmen und dem vom Ethikkomitee der Universität Würzburg bewilligten Studienprotokoll (Aktenzeichen 58/11) zuzustimmen.

Die Kohorte setzt sich aus 16 weiblichen (61,5%) und 10 männlichen (38,5%) Probanden zusammen. Alle Probanden waren im Alter zwischen 19 und 69 Jahren. Das mittlere Alter beträgt 32,04 ± 16,02 Jahre.

Die Altersverteilung ist inhomogen, mit einem großen Altersgipfel zwischen 19 und 27 Jahren und einem kleineren zwischen 51 und 68 Jahren.

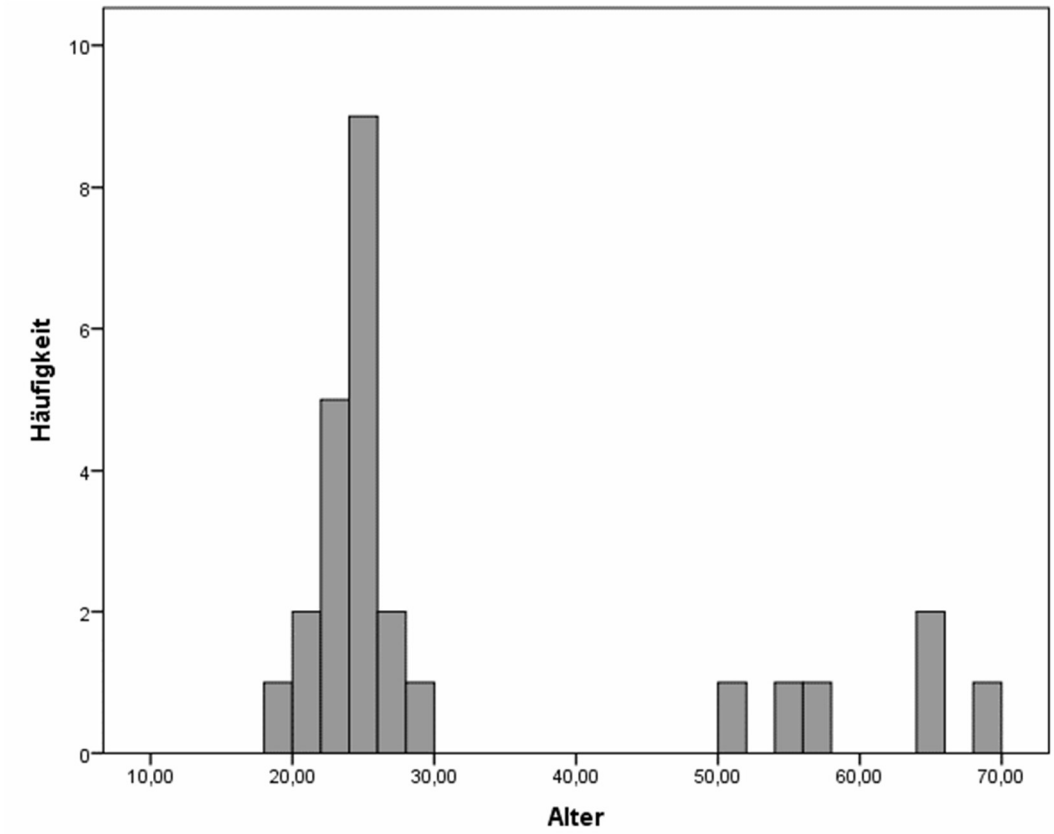

Abbildung 1: Altersverteilung der Stichprobe

Ausschlusskriterien für die Untersuchung waren Demenz, Herzrhythmusstörungen, Tinnitus und Schwangerschaft.
Um das Vorliegen einer Demenz oder eines Mild Cognitive Impairment auszuschließen, wurde vor der ersten VSEP-Ableitung ein Demenztest, der Mini Mental Status Test (MMST, (Folstein et al., 1975)), durchgeführt. Dabei erreichten alle Probanden mehr als 26 Punkte, was einem Normalbefund entspricht (Dilling et al., 2015 S. 75).

Jeder Proband wurde zu zwei Zeitpunkten mit einem Mindestabstand von sechs Monaten untersucht. Die Messungen fanden im Labor für Psychophysiologie und funktionelle Bildgebung der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Würzburg statt.
Bei sechs Probanden wurden die VSEP-Messungen des ersten Durchgangs aufgrund eines technischen Fehlers nicht vollständig gespeichert und waren

somit nicht verwertbar. An vier dieser Probanden konnten die VSEP-Ableitungen ein drittes Mal durchgeführt werden. Bei zwei Probanden war dies nicht möglich, weshalb ihre Daten nicht in die Analyse der Reliabilität nach mehreren Monaten eingingen.

2.2 Untersuchungsablauf

2.2.1 Zeitpunkt eins

Vor der ersten Untersuchung bearbeitete jeder Proband einen Anamnesebogen, anhand dessen mögliche Ausschlusskriterien erkannt werden konnten. Danach erfolgte die Mini-Mental-State-Testung.
Nun wurden die EEG-Elektroden und die Stimulationsdrähte platziert. Zusätzlich zu den cephalen Elektroden wurden zwei Elektroden an einer der unter 0 beschriebenen extracephalen Referenzelektrodenpositionen angebracht, jedoch vorerst nicht mit dem Messsystem verbunden.
Zu Zeitpunkt eins wurden nur konventionelle VSEP-Ableitungen und VSEP-Ableitungen mit extracephalen Referenzelektroden vorgenommen. Jede Messung wurde zwei Mal direkt nacheinander durchgeführt.
Die ersten beiden Messungen erfolgten mit Stimulation am rechten Ohr und Ableitung mit cephalen Referenzelektroden. Bei den nächsten beiden Messungen wurde ebenfalls am rechten Ohr stimuliert, die Kabel der Elektroden C3 und C4 wurden jedoch mit den extracephalen Referenzelektroden verbunden. Nun folgten zwei Messungen mit Stimulation am linken Ohr, wobei die Elektrodenkabel von C3 und C4 an den extracephalen Referenzelektroden belassen wurden. Zum Schluss fanden zwei Messungen mit Stimulation am linken Ohr und cephalen Referenzelektrodenpositionen statt.
Zur Veranschaulichung folgt eine graphische Darstellung des Untersuchungsablaufs.

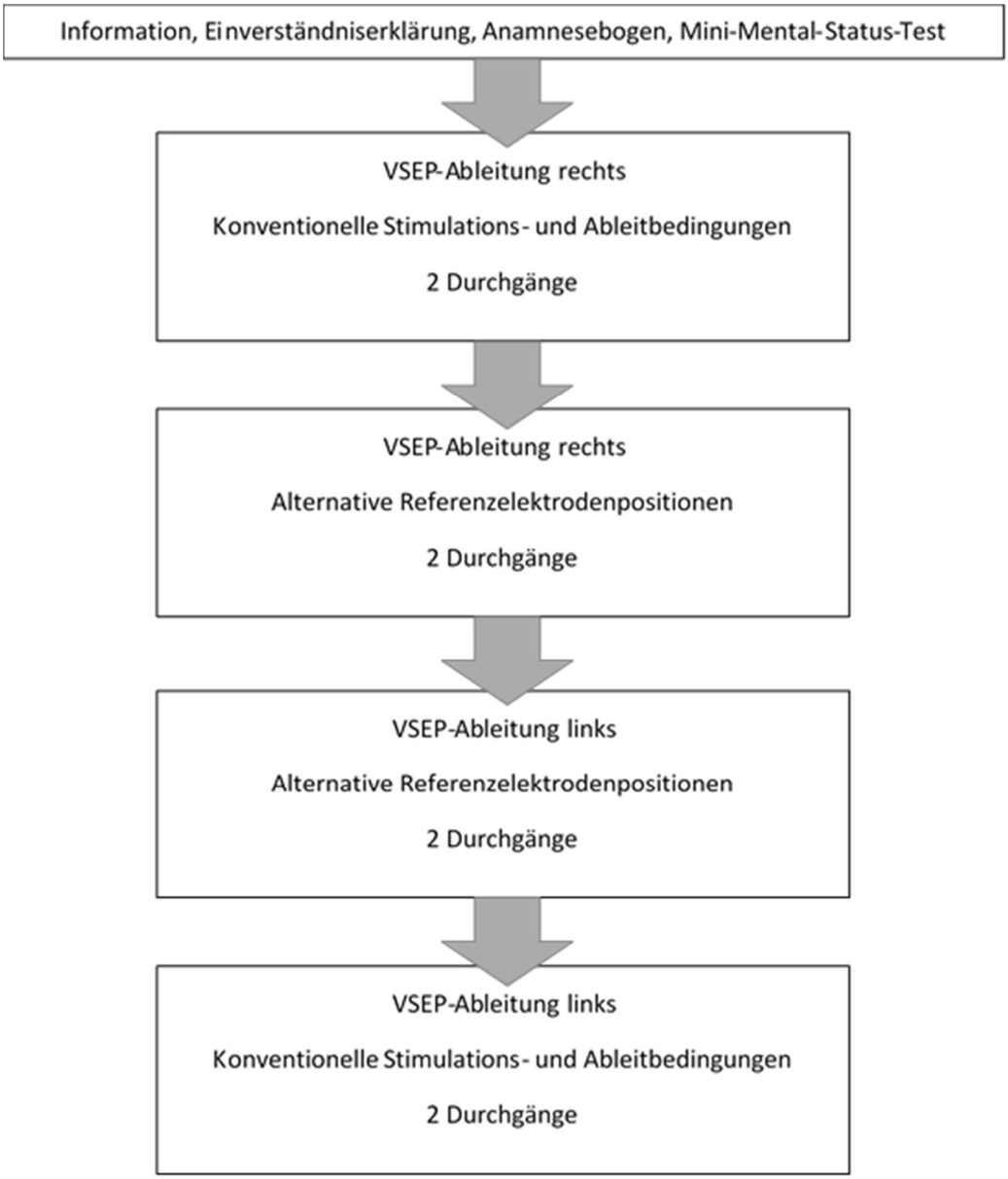

Abbildung 2: Ablauf Zeitpunkt eins

2.2.2 Zeitpunkt zwei

Nach einem Zeitraum von sechs bis elf Monaten fanden die Probanden sich zum zweiten Durchgang der Messungen ein.

Vor den VSEP-Ableitungen wurden nun folgende Untersuchungen durchgeführt: Befindlichkeitsskala, Regensburger Wortflüssigkeitstest und Messung von Puls und Blutdruck. Der Puls wurde an der A. radialis 15 Sekunden lang getastet der gezählte Wert mit vier multipliziert. Die Blutdruckmessung erfolgte auskultatorisch nach der Methode von Riva-Rocci.

Danach fand das Platzieren der EEG-Elektroden und der Stimulationsdrähte statt.

Bei 14 Probanden wurde die Untersuchung wie unter 2.2.1 beschrieben durchgeführt. Bei der Wahl der extracephalen Referenzelektrodenposition wurde darauf geachtet, dass eine andere Position als in der Vortestung gewählt wurde.

Bei zwölf Probanden wurde zusätzlich zur normalen VSEP-Ableitung eine Stimulation mit Kugelelektroden durchgeführt. Dabei erfolgten nach den konventionellen Messungen auf der rechten und der linken Seite zuerst zwei Messungen mit Platzierung der Kugelelektroden in der Cymba conchae des rechten Ohrs, dann zwei Messungen mit Platzierung der Kugelelektroden im anterioren Anteil des rechten äußeren Gehörgangs. Danach wurden die entsprechenden Messungen mit Stimulation am linken Ohr durchgeführt. Die Ableitelektroden befanden sich hierbei immer in der normalen Position.

Im Anschluss an die VSEP-Ableitungen wurden erneut der Befindlichkeits- und der Wortflüssigkeitstest durchgeführt sowie Puls und Blutdruck gemessen.

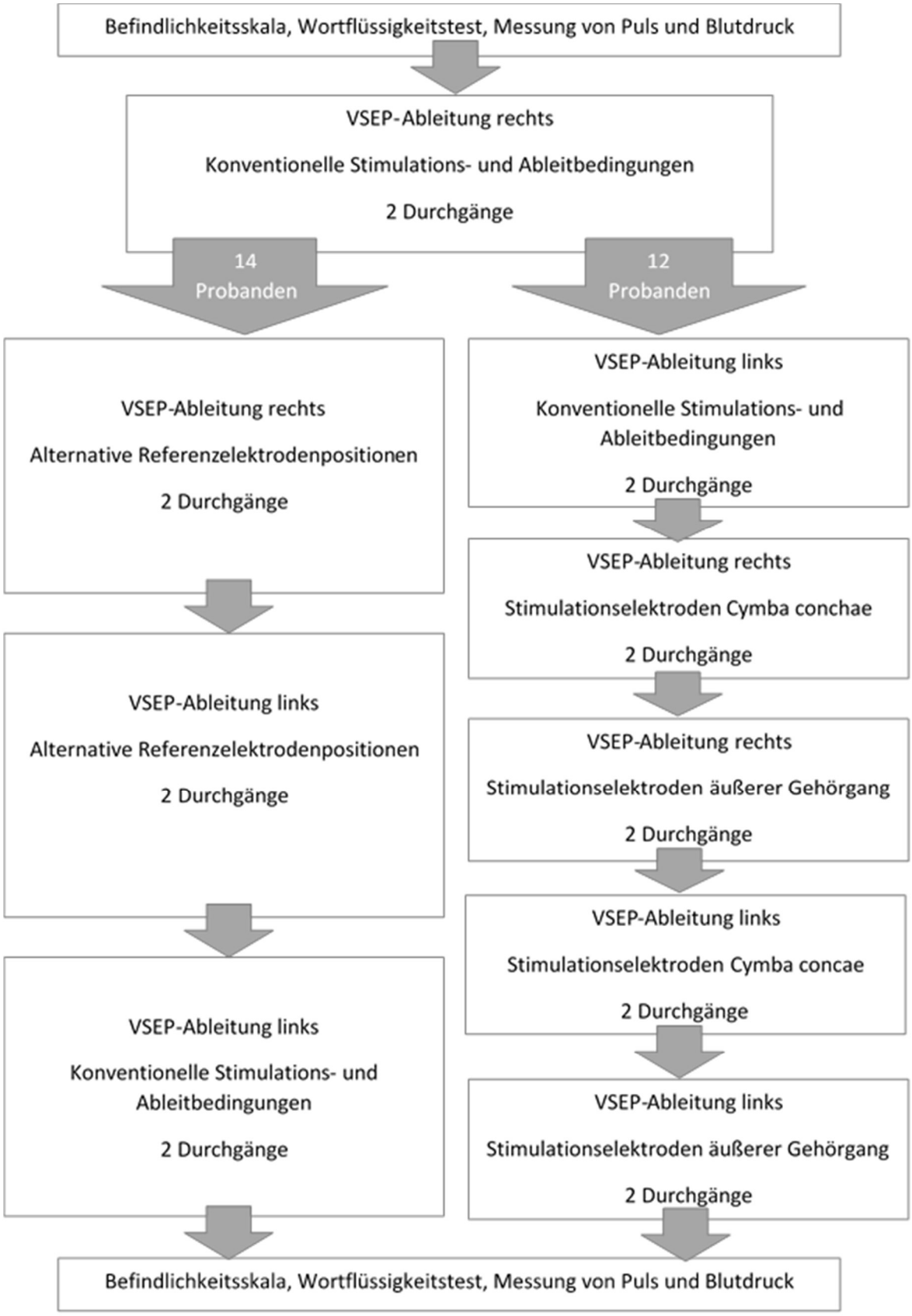

Abbildung 3: Ablauf Zeitpunkt zwei

2.3 Vagusnerv-Stimulation

Zur Stimulation wurde eine eigens dafür hergestellte Stimulationselektrode verwendet, die aus zwei gewöhnlichen bipolaren Elektrodenkabeln besteht, welche auf eine Lochrasterplatine der Größe 1 x 1 cm gelötet sind. An der Ausgangsseite befinden sich zwei flexible Kupferdrähte mit ca. 10 cm Länge und einem Durchmesser von 0,05 mm. Die Platine wurde mittels doppelseitiger Klebestreifen auf der Wange der Probanden befestigt.

Zur Vorbereitung der Stimulationsstelle wurde der Tragus mit Alkohol gereinigt. Nun wurde mit einem dünnen Plastikspatel etwas Elektrodenpaste an der Oberseite des Tragus aufgetragen. In ca. 5 mm Entfernung wurde dann, an der Unterseite des Tragus, ebenfalls Elektrodenpaste aufgetragen. In die Elektrodenpaste wurde jeweils ein Kupferdraht derart gedrückt, dass Kontakt zur Haut bestand. Es wurde darauf geachtet, dass die Kupferdrähte sich nicht berührten und dass auch die Elektrodenpaste der beiden Drähte nicht in Kontakt war.

Die Stimulation erfolgte mit Rechteckimpulsen von 0,1 ms Dauer, Interstimulusintervall 2 s und einer Stromstärke von 8 mA. Dies war von Fallgatter et al. 2003 als die Stromstärke ermittelt worden, die die besten Ergebnisse erbringt, ohne die Schmerzschwelle der Probanden zu überschreiten (Fallgatter et al., 2003). Die Stimulation wird meist als ein Kribbeln oder Pochen empfunden. Viele Probanden beschrieben sie als anfangs unangenehm, gaben aber an, sich schnell an das Gefühl zu gewöhnen.

Es wurde so lange stimuliert, bis 100 artefaktfreie Wiederholungen aufgezeichnet waren. Bei Ableitungen mit extracephalen Referenzelektroden kam es bisweilen zur Aufzeichnung sehr vieler Artefakte, was die Dauer der Messung stark verlängerte und in Einzelfällen dazu führte, dass die Messung auf Wunsch der Probanden vorzeitig abgebrochen werden musste.

Die Stimulation fand im Liegen statt. Es wurde auf eine angenehme Position und insbesondere auf die Entspannung der Nackenmuskulatur geachtet.

Außerdem wurden die Probanden angewiesen, die Augen geschlossen zu halten und nicht zu sprechen.

Bei zwölf Probanden erfolgte zusätzlich eine Stimulation mit Kugelelektroden der Firma Natus. Diese bestehen aus einer vergoldeten Kugel mit 3 mm Durchmesser, welche an einem 10 cm langen biegsamen Schaft befestigt ist. Der Schaft kann in eine beliebige Form gebogen werden, die er dann behält. Er wurde mit Pflaster an der Wange befestigt und so gebogen, dass die Kugel entweder in der Cymba conchae oder im anterioren Anteil des äußeren Gehörgangs zu liegen kam. Es wurden immer zwei Kugelelektroden verwendet, wobei die Kugeln in einem Abstand von 5 mm platziert wurden. Wie oben beschrieben wurde die Stimulationsstelle zuvor mit Alkohol gereinigt und Elektrodenpaste aufgetragen. Auch hier wurde darauf geachtet, dass weder die Elektroden, noch die Elektrodenpasten sich berührten

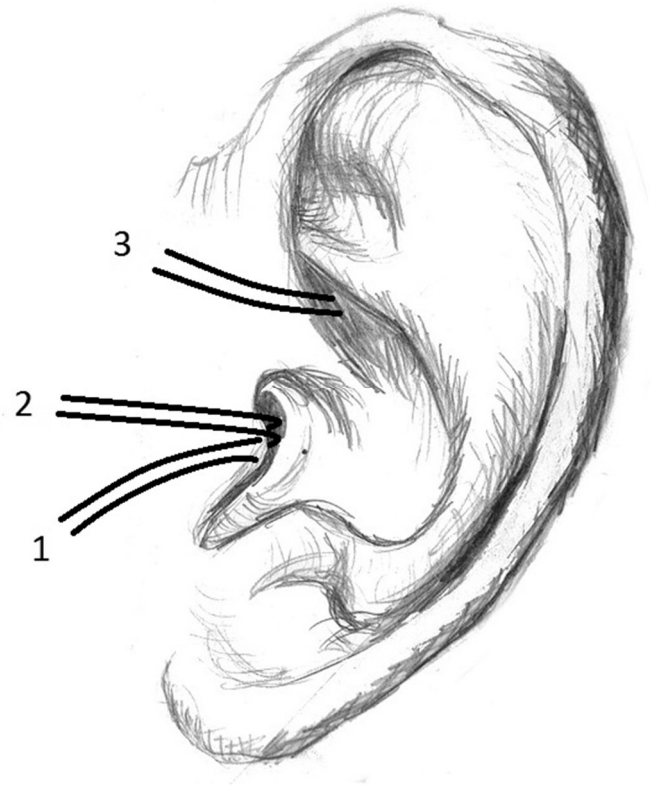

Abbildung 4: Schematische Darstellung der Stimulationselektrodenpositionen

(1) Stimulation am Tragus

(2) Stimulation im äußeren Gehörgang

(3) Stimulation in der Cymba conchae

Quelle: frei verfügbare Abbildung von pixabay.com, abgeändert

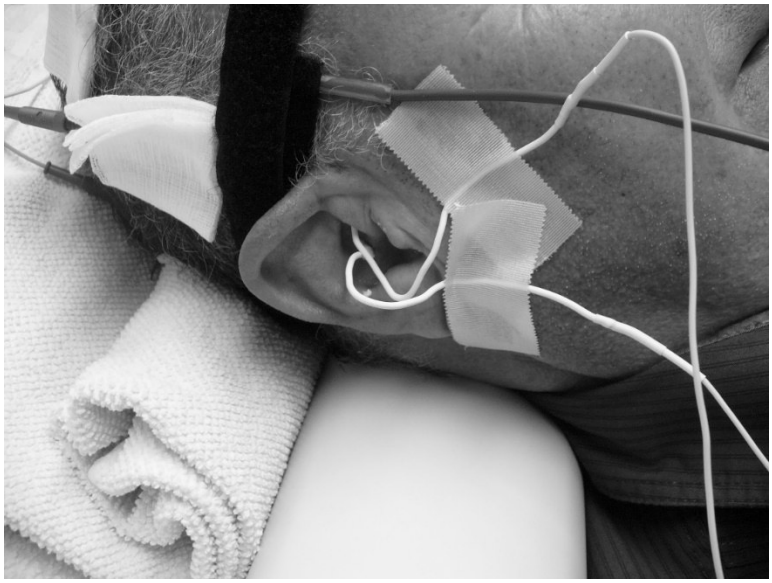

Abbildung 5: Kugelelektroden in der Cymba conchae

Quelle: eigene Aufnahme

2.4 VSEP-Ableitung

Die Ableitung der Potentiale erfolgte mit Skalpelektroden aus Silber (Durchmesser 10 mm). Zur Bestimmung der korrekten Elektrodenpositionen wurde der Schädel zunächst nach dem internationalen 10-20-System vermessen. Folgende Positionen wurden verwendet: Fz, F3, F4, C3, C4, T3, T4, O1 und O2. Um die Hautleitfähigkeit zu erhöhen wurde die Kopfhaut mit NuPrep™Skin Prep-Gel behandelt. Die Elektroden wurden mit Ten20™Conductive Paste befestigt und mit einer Kompresse bedeckt.
Die Ableitungen fanden jeweils bipolar zwischen den Positionen C3-F3, C4-F4, Fz-F3 und Fz-F4 sowie bei Stimulation des rechten Tragus T4-O2 bzw. bei Stimulation des linken Tragus T3-O1 statt. Diese Elektrodenpositionen waren in Anlehnung an eine Arbeit von Polak et al. (2009a) gewählt worden.

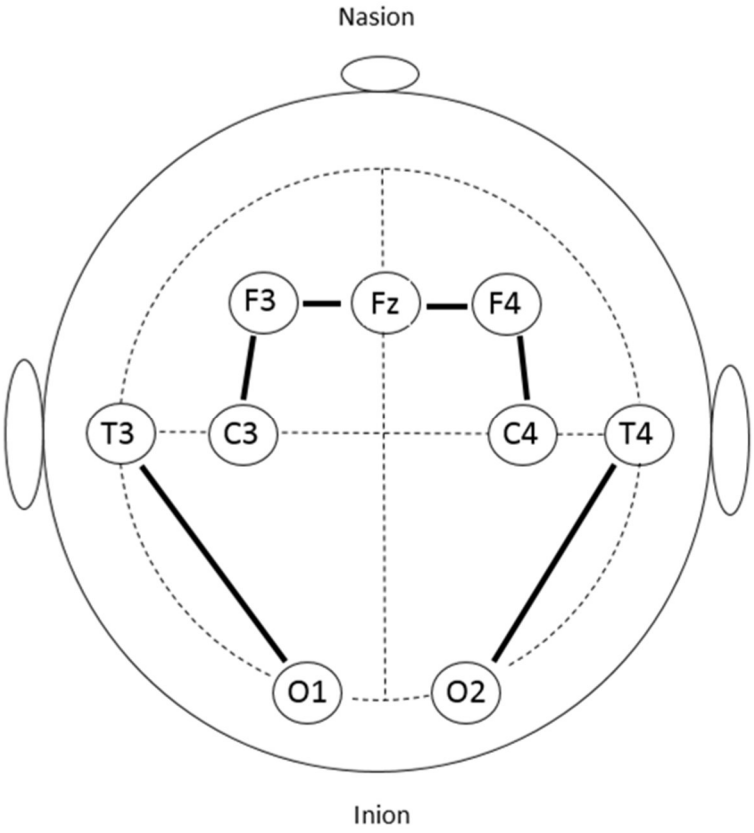

Abbildung 6: Verwendete Elektrodenpositionen im 10-20-System

Quelle: eigene Abbildung

Als Erdungselektrode diente eine angefeuchtete Bandelektrode, die direkt über den Ohren um den Kopf herum angebracht wurde.
Die Impedanzen wurden stets unter 8 kΩ gehalten.
Die Aufzeichnungen erfolgten mit dem Messsystem Medelec Synergy mit Hoch- und Tiefpassfiltern von 0,1 Hz und 1 kHz. Es wurde so lange stimuliert, bis 100 artefaktfreie Messungen aufgezeichnet waren (Artefaktkriterium ± 40 µV).

Insgesamt 40 Messungen wurden mit extracephalen Referenzelektroden-positionen durchgeführt, jeweils 10 pro Position. Dafür wurden immer zwei Elektroden an folgenden Stellen angebracht:

- Dornfortsatz von HWK 7
- Mastoid, ipsilateral zur Stimulationsseite
- Spina scapulae rechts
- Handrücken rechts über den Ossa metacarpales II und III

Vor der Befestigung der Elektroden wurde die Haut mit Alkohol entfettet und dann wie oben beschrieben vorbereitet. Die beiden Elektroden wurden im Abstand von 1 cm aufgeklebt.
Bei manchen Elektrodenpositionen, insbesondere am Handrücken, konnten keine Impedanzen < 8 kΩ erreicht werden. In diesen Fällen wurde die Messung mit der besten erzielbaren Impedanz durchgeführt.

Die Ausmessung der Kurven erfolgte halbautomatisch mittels Markierung der Punkte P1, N1 und P2 mit einem Mauscursor. Die Welle P1 bezeichnet den ersten Tiefpunkt einer Kurve, die Welle N1 den ersten auf P1 folgenden Hochpunkt und die Welle P2 den darauf folgenden Tiefpunkt.

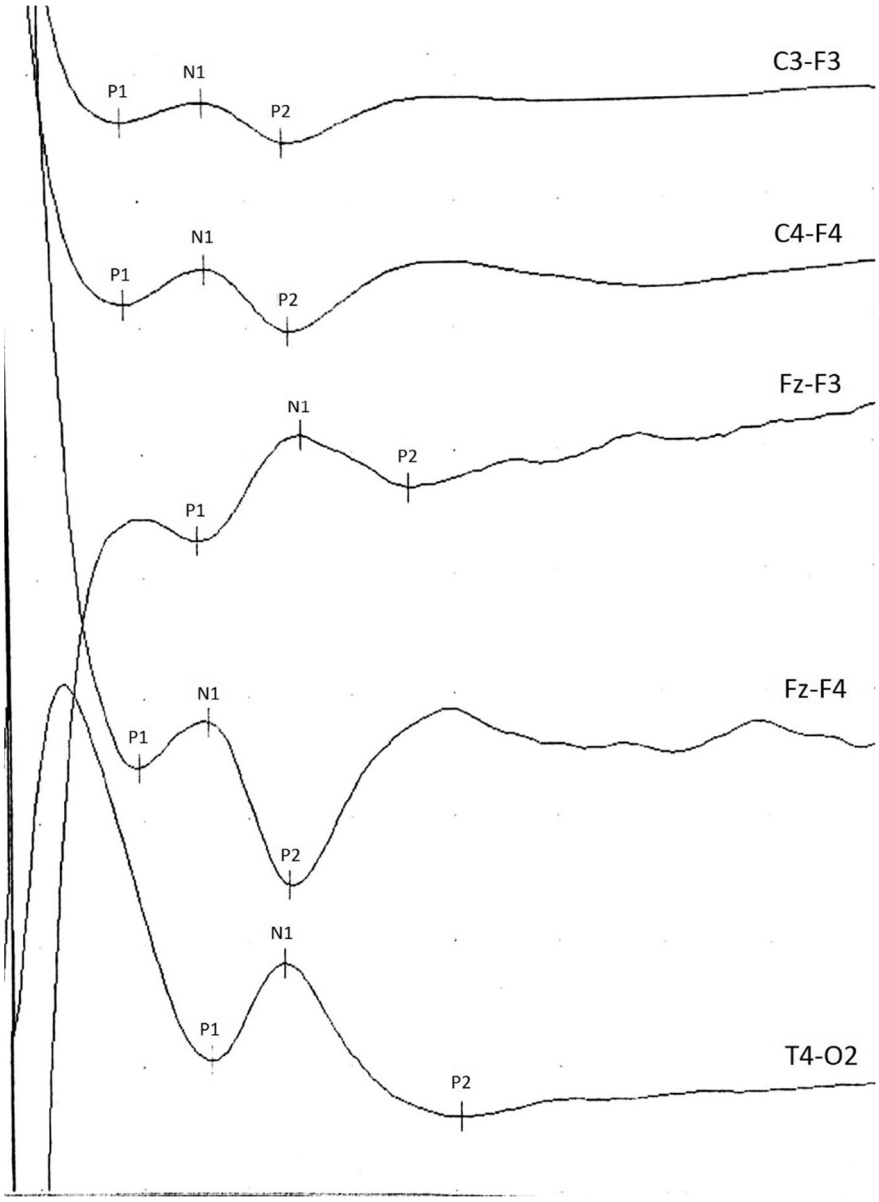

Abbildung 7: Repräsentatives Ergebnis einer VSEP-Ableitung bei rechtsseitiger Stimulation

2.5 Mini-Mental-State-Test (MMST)

Zum Ausschluss einer Demenz absolvierten alle Probanden vor Beginn der ersten Untersuchung einen Mini-Mental-Status-Test (Folstein et al., 1975). Hierbei handelt es sich um einen Demenztest, der mit wenig Aufwand innerhalb von fünf bis zehn Minuten durchgeführt werden kann. Der Test konzentriert sich auf die Prüfung kognitiver Funktionen. Er besteht aus zwei Teilen: Der erste Teil ist eine rein mündliche Testung, bei der Orientierung, Aufmerksamkeit und Gedächtnis geprüft werden. Hier können maximal 21 Punkte erreicht werden. Im zweiten Teil muss der Proband eine komplexe Figur abzeichnen, einen Satz schreiben und mündliche und schriftliche Anweisungen befolgen. Hierbei können bis zu 9 Punkte erreicht werden.

In Studien wurde belegt, dass der MMST verlässlich zwischen dementen Personen und Gesunden unterscheiden kann (Folstein et al., 1975). Die Ergebnisse der einzelnen Probanden hängen allerdings stark von Alter und Schulbildung ab. Dies schränkt die klinische Aussagekraft des Tests ein (Crum et al., 1993). Da der MMST in der vorliegenden Arbeit nur zum Ausschluss einer Demenz bei subjektiv gesunden Probanden genutzt wurde, konnte er hier ohne Vorbehalte angewendet werden.

Die maximale Punktzahl beträgt 30 Punkte. Laut den ICD-10-Kriterien der WHO sprechen 24 bis 30 Punkte für das Vorliegen keiner oder nur einer leichten kognitiven Funktionseinschränkung (Dilling et al., 2015 S. 75).

2.6 Befindlichkeitsskala

Im zweiten Durchgang der Untersuchungen sollte unter anderem getestet werden, ob die VSEP-Ableitungen negative Effekte auf die Befindlichkeit der Probanden haben. Als Hinweis darauf wurde die Befindlichkeitsskala (Zerssen, 1976) verwendet, ein Selbstbeurteilungsbogen, den die Probanden direkt vor und nach den VSEP-Ableitungen bearbeiteten.

Der Test besteht aus 28 Items. Jedes Item wird durch zwei gegensätzliche Adjektive gebildet, z.B. antriebslos – betriebsam. Durch die gewählten Adjektive sollen Stimmung, Antrieb, Selbstwertgefühl und Vitalitätsgefühl abgefragt werden. Der Proband hat bei jedem Item drei Auswahlmöglichkeiten: den positiven Pol des Adjektivpaares, den negativen Pol oder „weder - noch“. Bei der Auswertung werden für den positiven Pol null Punkte vergeben, für den negativen Pol zwei Punkte und für „weder – noch“ ein Punkt. Daraus ergibt sich, dass niedrige Punktwerte als Hinweis auf ein gutes Befinden zu werten sind (Zerssen, 1976).

Die Befindlichkeitsskala liegt in den Parallelformen Bf-S und Bf-S‘ vor und gehört zu den klinischen Selbstbeurteilungsskalen (KSb-S) des Münchner Psychiatrischen Informationssystems (PSYCHIS München) (Zerssen, 1986). Für die vorliegende Untersuchung wurde die Parallelform Bf-S‘ verwendet.

Der Fragebogen reagiert sehr sensitiv auf kurzfristige Schwankungen der Befindlichkeit und eignet sich daher besonders gut für Längsschnittbeobachtungen (Zerssen, 1973).

2.7 Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT)

Der Regensburger Wortflüssigkeitstest wurde, ebenso wie die Befindlichkeitsskala, vor und nach den VSEP-Ableitungen zu Zeitpunkt zwei durchgeführt.

Ziel des Testes ist es, die divergente Denkleistung einer Person zu untersuchen. Divergentes Denken bezeichnet eine Problemlösungsstrategie, bei der versucht wird, auf kreative Weise möglichst viele verschiedene Lösungswege zu finden (Aschenbrenner S, 2000).

Es gibt verschiedene Untertests, die Grundzüge sind aber gleich: Immer wird der Proband gebeten, möglichst viele Worte in einer bestimmten Zeitspanne (2 Min.) zu sagen. Gewertet wird die Anzahl der Worte, die der Proband den Regeln entsprechend sagt.

In der vorliegenden Arbeit wurde die kategorial-semantische Wortflüssigkeit der Probanden getestet. Dazu wurden zwei Kategorien vorgegeben. Es sollte abwechselnd ein Wort zu Kategorie 1 und eines zu Kategorie 2 gesagt werden. Durch den Kategorienwechsel war zusätzlich die kognitive Flexibilität der Probanden gefordert. Als Fehler wurde gewertet, wenn Worte wiederholt wurden oder nicht zur Kategorie passten. Die verwendeten Kategorien waren „Kleidungsstücke – Blumen“ und „Sportarten – Früchte“ (Aschenbrenner S, 2000). Die Hälfte der Probanden sollte vor der VSEP-Ableitung Worte zu den beiden erstgenannten Kategorien finden, danach zu den zweitgenannten. Die andere Hälfte begann mit den zweitgenannten Kategorien. Dadurch sollten mögliche Einflüsse durch die Wahl der Kategorie (z.B. dass der Großteil der Probanden mehr Früchte als Blumen kennt) minimiert werden.

Ausgewertet wurden zu einen die Rohwerte, d.h. die Anzahl der den Regeln entsprechend gesagten Worte. Eine weitere Auswertung wurde nach Übertragung der Rohwerte in altersgenormte Prozenträngе durchgeführt. Außerdem wurden die Leistungen der ersten Minute und die beider Minuten getrennt ausgewertet.

2.8 Statistische Berechnungen

Alle statistischen Berechnungen erfolgten mit dem Programm IBM SPSS Statistics 24.0.

2.8.1 Intra-Klassen-Korrelationskoeffizient (ICC)

Der Intra-Klassen-Korrelationskoeffizient (ICC) ist ein gängiges Maß für die Korrelation kontinuierlicher Daten. Er wird häufig für die Bestimmung der Retest-Reliabilität angewendet (Weir, 2005, Kim, 2013), eignet sich aber auch zur Quantifizierung der Übereinstimmung verschiedener Messmethoden (Rothwell, 2000).
Der ICC ist definiert als das Verhältnis der wahren Varianz zur beobachteten Varianz, wobei die beobachtete Varianz die Summe aus wahrer Varianz und Messfehler ist (Doros G, 2010). Somit kann der ICC Werte zwischen 0 und 1 annehmen, wobei höhere Werte für eine bessere Reliabilität sprechen. Obwohl es definitionsgemäß keine negativen ICC-Werte gibt, können diese aus der tatsächlichen Berechnung resultieren. Negative Werte müssen wie Werte von 0 angesehen werden (Wirtz and Caspar, 2002 S. 160f).
Shrout (1998) gibt für die Interpretation des ICC folgende Kenngrößen an:

- 0,00 – 0,10: praktisch keine Übereinstimmung
- 0,11 – 0,40: geringe Übereinstimmung
- 0,41 – 0,60: ausreichende Übereinstimmung
- 0,61 – 0,80: moderate Übereinstimmung
- 0,81 – 1,00: umfangreiche Übereinstimmung

Es besteht jedoch kein allgemeiner Konsens darüber, welcher Wert einen guten ICC ausmacht (Weir, 2005). Außerdem ist fraglich, ob ein universeller Standard für die Beurteilung des ICC überhaupt sinnvoll ist (Charter and Feldt, 2001), da auch Parameter wie die Zwischen-Subjekt-Variabilität und die gewählte

Berechnungsmethode Einfluss darauf haben, welche Werte der ICC annimmt. (Weir, 2005).

Es werden verschiedene Methoden zur Berechnung des ICC unterschieden (Shrout and Fleiss, 1979). In der vorliegenden Arbeit wurde die Berechnung der absoluten Übereinstimmung (absolute agreement) gewählt, da in der klinischen Anwendung der VSEP die absoluten Werte entscheidend sein werden. Aufgrund des Versuchsaufbaus erfolgten die Berechnungen nach dem zweifach gemischten Modell (two-way mixed) (Kim, 2013, Weir, 2005). Für die Reliabilitätsmessungen nach sechs Monaten sowie für die Methodenvergleiche wurde die Berechnung der durchschnittlichen Maße (average measures) verwendet, da hier jeweils der Durchschnittswert zweier Messungen verglichen wurde. Für die Reliabilität am selben Tag wurde die Berechnung der einzelnen Maße (single measures) herangezogen. Da der Messfehler durch die Mittelung mehrerer Messungen verringert wird, ergibt die Berechnung der durchschnittlichen Maße höhere Reliabilitätskoeffizienten als die der einzelnen Maße (Kim, 2013).

Es wird empfohlen, vor der Berechnung des ICC die Homogenität der Varianzen der untersuchten Datensätze zu testen. Verletzungen der Varianzhomogenität führen in der Regel zu einer Unterschätzung der Reliabilität (Wirtz and Caspar, 2002 S. 179f).

Die Normalverteilung der Daten ist formal ebenfalls Voraussetzung für die Berechnung des ICC. Da die isolierte Verletzung der Normalverteilung ohne Verletzung der Varianzhomogenität aber nur selten zu einer fehlerhaften Einschätzung der Reliabilität führt (Wirtz and Caspar, 2002 S. 180) wurde der ICC auch für die nicht normalverteilten Datensätze berechnet.

3 Ergebnisse

3.1 Reproduzierbarkeit der VSEP

3.1.1 Reproduzierbarkeit der VSEP am selben Tag

Die Berechnung der Reproduzierbarkeit am selben Tag erfolgte anhand der Ergebnisse von Zeitpunkt zwei.
Die Stichprobe entspricht der unter 2.1 beschriebenen Gesamtstichprobe.
Da die zugrundeliegenden Daten die Ergebnisse einzelner Messungen sind wurde der ICC nach dem Modell „einzelne Maße“ berechnet.

Normalverteilungstest
Im Shapiro-Wilk-Test zeigt sich, dass die Werte einiger Latenzen nicht normalverteilt sind. Diese Latenzen sind in der folgenden Tabelle angegeben. Die Testergebnisse können im Anhang unter 6.4 eingesehen werden.

Tabelle 1: Latenzen unter 3.1.1, deren Werte nicht normalverteilt sind.

Stimulation rechts		Stimulation links	
Messung 1	Messung 2	Messung 1	Messung 2
P1.C3-F3	N1.C3-F3	P1.C3-F3	P1.C3-F3
P2.C3-F3	P1.C4-F4	P1.C4-F4	P1.C4-F4
P1.C4-F4	N1.C4-F4	N1.C4-F4	N1.C4-F4
P1.Fz-F3	P1.Fz-F3	P2.C4-F4	P1.Fz-F3
N1.Fz-F3	N1.Fz-F4	P2.Fz-F3	N1.Fz-F4
N1.T4-O2	N1.T4-O2	P2.Fz-F4	P1.T3-O1
P2.T4-O2		P1.T3-O1	
		N1.T3-O1	

Test auf Homogenität der Varianzen

Die Homogenität der Varianzen ist nach dem Levene-Test bei Stimulation auf der rechten Seite bei der Latenz P1.Fz-F3 verletzt sowie bei Stimulation auf der linken Seite bei der Latenz P1.T3-O1. Für die Testergebnisse siehe 6.5.

Es ist zu beachten, dass der ICC bei den genannten Latenzen nur unter Vorbehalt interpretiert werden kann.

Ergebnisse

Auf beiden Seiten konnten für jede Latenz 26 Werte verglichen werden.

Die Ergebnisse der Reliabilitätstests sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 2: ICC und 95%-Konfidenzintervalle von VSEP-Ableitungen bei Wiederholungsmessungen am selben Tag.

		Korrelation am selben Tag Stimulation rechts			Korrelation am selben Tag Stimulation links		
		ICC	95%-KI		ICC	95%-KI	
C3-F3	P1	0,27	-0,14	0,59	**0,82*** **	0,65	0,92
	N1	**0,44** **	0,09	0,70	**0,69*** **	0,42	0,84
	P2	**0,33***	-0,06	0,63	**0,36***	-0,01	0,65
C4-F4	P1	**0,82*** **	0,64	0,92	**0,47** **	0,12	0,72
	N1	**0,73*** **	0,49	0,87	**0,75*** **	0,52	0,88
	P2	**0,52** **	0,19	0,75	**0,49** **	0,15	0,73
Fz-F3	P1	0,13	-0,25	0,47	**0,41***	0,04	0,68
	N1	0,18	-0,23	0,52	**0,67*** **	0,38	0,84
	P2	**0,43***	0,06	0,70	**0,34***	-0,05	0,64
Fz-F4	P1	**0,69*** **	0,42	0,85	**0,66*** **	0,37	0,83
	N1	**0,63*** **	0,32	0,82	**0,34***	-0,05	0,64
	P2	**0,75*** **	0,51	0,88	0,17	-0,23	0,52
T4-O1	P1	**0,41***	0,04	0,68	**0,40***	0,04	0,67
	N1	**0,42** **	0,07	0,69	0,27	-0,10	0,58
	P2	**0,79*** **	0,52	0,91	**0,42** **	0,07	0,68

****p < 0,001 **p < 0,01 *p<0,05*

3.1.2 Reproduzierbarkeit der Mittelwerte nach sechs bis elf Monaten

Für die Berechnung der Reproduzierbarkeit nach sechs bis elf Monaten wurden die evozierten Potentiale von 24 Probanden ausgewertet. Der Mittelwert des Alters beträgt 32,88 ± 16,40 Jahre.
Die zugrundeliegenden Daten sind jeweils Mittelwerte aus zwei direkt nacheinander durchgeführten Messungen. Daher wurde hier, wie auch in den nachfolgenden Abschnitten, der ICC nach dem Modell „durchschnittliche Maße“ berechnet.

Normalverteilungstest

Die Normalverteilung wurde mit dem Shapiro-Wilk-Test untersucht.
Unter den Messungen zu Zeitpunkt eins sind bei Stimulation auf der rechten Seite die Werte der Latenzen P1.Fz-F3 und N1.Fz-F3 nicht normalverteilt, bei Stimulation auf der linken Seite die Werte der Latenzen P1.Fz-F4, N1.Fz-F4, P1.T3-O1 und N1.T3-O1.
Unter den Messungen zu Zeitpunkt zwei sind bei rechtsseitiger Stimulation die Werte der Latenzen P1.C3-F3, P2.C3-F3, P1.C4-F4, N1.C4-F4, P1.Fz-F3 und N1.Fz-F4 nicht normalverteilt, bei linksseitiger Stimulation die Werte der Latenzen P1.C3-F3, P1.C4-F4 und N1.C4-F4 (Testergebnisse: siehe 6.4).

Test auf Homogenität der Varianzen

Der Levene-Test zeigt für die Latenz P2.T4-02 bei rechtsseitiger Stimulation einen signifikanten Unterschied zwischen den Varianzen von Zeitpunkt eins und Zeitpunkt zwei. Bei allen anderen Latenzen ist die Varianzhomogenität intakt (Testergebnisse: siehe 6.5).
Somit kann der ICC der Latenz P2.T4-02 nur unter Vorbehalt beurteilt werden.

Ergebnisse

Unter den Messungen mit Stimulation auf der rechten Seite konnten für die Ableitung C3-F3 23 Mittelwerte verglichen werden, für alle anderen Ableitungen 24 Mittelwerte.

Bei linksseitiger Stimulation konnten für die Latenz P1.C3-F3 23 Mittelwerte verglichen werden, für alle anderen Latenzen 24 Mittelwerte.

ICC, Signifikanzen und Konfidenzintervalle sind in der folgenden Tabelle angegeben.

Tabelle 3: ICC und 95%-Konfidenzintervalle von VSEP-Ableitungen bei Wiederholungsmessungen nach 6 bis 11 Monaten.

		Korrelation nach sechs bis elf Monaten Stimulation rechts			Korrelation nach sechs bis elf Monaten Stimulation links		
		ICC	95%-KI		ICC	95%-KI	
C3-F3	P1	-0,36	-1,29	0,32	**0,74****	0,39	0,89
	N1	0,02	-0,65	0,50	0,37	-0,41	0,72
	P2	-0,11	-0,86	0,43	0,24	-0,72	0,67
C4-F4	P1	-0,19	-1,20	0,42	-0,04	-1,27	0,54
	N1	-1,10	-3,88	0,09	0,31	-0,32	0,67
	P2	-0,78	-3,06	0,23	0,42	-0,19	0,74
Fz-F3	P1	0,05	-0,38	0,45	0,35	-0,48	0,72
	N1	0,36	-0,24	0,70	**0,56***	-0,01	0,81
	P2	**0,52***	-0,03	0,78	0,41	-0,38	0,75
Fz-F4	P1	0,00	-1,13	0,55	0,26	-0,27	0,62
	N1	0,15	-0,91	0,63	0,16	-0,49	0,58
	P2	0,36	-0,34	0,71	0,34	-0,39	0,70
T4-O2/ T3-O1	P1	**0,64****	0,21	0,84	0,13	-0,66	0,58
	N1	**0,78*****	0,50	0,90	**0,47***	-0,11	0,76
	P2	0,47	-0,13	0,76	**0,73*****	0,36	0,89

****p < 0,001 **p < 0,01 *p<0,05*

3.1.3 Reproduzierbarkeit unter Ausschluss der Ergebnispaare mit den größten Abweichungen

Bei näherer Betrachtung der Ergebnisse einer einzelnen Latenz fällt auf, dass viele Ergebnisse gut reproduziert sind, es aber einige starke Ausreißer gibt.

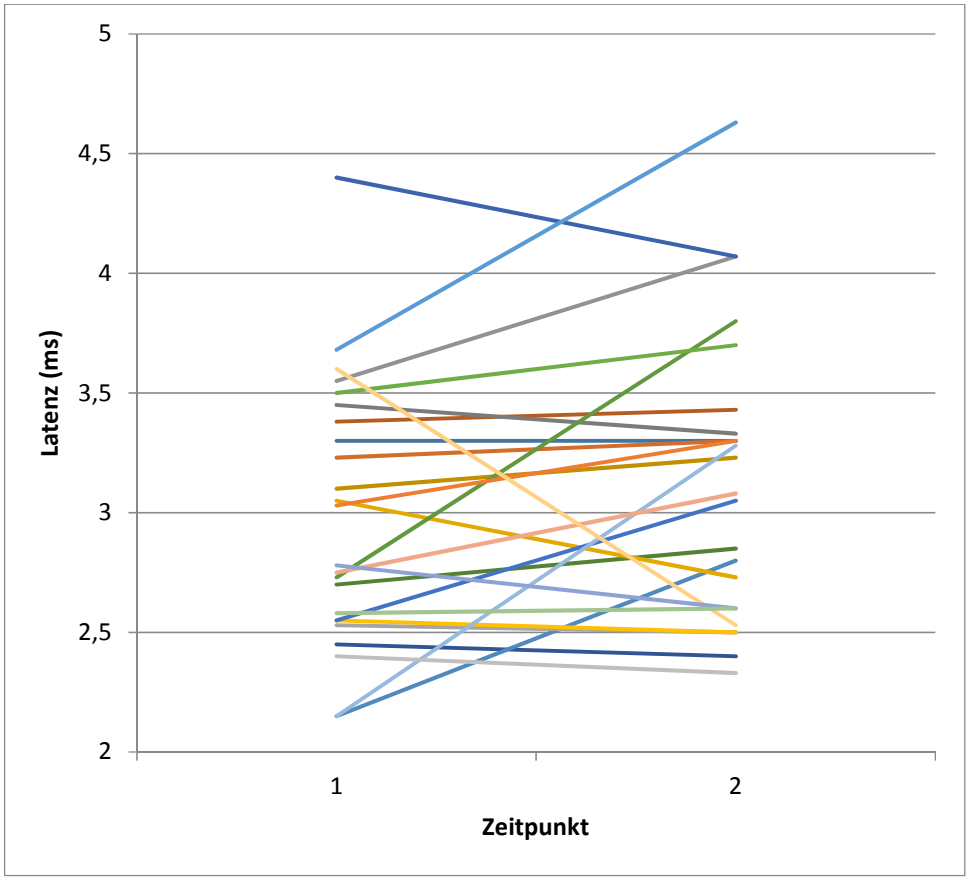

Abbildung 8: Beispielhafte Darstellung der Messergebnisse der Latenz N1.T4-O2 (Stimulation rechts) zu Zeitpunkt eins und zu Zeitpunkt zwei.
Jede farbige Linie stellt ein Ergebnispaar dar.

Um den Einfluss dieser Ausreißer zu erfassen, wurde eine Berechnung des ICC unter Ausschluss der 25% am stärksten voneinander abweichenden Ergebnispaare durchgeführt. Hierfür wurden die Differenzen innerhalb der Ergebnispaare berechnet. Es erfolgten für jede Latenz einzeln die Bestimmung des 75%-Perzentils der Differenzen und der Ausschluss aller Ergebnispaare, deren Differenzen über diesem Perzentil liegen.

Normalverteilungstest

Unter Ausschluss der genannten Ergebnispaare zeigt der Shapiro-Wilk-Test bei Stimulation rechts zu Zeitpunkt eins für alle Latenzen Normalverteilung an. Zu Zeitpunkt zwei sind die Werte der Latenz P1.C3-F3 nicht normalverteilt. Bei linksseitiger Stimulation sind zu Zeitpunkt eins die Werte aller Latenzen normalverteilt, zu Zeitpunkt zwei sind die Werte der Latenzen P1.C3-F3 und P1.C4-F4 nicht normalverteilt.

Test auf Homogenität der Varianzen

Die Varianzhomogenität ist nach dem Levene-Test bei rechtsseitiger Stimulation bei den Latenzen P2.C3-F3 und P2.Fz-F4 verletzt. Bei linksseitiger Stimulation ist die Varianzhomogenität bei allen Latenzen gegeben.
Somit sind die ICC-Werte der Latenzen P2.C3-F3 und P2.Fz-F4 bei rechtsseitiger Stimulation nur eingeschränkt beurteilbar.

Ergebnisse

Es wurden auf der rechten Seite für die Latenzen P1.C3-F3, N1.C3-F3 und N1.C4-F4 17 Werte verglichen. Für die Latenzen P2.C3-F3, P2.C4-F4, N1.Fz-F3, P2.Fz-F3, P2.Fz-F4 und P2.T4-O2 wurden 18 Werte und für P1.C4-F4, P1.Fz-F3, P1.Fz-F4, N1.Fz-F4, P1.T4-O2 und N1.T4-O2 19 Werte verglichen.
Auf der linken Seite wurden für die Latenz von P1.C3-F3 20 Werte verglichen, für alle anderen Latenzen 18 Werte.
Die Ergebnisse der Reliabilitätsanalyse sind in der folgenden Tabelle angegeben.

Tabelle 4: ICC und 95%-Konfidenzintervalle von VSEP-Ableitungen bei Wiederholungsmessungen nach 6 bis 11 Monaten unter Ausschluss der Ergebnispaare mit den größten Abweichungen.

		Korrelation nach 6 Monaten bei Ausschluss der Ergebnispaare mit den größten Abweichungen Stimulation rechts			Korrelation nach 6 Monaten bei Ausschluss der Ergebnispaare mit den größten Abweichungen Stimulation links		
		ICC	95%-KI		ICC	95%-KI	
C3-F3	P1	-0,03	-1,35	0,60	**0,90*** **	0,75	0,96
	N1	0,39	-0,56	0,77	**0,76** **	0,36	0,91
	P2	0,16	-0,96	0,67	**0,72** **	0,25	0,90
C4-F4	P1	0,45	-0,22	0,77	**0,73** **	0,26	0,90
	N1	**0,75** **	0,31	0,91	**0,82*** **	0,54	0,93
	P2	**0,60***	-0,08	0,85	**0,77** **	0,41	0,91
Fz-F3	P1	**0,56***	-0,15	0,84	**0,93*** **	0,81	0,97
	N1	**0,84*** **	0,59	0,94	**0,87*** **	0,67	0,95
	P2	**0,89*** **	0,70	0,96	**0,89*** **	0,71	0,96
Fz-F4	P1	**0,63***	0,01	0,86	**0,66** **	0,10	0,87
	N1	**0,80*** **	0,47	0,92	**0,82*** **	0,52	0,93
	P2	**0,74** **	0,30	0,90	**0,87*** **	0,65	0,95
T4-O2/ T3-O1	P1	**0,88*** **	0,68	0,95	**0,69** **	0,21	0,88
	N1	**0,95*** **	0,86	0,98	**0,95*** **	0,87	0,98
	P2	**0,87*** **	0,65	0,95	**0,95*** **	0,87	0,98

****p < 0,001 **p < 0,01 *p<0,05*

3.1.4 Reproduzierbarkeit unter Ausschluss von sechs Probanden

Als nächster Schritt wurde analysiert, wie viele Ergebnispaare unter 3.1.3 bei den einzelnen Probanden ausgeschlossen worden waren.

Im Folgenden ist die Anzahl ausgeschlossener Messergebnisse je Proband graphisch dargestellt.

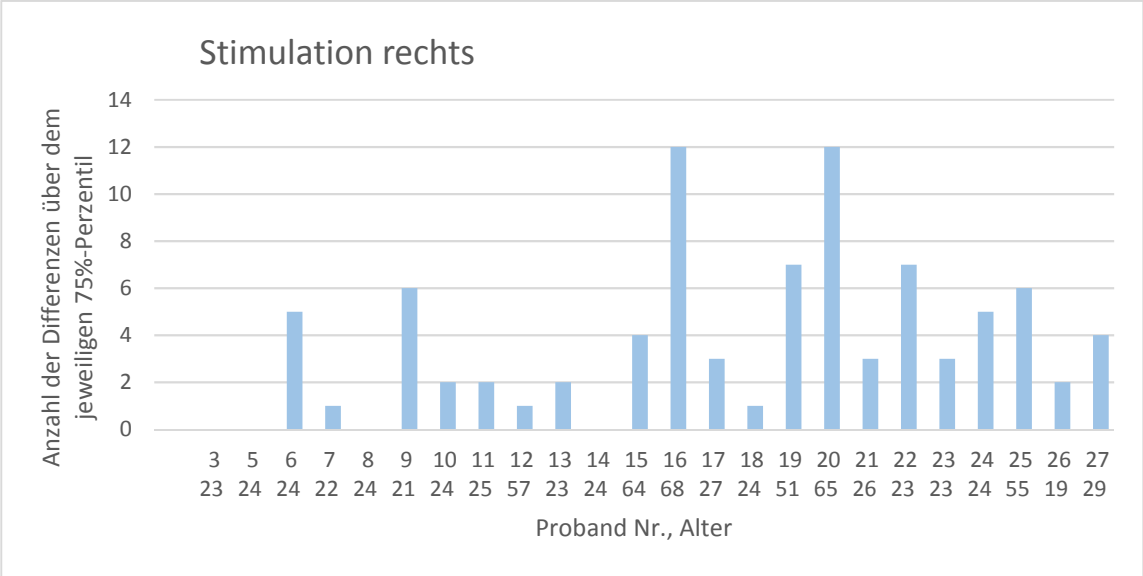

Abbildung 9: Anzahl der ausgeschlossenen Ergebnispaare je Proband bei rechtsseitiger Stimulation

X-Achse Zeile 1: Proband-Nr., Zeile 2: Alter

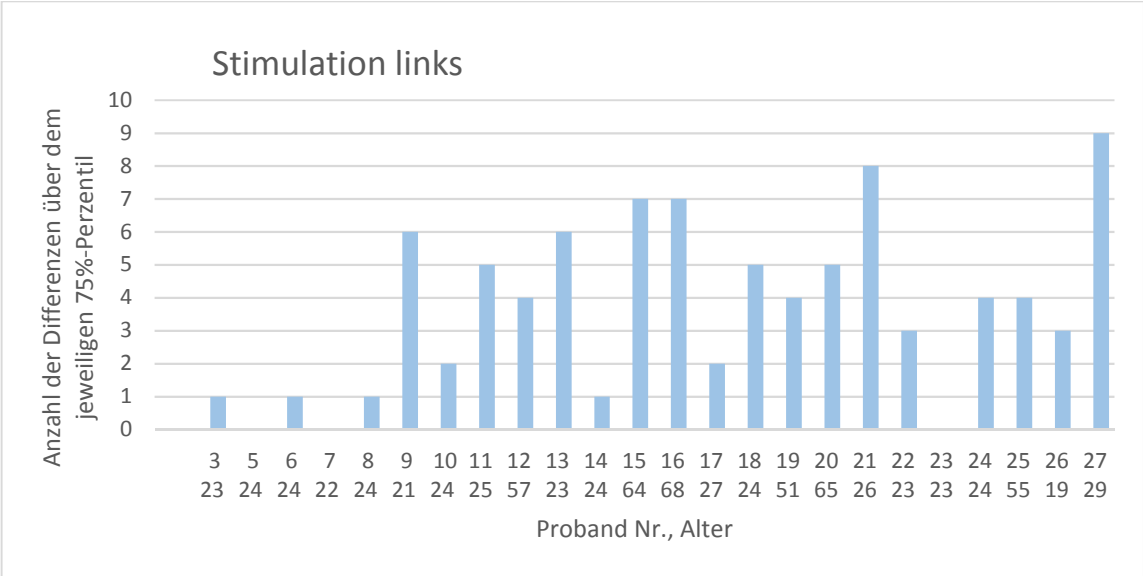

Abbildung 10: Anzahl der ausgeschlossenen Ergebnispaare je Proband bei linksseitiger Stimulation

X-Achse Zeile 1: Proband-Nr., Zeile 2: Alter

Es wurde eine Berechnung des ICC unter Ausschluss der sechs Probanden durchgeführt, bei denen die meisten Ergebnispaare ausgeschlossen worden waren. Bei Stimulation auf der rechten Seite sind das die Probanden 9, 16, 19, 20, 22 und 25, bei linksseitiger Stimulation die Probanden 9, 13, 15, 16, 21 und 27.
Unter Ausschluss dieser Probanden beträgt der Mittelwert des Alters für die rechte Seite 28,11 ± 12,02 Jahre, für die linke Seite 31,00 ± 15,59 Jahre.

Normalverteilungstest

Nach dem Shapiro-Wilk-Test sind bei rechtsseitiger Stimulation zu Zeitpunkt eins die Werte aller Latenzen normalverteilt, zu Zeitpunkt zwei sind die Werte der Latenzen P1.C3-F3, N1.C3-F3, N1.C4-F4 und P1.Fz-F3 nicht normalverteilt. Bei linksseitiger Stimulation sind zu Zeitpunkt eins die Werte der Latenzen P1.C4-F4, P1.Fz-F4 und N1.T3-O1, zu Zeitpunkt zwei die Werte der Latenzen P1.C3-F3, P1.C4-F4 und P2.Fz-F3 nicht normalverteilt.

Test auf Homogenität der Varianzen

Der Levene-Test ergab bei rechtsseitiger Stimulation für die Latenzen P2.C3-F3 und P2.Fz-F4 ein signifikantes Ergebnis. Bei linksseitiger Stimulation ist die Varianzhomogenität bei der Latenz N1.C3-F3 verletzt. Bei diesen Latenzen ist der ICC nur eingeschränkt beurteilbar.

Ergebnisse

Auf der rechten Seite wurden für die Latenzen der Ableitung C3-F3 je 17 Werte verglichen, für alle anderen Latenzen 18 Werte. Auf der linken Seite wurden für alle Latenzen 18 Werte verglichen.
In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse der Reliabilitätstests angegeben.

Tabelle 5: ICC und 95%-Konfidenzintervall von VSEP-Ableitungen bei Wiederholungsmessungen nach 6 bis 11 Monaten unter Ausschluss von sechs Probanden.

		Korrelation nach 6 Monaten unter Ausschluss von 6 Probanden Stimulation rechts			Korrelation nach 6 Monaten unter Ausschluss von 6 Probanden Stimulation links		
		ICC	95%-KI		ICC	95%-KI	
C3-F3	P1	0,00	-1,26	0,61	**0,83*** **	0,55	0,94
	N1	0,14	-1,08	0,67	0,22	-1,18	0,71
	P2	0,04	-1,35	0,64	0,22	-1,17	0,71
C4-F4	P1	0,25	-0,76	0,71	0,06	-1,67	0,65
	N1	-0,04	-2,03	0,63	0,47	-0,27	0,79
	P2	-0,09	-2,25	0,61	0,46	-0,38	0,79
Fz-F3	P1	0,34	-0,31	0,72	0,14	-1,38	0,68
	N1	0,49	-0,25	0,80	**0,72****	0,24	0,90
	P2	**0,72****	0,29	0,89	0,56	-0,23	0,84
Fz-F4	P1	0,36	-0,77	0,77	0,26	-0,45	0,68
	N1	**0,72***	0,25	0,90	0,29	-0,61	0,72
	P2	**0,63***	0,02	0,86	0,56	-0,16	0,84
T4-O2/ T3-O1	P1	**0,83*****	0,52	0,94	0,47	-0,37	0,80
	N1	**0,88*****	0,68	0,95	**0,80*****	0,49	0,93
	P2	**0,75****	0,36	0,91	**0,94*****	0,83	0,98

****p < 0,001 **p < 0,01 *p<0,05*

3.1.5 Zusammenhang zwischen Alter und Reproduzierbarkeit

Auffallend viele der im vorhergehenden Abschnitt ausgeschlossenen Probanden sind älter als 50 Jahre. Um einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Alter der Probanden und der Anzahl der unter 3.1.3 ausgeschlossenen Ergebnispaare aufzudecken, wurden Kreuztabellen mit den Spalten „jünger als 50 Jahre“ und „älter als 50 Jahre“ und den Zeilen „Anzahl der ausgeschlossenen Messungen“ (aufgeteilt in 0-2 Messungen, 3-5 Messungen, 6-8 Messungen und 8-12 Messungen) angefertigt. Aufgrund der

Stichprobengröße erfolgte die Berechnung nach dem exakten Test nach Fischer.

Bei Stimulation auf der rechten Seite zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Alter und Anzahl der ausgeschlossenen Ergebnispaare *(W = 7,61, p = 0,034)*. Bei Stimulation auf der linken Seite kann kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden *(W = 6,03, p = 0,117)*.

Tabelle 6: Anzahl der ausgeschlossenen Ergebnispaare in Abhängigkeit des Alters bei rechtsseitiger Stimulation

		Alter		
		unter 50 Jahre	über 50 Jahre	Gesamt
Ausgeschlossene Ergebnispaare	0-2	10	1	11
	3-5	6	1	7
	6-8	2	2	4
	9-12	0	2	2
Gesamt		18	6	24

Tabelle 7: Anzahl der ausgeschlossenen Ergebnispaare in Abhängigkeit des Alters bei linksseitiger Stimulation

		Alter		
		unter 50 Jahre	über 50 Jahre	Gesamt
Ausgeschlossene Ergebnispaare	0-2	9	0	9
	3-5	5	4	9
	6-8	3	2	5
	9-12	1	0	1
Gesamt		18	6	24

3.1.6 Reproduzierbarkeit unter Ausschluss aller Probanden über 50 Jahre

Im vorigen Abschnitt wurde ein Zusammenhang zwischen dem Alter der Probanden und der Anzahl der Ergebnispaare mit starken Abweichungen bei rechtsseitiger Stimulation entdeckt. Daher erfolgte auch eine Berechnung des ICC unter Ausschluss aller Probanden über 50 Jahre.

Die so entstandene Stichprobe umfasst 18 Probanden. Der Mittelwert des Alters beträgt 23,83 ± 2,18 Jahre.

Normalverteilungstest

Der Shapiro-Wilk-Test zeigt auf der rechten Seite zu Zeitpunkt eins für die Werte der Latenzen N1.Fz-F3 und P1.T4-O2, sowie zu Zeitpunkt 2 für die Werte der Latenzen P1.C3-F3, N1.C3-F3 und N1.C4-F4 keine Normalverteilung an. Auf der linken Seite sind zu Zeitpunkt eins die Werte der Latenzen N1.T3-O1, sowie zu Zeitpunkt zwei die Werte der Latenzen P1.C3-F3, P1.C4-F4 und N1.C4-F4 nicht normalverteilt.

Test auf Homogenität der Varianzen

Die Varianzhomogenität ist auf der rechten Seite bei allen Latenzen gegeben, auf der linken Seite ist sie bei der Latenz P1.Fz-F4 verletzt. Bei dieser Latenz kann der ICC nur unter Vorbehalt beurteilt werden.

Ergebnisse

Auf der rechten Seite wurden für die Latenzen der Ableitung C3-F3 17 Werte verglichen, für alle anderen Latenzen 18. Auf der linken Seite wurden für alle Latenzen 18 Werte verglichen.

Die Ergebnisse der Reliabilitätstests sind in der folgenden Tabelle angegeben.

Tabelle 8: ICC und 95%-Konfidenzintervalle von VSEP-Ableitungen bei Wiederholungsmessungen nach 6 bis 11 Monaten unter Ausschluss aller Probanden über 50 Jahre.

		Korrelation nach 6 Monaten unter Ausschluss aller Probanden über 50 Jahre Stimulation rechts			Korrelation nach 6 Monaten unter Ausschluss aller Probanden über 50 Jahre Stimulation links		
		ICC	95%-KI		ICC	95%-KI	
C3-F3	P1	-0,23	-1,31	0,46	**0,67***	0,12	0,88
	N1	0,19	-0,76	0,67	0,42	-0,45	0,78
	P2	0,11	-0,61	0,60	0,48	-0,31	0,80
C4-F4	P1	0,25	-0,84	0,71	-0,06	-1,94	0,61
	N1	0,23	-1,23	0,72	0,33	-0,42	0,72
	P2	0,07	-1,75	0,66	**0,56***	-0,06	0,83
Fz-F3	P1	0,29	-0,33	0,69	0,47	-0,26	0,79
	N1	0,35	-0,45	0,74	**0,66***	0,11	0,87
	P2	**0,71****	0,25	0,89	0,42	-0,60	0,79
Fz-F4	P1	0,24	-0,97	0,71	0,31	-0,28	0,69
	N1	0,50	-0,36	0,81	0,20	-0,55	0,65
	P2	0,53	-0,16	0,82	0,09	-1,09	0,64
T4-O2/ T3-O1	P1	**0,75****	0,33	0,91	0,19	-0,49	0,64
	N1	**0,87*****	0,67	0,95	0,41	-0,27	0,75
	P2	**0,81*****	0,48	0,93	**0,73****	0,29	0,90

****p < 0,001 **p < 0,01 *p<0,05*

3.1.7 Zusammenfassung

Bei den Wiederholungsmessungen am selben Tag konnten die meisten Latenzen signifikant reproduziert werden (rechts zwölf Latenzen, links 13).

In der Reliabilitätstestung nach sechs bis elf Monaten ergab der ICC jedoch nur bei wenigen Ableitungen ein signifikantes Ergebnis (P2.Fz-F3, P1.T4-O2 und N1.T4-O2 rechts, sowie P1.C3-F3, N1.Fz-F3, N1.T3-O1 und P2.T3-O1 links).

Da beim Vergleich der Ergebnispaare besonders große Differenzen innerhalb einzelner Paare auffielen, wurde eine Auswertung unter Ausschluss des Viertels der Ergebnispaare gemacht, die am stärksten voneinander abweichen. Hier erbrachte der ICC auf der linken Seite für alle, auf der rechten Seite für elf der insgesamt 15 Latenzen ein signifikantes Ergebnis.

In der Analyse der ausgeschlossenen Messergebnisse fiel auf, dass bei manchen Probanden besonders viele Ergebnisse ausgeschlossen wurden. Für die Stimulation auf der rechten Seite konnte zudem ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl der ausgeschlossenen Messergebnisse und dem Alter der Patienten nachgewiesen werden.
Aus diesen Gründen wurde eine Auswertung unter Ausschluss der sechs Probanden mit den meisten ausgeschlossenen Messergebnissen, sowie eine Auswertung unter Ausschluss aller Probanden über 50 Jahren durchgeführt. Die hohen ICC-Werte der Auswertung unter Ausschuss einzelner Ergebnispaare konnten hier nicht wiederholt werden. Es zeigten sich aber bei beinahe allen Latenzen höhere ICC-Werte als in der Auswertung der Gesamtstichprobe, außerdem wiesen mehr Latenzen signifikante ICC-Werte auf.

In allen Auswertungen der Reliabilität nach sechs bis elf Monaten scheinen die Latenzen der Ableitung T3-O1 bzw. T4-O2 sehr häufig hohe und signifikante ICC-Werte zu erbringen.

Dies trifft jedoch nicht für die Reliabilität am selben Tag zu. Hier nimmt der ICC für die Latenzen der Ableitung T3-O1 bzw. T4-O2 tendenziell etwas niedrigere Werte an als für die Latenzen der übrigen Ableitungen.

3.2 Messungen mit extracephalen Referenzelektroden

3.2.1 Übereinstimmung mit der konventionellen Methode

Jede extracephale Referenzelektrodenposition wurde an acht bis zehn Probanden untersucht. Hierzu wurden die Elektroden F3 und F4 mit Elektroden an extracephalen Positionen verschaltet. So entstanden die Ableitungen X-F3 und X-F4, wobei X jeweils für Handrücken (Hr), HWK 7 (HWK), Mastoid (Ma) und Spina scapulae (Sp) steht.
Die zugrundeliegenden Daten sind Mittelwerte von zwei direkt nacheinander durchgeführten Messungen.
Als Maß für die Übereinstimmung zwischen den Ergebnissen der Messungen mit cephalen Referenzelektroden und denen der Messungen mit extracephalen Referenzelektroden wurde der ICC berechnet.

Referenzelektroden am rechten Handrücken

Die Methode wurde an zehn Probanden untersucht.
Der Mittelwert des Alters der Probanden beträgt 35,00 ± 19,52 Jahre.

Bei rechtsseitiger Stimulation konnten für die Latenzen der Ableitungen C3-F3/Hr-F3 neun Mittelwerte verglichen werden, für alle anderen Latenzen zehn. Bei linksseitiger Stimulation konnten für die Latenzen P1.C3-F3/P1.Hr-F3 neun Mittelwerte verglichen werden, für alle anderen Latenzen ebenfalls zehn.

Die Varianzhomogenität ist bei rechtsseitiger Stimulation bei der Latenz N1.C4-F4/ N1.Hr-F4 sowie bei linksseitiger Stimulation bei der Latenz P1.C4-F4/ P1.Hr-F4 verletzt (Ergebnisse der Normalverteilungstests: siehe 6.4; Levene-Tests: siehe 6.5). Bei den genannten Latenzen ist der ICC nur eingeschränkt beurteilbar.

Die ICC-Werte für die Übereinstimmung zwischen Messungen mit Referenzelektroden am Handrücken und konventionellen Messungen sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 9: Übereinstimmung der Messungen mit den Referenzelektrodenpositionen C3-F3 und C4-F4 mit Messungen mit den Referenzelektrodenpositionen Hr-F3 und Hr-F4.

		Stimulation rechts			Stimulation links		
		ICC	95%-KI		ICC	95%-KI	
C3-F3 Hr-F3	P1	0,34	-3,02	0,86	-2,01	-36,31	0,41
	N1	-1,21	-41,63	0,58	-0,33	-8,58	0,70
	P2	-0,40	-8,98	0,71	-0,35	-7,97	0,69
C4-F4 Hr-F4	P1	0,44	-0,61	0,84	-0,71	-13,92	0,63
	N1	-0,01	-3,38	0,75	-0,57	-12,27	0,66
	P2	0,30	-2,34	0,83	-0,01	-3,36	0,75

****p < 0,001 **p < 0,01 *p<0,05*

Referenzelektroden an HWK 7

Die Methode wurde an zehn Probanden untersucht. Die Daten von zwei Probanden konnten aufgrund einer fehlerhaften Speicherung nicht in die Auswertung aufgenommen werden.
Der Mittelwert des Alters der übrigen acht Probanden beträgt 22,75 ± 1,49 Jahre.
Bei rechtsseitiger Stimulation konnten für alle Latenzen acht Mittelwerte verglichen werden, bei linksseitiger Stimulation konnten für die Latenzen der Ableitungen C3-F3/HWK-F3 sieben Mittelwerte verglichen werden, für alle anderen Latenzen acht.

Die Homogenität der Varianzen ist bei rechtsseitiger Stimulation bei den Latenzen P2.C3-F3/P2.HWK-F3, P1.C4-F4/P1.HWK-F4, N1.C4-F4/N1.HWK-F4 und P2.C4-F4/P2.HWK-F4 verletzt. Bei linksseitiger Stimulation ist sie bei allen Latenzen gegeben.

Im Folgenden sind die ICC-Werte für die Übereinstimmung mit der konventionellen Methode angegeben.

Tabelle 10: Übereinstimmung der Messungen mit den Referenzelektrodenpositionen C3-F3 und C4-F4 mit Messungen mit den Referenzelektrodenpositionen HWK-F3 und HWK-F4.

		Stimulation rechts			Stimulation links		
		ICC	95%-KI		ICC	95%-KI	
C3-F3 HWK-F3	P1	0,56	-0,65	0,91	0,15	-4,20	0,86
	N1	0,12	-6,77	0,84	-0,47	-3,51	0,70
	P2	0,50	-2,51	0,91	-0,58	-6,39	0,72
C4-F4 HWK-F3	P1	0,45	-1,08	0,88	-0,67	-142,11	0,72
	N1	-0,59	-11,60	0,70	-2,12	34,60	0,52
	P2	0,27	-4,33	0,86	-0,26	-4,24	0,74

****p < 0,001 **p < 0,01 *p<0,05*

Referenzelektroden am Mastoid

Die Methode wurde an zehn Probanden untersucht.
Der Mittelwert des Alters beträgt 38,80 ± 18,07 Jahre.

Bei rechtsseitiger Stimulation konnten für die Latenzen der Ableitungen C3-F3/Ma-F3 neun Mittelwerte verglichen werden, für alle anderen Latenzen zehn. Bei linksseitiger Stimulation liegen für alle Latenzen zehn Mittelwerte vor.

Die Varianzhomogenität ist bei linksseitiger Stimulation bei den Latenzen N1.C3-F3/N1.Ma-F3 und P2.C3-F3/P2.Ma-F3 verletzt. Bei rechtsseitiger Stimulation ist sie bei allen Latenzen intakt.

In der folgenden Tabelle sind die ICC-Werte für die Übereinstimmung mit der konventionellen Methode angegeben.

Tabelle 11: Übereinstimmung der Messungen mit den Referenzelektrodenpositionen C3-F3 und C4-F4 mit Messungen mit den Referenzelektrodenpositionen Ma-F3 und Ma-F4.

		Stimulation rechts			Stimulation links		
		ICC	95%-KI		ICC	95%-KI	
C3-F3 Ma-F3	P1	-1,49	-14,92	0,48	-0,06	-3,53	0,74
	N1	-0,33	-1,37	0,57	-0,11	-2,13	0,69
	P2	-0,53	-0,89	0,49	-0,10	-1,82	0,68
C4-F4 Ma-F4	P1	**0,86****	0,47	0,96	0,00	-4,15	0,77
	N1	**0,86****	0,46	0,97	0,26	-2,95	0,83
	P2	**0,87****	0,50	0,97	-0,20	-5,88	0,72

****p < 0,001 **p < 0,01 *p<0,05*

Referenzelektroden an der Spina scapulae

Die Methode wurde an zehn Probanden untersucht.
Der Mittelwert des Alters beträgt 29,60 ± 13,54 Jahre.

Bei rechtsseitiger Stimulation wurden für die Latenzen der Ableitungen C3-F3/Sp-F3 acht Mittelwerte verglichen, für alle anderen Latenzen zehn. Bei linksseitiger Stimulation lagen für alle Latenzen zehn Mittelwerte vor.

Die Varianzhomogenität ist bei rechtsseitiger Stimulation bei den Latenzen N1.C3-F3/N1.Sp-F3, P2.C3-F3/P2.Sp-F3, N1.C4-F4/N1.Sp-F4 und P2.C4-F4/P2.Sp-F4 verletzt. Bei linksseitiger Stimulation ist sie bei allen Latenzen intakt.

Die folgende Tabelle zeigt die ICC-Werte für die Übereinstimmung mit den Messungen mit cephalen Referenzelektroden.

Tabelle 12: Übereinstimmung der Messungen mit den Referenzelektrodenpositionen C3-F3 und C4-F4 mit Messungen mit den Referenzelektrodenpositionen Sp-F3 und Sp-F4.

		Stimulation rechts			Stimulation links		
		ICC	95%-KI		ICC	95%-KI	
C3-F3 Sp-F3	P1	0,17	-4,86	0,84	-0,61	-8,32	0,66
	N1	0,57	-1,08	0,91	-1,14	-4,93	0,49
	P2	0,31	-4,38	0,87	-1,85	-37,92	0,44
C4-F4 Sp-F4	P1	0,34	-2,35	0,85	-0,32	-3,34	0,68
	N1	0,44	-1,31	0,86	-1,15	-7,36	0,51
	P2	0,16	-3,62	0,81	-0,78	-2,67	0,53

****p < 0,001 **p < 0,01 *p<0,05*

3.2.2 Auswertung der Artefakte

Während der Messungen fiel auf, dass die automatische Artefakterkennung bei VSEP-Ableitungen mit extracephalen Referenzelektrodenpositionen zum Teil sehr viele Artefakte angab. Daher wurde ein Vergleich der Anzahl der erkannten Artefakte von Messungen mit extracephalen Referenzelektrodenpositionen mit der Anzahl der Artefakte von konventionellen Messungen vorgenommen.
Grundlage der Daten sind die Mittelwerte der Artefaktzahl aus den Ableitungen C3-F3 und C4-F4 von zwei direkt aufeinander folgenden Messungen.
Die Stichproben entsprechen den unter 3.2.1 beschriebenen Stichproben der jeweiligen Referenzelektrodenposition.

Test auf Normalverteilung der Differenzen

Die Differenzen der Wertepaare der Referenzelektrodenpositionen Handrücken (Stimulation rechts), Mastoid (Stimulation rechts) und Spina scapulae (Stimulation rechts und links) sind nach dem Shapiro-Wilk-Test normalverteilt. Hier konnte die Berechnung mittels t-Test für verbundene Stichproben erfolgen. Bei den Positionen Handrücken (Stimulation links), HWK 7 (Stimulation rechts und links) und Mastoid (Stimulation links) zeigt der Shapiro-Wilk-Test eine Verletzung der Normalverteilung an, weshalb der nicht-parametrische Wilcoxon-Test durchgeführt wurde.

Ergebnisse

In allen Messungen mit alternativen Referenzelektrodenpositionen wurden mehr Artefakte aufgezeichnet als in den dazugehörigen Messungen mit konventionellen Elektrodenpositionen. Dieser Unterschied ist für alle Referenzelektrodenpositionen mit Ausnahme des Mastoids bei rechtsseitiger Stimulation signifikant. Besonders viele Artefakte wurden bei den Messungen mit Stimulation am Handgelenk aufgezeichnet.
Im Folgenden sind die Ergebnisse tabellarisch und graphisch dargestellt.

Tabelle 13: Mittlere Anzahl der automatisch erkannten Artefakte bei VSEP-Ableitungen mit cephalen bzw. extracephalen Referenzelektroden - Ergebnisse der t-Tests für verbundene Stichproben

	cephale Referenzelektroden	extracephale Referenzelektroden	T	df	p
Handrücken Stimulation rechts	9,17	95,56	-11,11	8	<0,001
Mastoid Stimulation rechts	11,91	22,36	-1,17	8	0,277
Spina scapulae Stimulation rechts	5,32	35,96	-4,66	6	0,003
Spina scapulae Stimulation links	6,31	44,34	-4,16	7	0,004

Tabelle 14: Mittlere Anzahl der automatisch erkannten Artefakte bei VSEP-Ableitungen mit cephalen bzw. extracephalen Referenzelektroden - Ergebnisse der Wilcoxon-Tests

	cephale Referenzelektroden	extracephale Referenzelektroden	Z	p
Handrücken Stimulation links	7,33	63,19	-2,67	0,008
Mastoid Stimulation links	5,63	34,55	-2,70	0,007
HWK 7 Stimulation rechts	4,38	39,16	-2,52	0,012
HWK 7 Stimulation links	4,79	28,54	-2,37	0,018

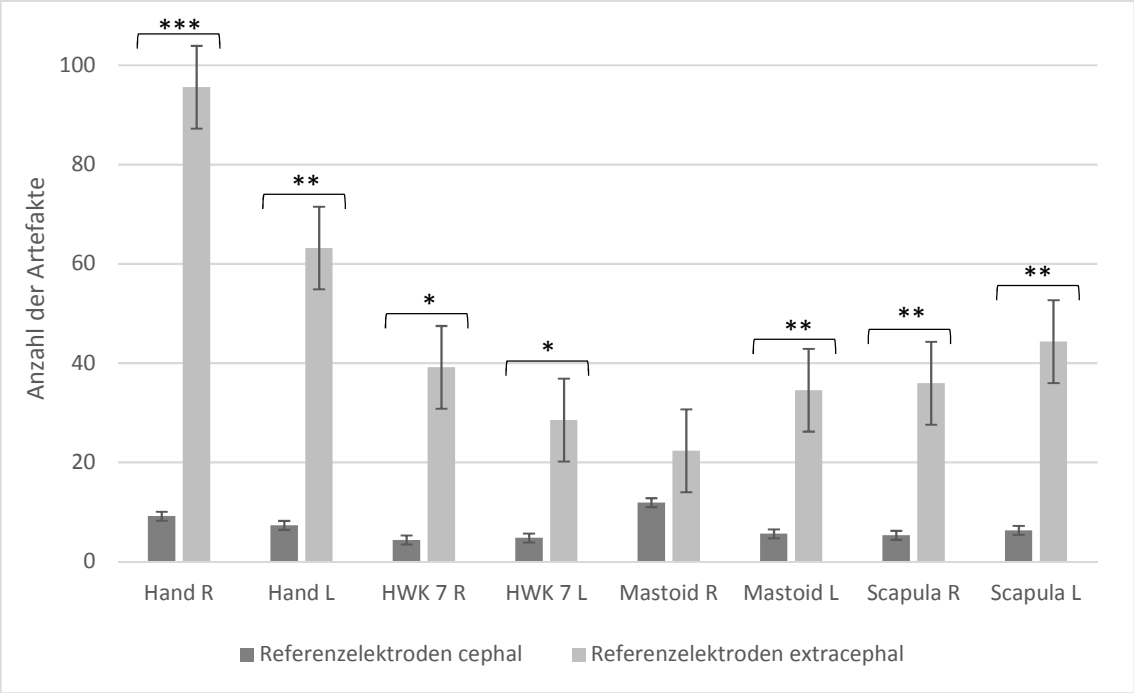

Abbildung 11: Mittlere Anzahl der automatisch erkannten Artefakte bei VSEP-Ableitungen mit cephalen und extracephalen Referenzelektroden

****p < 0,001 **p < 0,01 *p<0,05*

Die Fehlerbalken geben den Standardfehler an.

3.3 Stimulation mit Kugelelektroden

Bei zwölf Probanden wurden VSEP-Ableitungen durchgeführt, bei denen die Stimulation mit Kugelelektroden in der Cymba conchae und im anterioren Anteil des äußeren Gehörgangs stattfand. Die Stimulationsbedingungen wurden nicht variiert, sondern von den Messungen mit den selbst gebauten Elektroden übernommen.
Beide Positionen wurden an denselben zwölf Probanden untersucht. Das mittlere Alter der Probanden beträgt 36,17 ± 5,22 Jahre.
Die verwendeten Daten sind Mittelwerte aus zwei direkt nacheinander durchgeführten Messungen.

Stimulation an der Cymba conchae

Bei rechtsseitiger Stimulation liegen für die Latenzen der Ableitung C4-F4 neun Mittelwerte vor, für die Latenzen der Ableitung Fz-F3 elf Mittelwerte, für die Latenzen der Ableitung T4-O2 sieben und für alle anderen Latenzen zwölf Mittelwerte. Bei linksseitiger Stimulation liegen für die Latenzen der Ableitung T3-O1 elf Mittelwerte vor, für alle anderen Latenzen zwölf Mittelwerte.

Die Varianzhomogenität ist bei rechtsseitiger Stimulation bei den Latenzen P1.C3-F3, P1.C4-F4 und P2.Fz-F3, sowie bei linksseitiger Stimulation bei den Latenzen P1.C3-F3 und P1.Fz-F3 verletzt (Normalverteilungstests siehe 6.4; Levene-Tests siehe 6.5). Bei den genannten Latenzen ist der ICC nur unter Vorbehalt zu interpretieren.

In der folgenden Tabelle sind die ICC-Werte für die Übereinstimmung mit der konventionellen Methode (Stimulation am Tragus mit der selbst gebauten Elektrode) angegeben.

Tabelle 15: Übereinstimmung der Ergebnisse von Messungen mit Stimulation an der Cymba conchae mit denen von Messungen mit Stimulation am Tragus.

		Stimulation an der Cymba conchae rechts			Stimulation an der Cymba conchae links		
		ICC	95%-KI		ICC	95%-KI	
C3-F3	P1	0,35	-1,14	0,81	-0,07	-3,63	0,71
	N1	0,59	-0,49	0,89	0,23	-1,84	0,78
	P2	0,44	-1,05	0,84	0,20	-1,33	0,76
C4-F4	P1	-0,10	-2,04	0,71	0,02	-3,33	0,73
	N1	-0,07	-7,40	0,78	0,28	-1,22	0,78
	P2	0,63	-0,48	0,91	0,25	-2,14	0,79
Fz-F3	P1	0,52	-0,97	0,87	-0,15	-3,51	0,68
	N1	0,34	-1,20	0,82	0,14	-2,57	0,76
	P2	**0,69***	-0,15	0,92	0,39	-1,43	0,83
Fz-F4	P1	-0,49	-6,73	0,61	-0,23	-4,79	0,67
	N1	0,41	-0,81	0,83	0,02	-3,15	0,73
	P2	0,62	-0,28	0,89	-1,08	-12,38	0,47
T4-O2/ T3-O1	P1	0,36	-0,56	0,85	0,65	-0,27	0,91
	N1	0,48	-0,45	0,89	0,40	-1,02	0,83
	P2	0,44	-1,56	0,90	0,01	-2,57	0,73

****p < 0,001 **p < 0,01 *p<0,05*

Stimulation im äußeren Gehörgang

Bei allen Messungen wurden eindeutig identifizierbare VSEP aufgezeichnet, daher liegen für alle Latenzen zwölf Mittelwerte vor.

Die Varianzhomogenität ist bei keiner der Latenzen verletzt.

In der folgenden Tabelle sind die ICC-Werte für die Übereinstimmung mit der konventionellen Methode (Stimulation am Tragus mit der selbst gebauten Elektrode) angegeben.

Tabelle 16: Übereinstimmung der Ergebnisse von Messungen mit Stimulation im äußeren Gehörgang mit denen von Messungen mit Stimulation am Tragus.

		Stimulation im äußeren Gehörgang rechts			Stimulation im äußeren Gehörgang links		
		ICC	95%-KI		ICC	95%-KI	
C3-F3	P1	0,45	-1,10	0,85	-0,51	-4,59	0,58
	N1	0,64	-0,34	0,90	-0,42	-6,08	0,62
	P2	0,65	-0,27	0,90	0,08	-2,69	0,75
C4-F4	P1	**0,75***	0,09	0,93	-0,13	-4,23	0,70
	N1	**0,89*****	0,64	0,97	-1,23	-12,74	0,43
	P2	**0,73***	0,01	0,92	-2,18	-17,67	0,18
Fz-F3	P1	-0,36	-4,27	0,62	-0,56	-6,52	0,59
	N1	-0,22	-3,45	0,65	0,15	-2,27	0,76
	P2	-0,18	-3,93	0,68	-0,06	-3,76	0,71
Fz-F4	P1	0,39	-1,48	0,83	**0,68***	0,00	0,90
	N1	**0,74***	0,09	0,92	0,57	-0,56	0,88
	P2	**0,68***	-0,21	0,91	0,47	-1,10	0,85
T4-O2/ T3-O1	P1	0,61	-0,34	0,89	**0,73***	-0,01	0,92
	N1	**0,83****	0,38	0,95	0,47	-1,06	0,85
	P2	0,25	-1,95	0,79	-0,34	-3,85	0,62

****p < 0,001 **p < 0,01 *p<0,05*

3.4 Beeinflussung von Vitalparametern, Befinden und Wortflüssigkeit der Probanden durch die VSEP-Ableitungen

3.4.1 Vitalparameter

Vor und nach den VSEP-Ableitungen zu Zeitpunkt zwei wurden bei allen Probanden die Vitalparameter Blutdruck und Herzfrequenz gemessen. Um etwaige Unterschiede zwischen den Werten vor und den Werten nach den Ableitungen zu erkennen, wurden t-Tests für verbundene Stichproben, bzw. nicht-parametrische Wilcoxon-Tests durchgeführt.

Normalverteilungstest

Voraussetzung für die Berechnung eines t-Test für verbundene Stichproben ist, dass die der Differenzen der Wertepaare normalverteilt sind. Dies ist nach dem Shapiro-Wilk-Test bei der Herzfrequenz und beim diastolischen Blutdruck gegeben *(W = 0,99, p = 0,968, bzw. W = 0,92, p = 0,054)*, nicht aber beim systolischen Blutdruck *(W = 0,73, p < 0,001).*

Ergebnisse

Für die Herzfrequenz und den diastolischen Blutdruck wurden t-Tests für verbundene Stichproben durchgeführt. Bei der Herzfrequenz zeigt sich eine signifikante Reduktion von durchschnittlich 71,92 ± 12,21 Schlägen pro Minute auf 67,17 ± 11,19 Schläge pro Minute (*t(23) = 2,19, p=0,039*).

Beim diastolischen Blutdruckwert ist keine signifikante Änderung festzustellen (vor Stimulation 58,80 ± 6,94 mmHg, nach Stimulation 58,80 ± 7,40 mmHg, *t(24) <0,01 , p = 1,000*).

Für den systolischen Blutdruck wurde der nicht-parametrische Wilcoxon-Test angewandt. Auch hier zeigt sich kein signifikanter Effekt (vor Stimulation 97,80 ± 12,92 mmHg, nach Stimulation 97,80 ± 13,47 mmHg, *z=-0,77, n=25, p=0,440*).

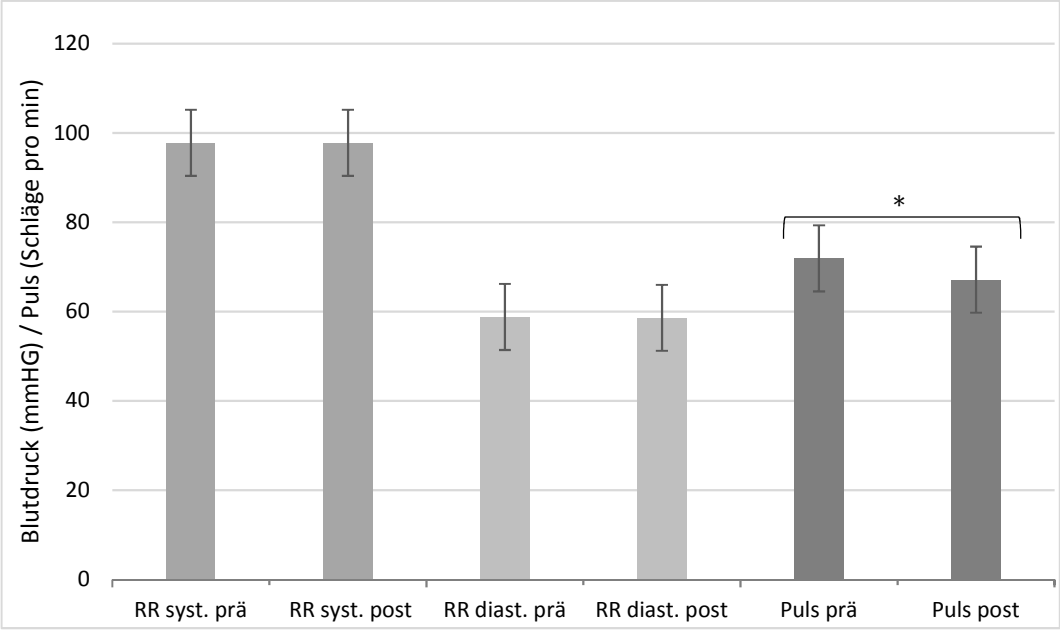

Abbildung 12: Blutdruck und Herzfrequenz vor (prä) und nach (post) den VSEP-Ableitungen

****p < 0,001 **p < 0,01 *p<0,05*

Die Fehlerbalken geben den Standardfehler an.

3.4.2 Befindlichkeitsskala

Zu Zeitpunkt zwei wurden vor und nach den VSEP-Ableitungen alle Probanden gebeten, die Befindlichkeitsskala BfS´ auszufüllen. Aufgrund sprachlicher Barrieren konnte ein Proband die Skala nicht bearbeiten.
Um Unterschiede zwischen den Ergebnissen vor und nach den Ableitungen zu entdecken, wurde ein t-Test für verbundene Stichproben durchgeführt.

Normalverteilungstests

Im Shapiro-Wilk-Test bestätigte sich die Normalverteilung der Differenzen der Wertepaare (W = 0,97, *p = 0,732*).

Ergebnisse

Im t-Test für verbundene Stichproben zeigt sich eine signifikante Reduktion der Punktzahlen der Befindlichkeitsskala von 10,96 ± 8,97 auf 8,48 ± 8,12 Punkte (*t(24) = 3,36, p = 0,003*). Wie oben beschrieben können niedrigere Punktzahlen als Indikatoren für ein besseres Befinden verstanden werden.

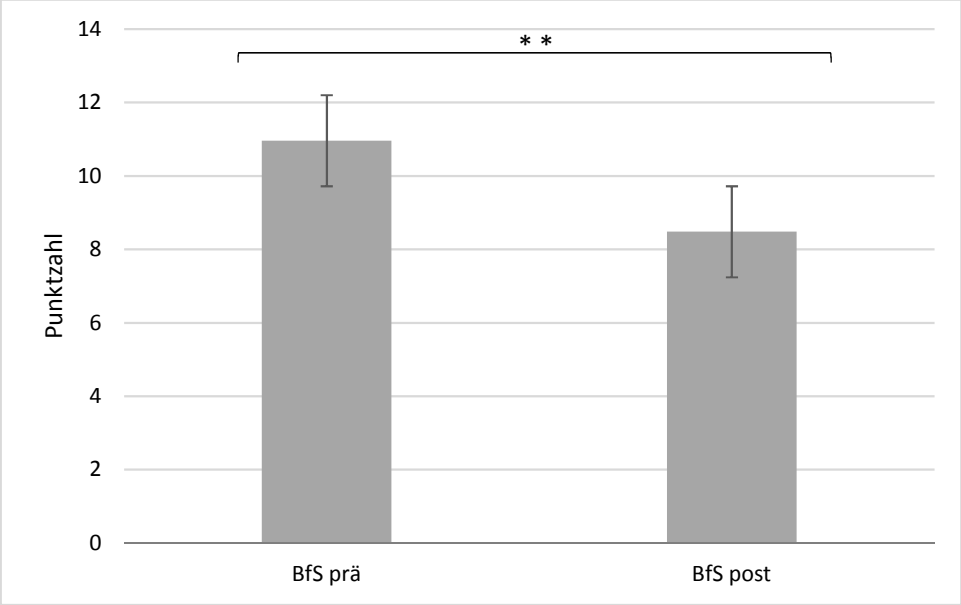

Abbildung 13: Ergebnisse der Befindlichkeitsskala vor und nach den VSEP-Ableitungen

****p < 0,001 **p < 0,01 *p<0,05*

Die Fehlerbalken geben den Standardfehler an.

3.4.3 Wortflüssigkeit

Auch den Wortflüssigkeitstest konnte ein Proband aufgrund sprachlicher Schwierigkeiten nicht durchführen.

Wie weiter oben beschrieben, wurden in einer Auswertung allein Ergebnisse der ersten Minute betrachtet, in eine weitere Auswertung flossen die Ergebnisse beider Minuten ein. Es wurden Rohwerte und Prozentränge ausgewertet.

Normalverteilungstests

Im Shapiro-Wilk-Test bestätigte sich die Normalverteilung der Differenzen aller Wertepaare (Rohwerte erste Minute: *W = 0,93*, *p = 0,078*, Rohwerte beide Minuten: *W = 0,96, p = 0,367*, Prozentränge erste Minute: *W = 0,98, p = 0,792*, Prozentränge beide Minuten*: W = 0,99, p = 0,990*).

Ergebnisse

Mittels t-Test für verbundene Stichproben konnte in keiner der Auswertungen eine signifikante Änderung nachgewiesen werden.

Tabelle 17: Wortflüssigkeitstests vor und nach den VSEP-Ableitungen - Ergebnisse der t-Tests für verbundene Stichproben

	MW vor Ableitung	MW nach Ableitung	t	df	p
Rohwerte 1 min	14,28 ± 3,60	14,16 ± 2,85	0,21	24	0,837
Rohwerte 2 min	22,88 ± 4,99	21,56 ± 4,50	1,22	24	0,233
Prozentränge 1 min	44,92 ± 27,53	47,48 ± 23,03	-0,55	24	0,590
Prozentränge 2 min	50,00 ± 25,79	47,40 ± 25,42	0,51	24	0,610

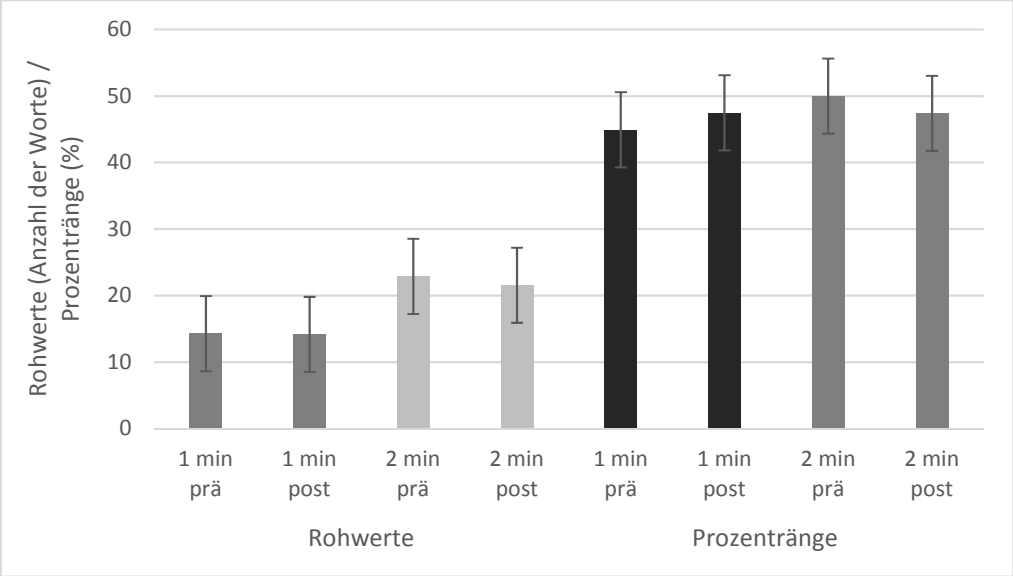

Abbildung 14: Ergebnisse des Wortflüssigkeitstests vor und nach den VSEP-Ableitungen

Die Fehlerbalken geben den Standardfehler an.

4 Diskussion

4.1 Reproduzierbarkeit der VSEP

Zu den wichtigsten Gütekriterien eines Messinstruments zählen seine Validität und Reliabilität (Albers, 2007 S. 376). Mit der Validität der VSEP beschäftigten sich bereits verschiedene Studien (Fallgatter et al., 2006, Polak et al., 2014b, Polak et al., 2013, Leutzow et al., 2013), über die Reliabilität jedoch liegen bisher nur wenige Daten vor (Fallgatter et al., 2005, Metzger et al., 2012).
Um eine gute Reliabilität zu erreichen, müssen die Messungen präzise sein und dürfen nur einen geringen Messfehler aufweisen. Dies ist eine wichtige Voraussetzung für die klinische Anwendung eines jeden Messinstruments (Vaz et al., 2013).

4.1.1 Reproduzierbarkeit am selben Tag

In einem ersten Schritt wurde die Reproduzierbarkeit der VSEP am selben Tag untersucht. Hier konnten bei Stimulation auf der rechten Seite zwölf der 15 Latenzen signifikant reproduziert werden, auf der linken Seite 13 Latenzen. Bei rechtsseitiger Stimulation sind die Latenzen der Ableitungen C4-F4 und Fz-F4 besonders gut reproduziert, der ICC liegt hier im Bereich zwischen ausreichender und umfangreicher Reproduzierbarkeit. Bei linksseitiger Stimulation zeigt sich kein derart eindeutiges Bild, jedoch sind die Latenzen der Ableitungen C3-F3 und Fz-F3 besser reproduziert als bei rechtsseitiger Stimulation. Somit scheint die Reproduzierbarkeit dann besonders gut zu sein, wenn die Ableitung an derselben Seite wie die Stimulation stattfindet.

Metzger et al. (2012) untersuchten in einem Retest am selben Tag die Reliabilität der Ableitungen C4-F4 und Fz-F4 bei rechtsseitiger Stimulation, sowie C3-F3 und Fz-F3 bei linksseitiger Stimulation. Die ICC-Werte der

Ableitungen C4-F4 und Fz-F4 stimmen weitgehend mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit überein. Bei den Ableitungen C3-F3 und Fz-F3 wurde in der Studie von Metzger et al. jedoch keine signifikante Übereinstimmung zwischen Test und Retest festgestellt. Dies steht im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit, in der der ICC für die Ableitungen C3-F3 und Fz-F3 bei linksseitiger Stimulation in allen Fällen signifikant ist.

Es ist anzumerken, dass Metzger et al. den ICC nicht wie in der vorliegenden Arbeit nach dem Modell two-way mixed, sondern nach dem Modell one-way random berechneten. Dies führt zu veränderten ICC-Werten, erklärt aber nicht, warum die Ergebnisse der rechtsseitigen Stimulation mit den hier berechneten Ergebnissen übereinstimmen, die Ergebnisse der linksseitigen Stimulation jedoch nicht.

In dieser Arbeit kann jedenfalls kein Hinweis darauf gefunden werden, dass die rechtsseitige Vagusnerv-Stimulation zu einer besseren Reproduzierbarkeit führe als die linksseitige VNS. Dies ist weder bei der Reproduzierbarkeit am selben Tag, noch bei der Reproduzierbarkeit über mehrere Monate der Fall.

4.1.2 Reproduzierbarkeit nach sechs bis elf Monaten

In der vorliegenden Arbeit wurde außerdem die Retest-Reliabilität der VSEP nach einem längeren Zeitraum untersucht. Dazu erfolgten VSEP-Ableitungen an 24 Probanden zu jeweils zwei Zeitpunkten im Abstand von sechs bis elf Monaten. Als Maß für die Reliabilität wurde der ICC (zweifach-gemischtes Modell, absolute Übereinstimmung, durchschnittliche Maße) berechnet.

Wendet man die von Shrout (1998) vorgeschlagene Einteilung an, so konnte bei rechtsseitiger Stimulation für die Latenzen P1.T4-O2 und N1.T4-O2 , sowie bei linksseitiger Stimulation für die Latenzen P1.C3-F3 und P2.T3-O1 eine moderate Reproduzierbarkeit berechnet werden. Eine ausreichende Reproduzierbarkeit zeigte sich bei rechtsseitiger Stimulation für die Latenz P2.Fz-F3 und bei linksseitiger Stimulation für N1.Fz-F3 und N1.T3-O1. ICC-Werte zwischen 0,8 und 1, welche für eine umfangreiche Reproduzierbarkeit

stehen, konnten bei keiner Latenz berechnet werden. Ebenfalls eine ausreichende Reproduzierbarkeit zeigte sich bei den Latenzen P2.T4-O2 (Stimulation rechts), P2.C4-F4 (Stimulation links) und N1.Fz-F3 (Stimulation links), diese ist jedoch nicht statistisch signifikant.

Zusätzlich zum ICC müssen die 95%-Konfidenzintervalle (95%-KI) beachtet werden (Shrout, 1998). Bei der Latenz von N1.T4-O2 rechts beträgt das 95%-KI beispielsweise 0,495 - 0,903. Somit kann mit 95%-iger Wahrscheinlichkeit lediglich gesagt werden, dass die Reproduzierbarkeit sich im Bereich zwischen „ausreichend“ und „umfangreich“ befindet, was eine relativ ungenaue Aussage ist.
Ursächlich für weite Konfidenzintervalle ist meist eine geringe Stichprobengröße (Zidan et al., 2015). Weitere Untersuchungen an größeren Stichproben sind nötig um genauere Aussagen treffen zu können.

Beim Vergleich der Ableitungen fällt auf, dass in den Ableitungen T3-O1 und T4-O2 die meisten Latenzen signifikant reproduziert sind. Somit sind diese Ableitungen in Bezug auf die Reliabilität am besten für die Aufzeichnung der VSEP geeignet.
Einen weiteren Hinweis auf eine besondere Qualität der Ableitungen T3-O1 und T4-O2 fanden Polak et al. (2009a). Sie leiteten an 20 gesunden Probanden VSEP ab und untersuchten u.a. die Unterschiede zwischen den Elektrodenpositionen. Die Elektrodenpositionen, welche T4 beinhalteten, zeigten die größten Amplituden. Die Amplituden der Ableitung T4-O2 waren signifikant höher als die Amplituden von C4-F4 und Fz-F4.
Die Höhe der Amplituden könnte die Reliabilität insofern beeinflussen, als dass ein Potential mit höherer Amplitude vom Untersucher einfacher erkannt und mit höherer Wahrscheinlichkeit richtig markiert wird.
Interessanterweise fällt bei manchen Latenzen der Potentiale T3-O1 und T4-O2 auf, dass der ICC für die Reproduzierbarkeit am selben Tag niedrigere Werte annimmt als für die Reproduzierbarkeit nach mehreren Monaten. Dies kann vermutlich dadurch erklärt werden, dass für die Berechnung der

Reproduzierbarkeit nach mehreren Monaten die Mittelwerte aus zwei Messungen verwendet wurden, für die Reproduzierbarkeit am selben Tag aber einzelne Messergebnisse. Durch die Mittelung mehrerer Messergebnisse werden die Effekte einzelner Ausreiser minimiert.
Somit ist festzuhalten, dass die Praxis der Mittelung zweier Ergebnisse bei VSEP-Ableitungen wichtig und sinnvoll ist. Wird sie angewandt, dann erbringen insbesondere die Ableitungen T3-O1 und T4-O2 auch über einen längeren Zeitraum relativ gut reproduzierbare Ergebnisse.

Fallgatter et al. untersuchten 2005 die Retest-Reliabilität der VSEP an zehn Probanden über einen Zeitraum von drei Wochen. Sie stimulierten am rechten Tragus und erhielten signifikante ICC-Werte für die Latenzen N1.C4-F4 (0.84) und P2.C4-F4 (0.92). Die Ableitungen C3-F3, Fz-F3 und Fz-F4 ergaben keine signifikanten Ergebnisse, während die Ableitung T4-O2 nicht untersucht wurde (Fallgatter et al., 2005). Die genannten Latenzen ließen sich in der vorliegenden Arbeit nicht signifikant reproduzieren. Ursächlich hierfür könnte sein, dass die Reliabilität in der vorliegenden Arbeit über einen erheblich längeren Zeitraum betrachtet wurde.

4.1.3 Reproduzierbarkeit unter Ausschluss bestimmter Messungen

Im Zuge der statistischen Auswertung fiel auf, dass ein Großteil der Messergebnisse gut reproduziert ist, einzelne Ergebnispaare aber stark voneinander abweichen. Eine Berechnung des ICC unter Ausschluss des Viertels der am stärksten voneinander abweichenden Ergebnispaare ergab signifikante Werte für beinahe alle Latenzen. Knapp die Hälfte der Latenzen zeigt hier sogar eine umfangreiche Reproduzierbarkeit.

Es ergab sich die Frage, ob bei bestimmten Probanden besonders viele Ergebnispaare stark voneinander abweichen. Dies könnte dann möglicherweise durch eine bestimmte Stimmungslage (z.B. mangelnde Entspannung) während

einer der Messungen bedingt sein. Auch könnten Eigenschaften der Probanden, beispielsweise ihr Alter, die Reproduzierbarkeit beeinflussen.
Tatsächlich zeigte sich in der Analyse der im vorigen Punkt ausgeschlossenen Ergebnispaare eine Häufung bei einzelnen Probanden. Es bestehen jedoch große Unterschiede in Bezug auf die Stimulationsseite. Beispielsweise liegen bei Proband Nr. 21 bei rechtsseitiger Stimulation drei Latenzen oberhalb des jeweiligen Perzentils, bei linksseitiger Stimulation sind es acht Latenzen. Daher wird vermutet, dass hauptsächlich transiente Faktoren wie der Grad der Entspannung die Reproduzierbarkeit beeinflussen.
So könnte es sein, dass der genannte Proband zu Beginn der Untersuchung, d.h. bei rechtsseitiger Stimulation entspannt war, die Entspannung gegen Ende der Untersuchung, also bei linksseitiger Stimulation jedoch abnahm.
Des Weiteren gaben manche Probanden an, die Stimulation auf einer Seite als unangenehmer zu empfinden als auf der anderen Seite. Auch dies könnte die unterschiedliche Reproduzierbarkeit in Bezug auf die Stimulationsseite bedingen.
Hierdurch wird deutlich dass, genauso wie bei Ableitung anderer evozierter Potentiale (Maurer et al., 2005 S. 8f, S. 84), eine ruhige Atmosphäre und die Entspannung der Probanden wichtige Voraussetzungen für die VSEP-Ableitung sind. Eine noch ausführlichere Aufklärung über die Harmlosigkeit der Untersuchung könnte dazu beitragen, dass die Probanden die z.T. als unangenehm empfundene Stimulation besser tolerieren.

Die Berechnung des ICC unter Ausschluss derjenigen sechs Probanden, bei denen die meisten Ergebnispaare ausgeschlossen worden waren, ergab erwartungsgemäß höhere Werte als die Auswertung der Gesamtstichprobe, jedoch erheblich niedrigere Werte als die Auswertung unter Ausschluss einzelner Ergebnispaare. Die Reliabilität der VSEP lässt sich durch Ausschluss bestimmter Probanden also nur gering steigern.

Für die Stimulation auf der rechten Seite konnte ein signifikanter Einfluss des Alters auf die Anzahl der ausgeschlossenen Ergebnispaare nachgewiesen

werden. Bei den Probanden über 50 Jahren gehörten signifikant mehr Ergebnispaare zu dem Viertel der Ergebnispaare mit den größten Differenzen als bei den jüngeren Probanden.
Für die Stimulation auf der linken Seite konnte kein signifikanter Effekt beobachtet werden.
Wie Fallgatter et al. (2005) zeigten, korreliert die Länge der VSEP-Latenzen mit dem Alter der Probanden. In ihrer Studie hatten ältere Probanden in den Ableitungen C4-F4 und Fz-F4 bei rechtsseitiger Stimulation signifikant höhere Latenzen als jüngere.
Es stellt sich somit die Frage, ob die größeren Differenzen bei den Probanden über 50 Jahren nicht allein durch höhere absolute Werte zustande kommen. Weicht ein Ergebnis um 10% vom Vorergebnis ab, so bedeutet das bei höheren absoluten Werten auch eine größere Differenz.
Gegen diese These spricht, dass der ICC unter Ausschluss der älteren Probanden für beinahe alle Latenzen höhere Werte annimmt als in der Analyse der Gesamtstichprobe. Dies trifft für beide Seiten zu, ist jedoch bei rechtsseitiger Stimulation deutlicher.

Somit bestehen Hinweise auf eine schlechtere Reproduzierbarkeit der VSEP bei älteren Probanden. Dies ist von besonderer Bedeutung, da diese Untersuchungsmethode vielversprechend für die Diagnostik der Alzheimer-Erkrankung ist, bei der naturgemäß ältere Patienten untersucht werden. Jedoch bedeutet eine „schlechtere Reproduzierbarkeit als bei jüngeren Probanden“ nicht automatisch eine „schlechte Reproduzierbarkeit“. In Anbetracht der geringen Zahl an älteren Probanden in der vorliegenden Arbeit sind größere Reliabilitätsstudien mit vielen Probanden in einem Alter, in dem VSEP-Ableitungen zur diagnostischen Anwendung kommen könnten, nötig. Dabei sollte ein besonderes Augenmerk auf die Ableitungen T3-O1 und T4-O2 gelegt werden, deren Latenzen besonders gut reproduzierbar sind.

4.2 Extracephale Referenzelektroden

Wie schon in der Forschung an AEP und SEP festgestellt wurde, ist die Identifikation einer geeigneten Referenzelektrodenposition grundlegend für die Ableitung evozierter Potentiale (Goff et al., 1977). Bisher erfolgten VSEP-Ableitungen ausschließlich bipolar anhand des 10-20-Systems. In der vorliegenden Arbeit wurden andere Referenzelektrodenpositionen getestet und mit der bisher üblichen Methode verglichen.
Dazu wurden zwei Ableitelektroden an der gewählten Körperstelle angebracht und mit den Elektroden F3 und F4 verschaltet.
Als Maß für die Übereinstimmung der Latenzen von Messungen mit extracephalen Referenzelektroden mit den Latenzen von Messungen cephalen Referenzelektroden wurde der ICC berechnet.

Bei fast allen extracephalen Referenzelektrodenpositionen zeigt sich allenfalls eine geringe und nicht signifikante Übereinstimmung der Latenzen mit den Latenzen von Messungen mit cephalen Referenzelektroden. Häufig befinden die ICC-Werte sich im negativen Bereich, was keinerlei Übereinstimmung bedeutet.
Eine Ausnahme bietet die Stichprobe mit der Referenzelektrodenposition Mastoid, wo sich bei rechtsseitiger Stimulation in der Ableitung C4-F4 eine umfassende Übereinstimmung mit der konventionellen Methode zeigt. Dies ist bemerkenswert, weil auch die akustisch evozierten Potentiale mit dem Mastoid als Referenz arbeiten (Milnik, 2012 S. 195). Die gute Übereinstimmung mit der konventionellen Methode trifft für die linksseitige Stimulation sowie für die Ableitung C3-F3 jedoch nicht zu.
Eine besonders geringe Übereinstimmung mit der herkömmlichen Methode hat die Referenzelektrodenposition Handrücken.

Ursächlich für die geringe Übereinstimmung zwischen den Methoden können verschiedene Faktoren sein.

Wie unter 3.2.2 dargestellt, führten die Messungen mit extracephalen Referenzelektroden zu erheblich mehr automatisch erkannten Artefakten als die konventionellen Messungen. Dieser Unterschied ist für alle Referenzelektrodenpositionen signifikant, außer für das Mastoid bei rechtsseitiger Stimulation. Die höchste Anzahl an Artefakten ergaben die Messungen mit Ableitelektroden am Handrücken.
Passend hierzu zeigte die Referenzelektrodenposition Mastoid bei rechtsseitiger Stimulation die beste Übereinstimmung mit der Standardmethode, die Messungen mit Referenzelektroden am Handrücken erbrachten besonders niedrige ICC-Werte. Es könnte also ein Zusammenhang zwischen der Anzahl der automatisch erkannten Artefakte und der Übereinstimmung mit der Standardmethode bestehen.
Möglich ist, dass es außer den aufgezeichneten Artefakten auch Artefakte gab, die die Schwelle von 40 µV nicht überschritten und somit nicht automatisch erkannt wurden. Diese Artefakte könnten die Potentiale verzerren und zu einer schlechteren Reproduzierbarkeit führen.
Dass die Verwendung extracephaler Referenzelektroden bei der Ableitung evozierter Potentiale eine erhöhte Artefakteinstreuung bedingt, ist bekannt (Stöhr, 2005 S. 49). Die häufigsten Ursachen hierfür sind myogene und kardiale Artefakte (Binnie and Osselton, 1995 S. 360). Bei Untersuchungen zu somatosensibel evozierten Potentialen (SEP) konnte gezeigt werden, dass insbesondere Referenzelektroden am Handrücken häufig durch EKG-Artefakte verunreinigt werden (Stöhr, 2005 S.49).

Artefakte können auch durch hohe Übergangswiederstände der Ableitelektroden, wie sie bei den extracephalen Ableitungen teilweise vorkamen, ausgelöst werden (Lowitzsch, 2000 S. 5). Dies ist besonders dann der Fall, wenn die Wiederstände zwischen zwei Elektroden sich stark unterscheiden (Milnik, 2012 S. 94), was sich in der vorliegenden Arbeit bei der Verschaltung cephaler und extracephaler Elektroden oft nicht vermeiden ließ. Einschränkend muss vermerkt werden, dass für die Ableitungen mit extracephalen

Referenzelektroden die Stimulationsbedingungen nicht variiert, sondern von den Standardableitungen übernommen wurden.

Als weitere Ursache für die geringe Übereinstimmung muss bedacht werden, dass die Anwendung extracephaler Referenzelektroden die Konformation der evozierten Potentiale beeinflussen kann.
Diese Beobachtung wurde beispielsweise bei der Ableitung somatosensibel evozierter Potentiale (SEP) gemacht. Sie lässt sich dadurch erklären, dass extracephale Referenzelektroden Fernfeldpotentiale aufzeichnen, während cephal abgeleitete SEP auch Nahfeldpotentiale ableiten können, die durch Veränderung der Konformation bei Variation des Ableitortes zu erkennen sind (Stöhr, 2005 S. 49f, Cracco and Cracco, 1976).
Ähnliches kann bei der Ableitung akustisch evozierter Potentiale (AEP) gesehen werden. Welle I der AEP beispielsweise hat Anteile von Nah- und Fernfeldpotentialen. In einer Ableitung zwischen dem Ohrläppchen des stimulierten Ohrs und Cz stellt sie sich als Negativität dar, während sie in einer Ableitung zwischen dem kontralateralen Ohrläppchen und Cz positiv erscheint (Ebersole, 2003 S. 866f).
Polak et al. (2009a) zeigten jedoch, dass Polarität und Form der VSEP in verschiedenen cephalen Ableitungen immer gleich sind. Dies lässt die Überlegung, dass Nahfeldpotentiale Anteil an den VSEP haben könnten unwahrscheinlich erscheinen.

Es gibt also mehrere mögliche Erklärungen für die abweichenden Ergebnisse zwischen den Messungen mit cephalen und denen mit extracephalen Referenzelektroden. Über die Ursachen der Abweichungen kann diese Studie keine sichere Aussage machen.
Zusammenfassend ist zu sagen, dass sich auf Grundlage der vorliegenden Daten keine der extracephalen Referenzelektrodenpositionen dazu eignet, die bisher angewandte Methode zu ersetzen.
Zum einen ergibt der Vergleich der Ergebnisse von Messungen mit cephalen Referenzelektroden mit denen von Messungen mit extracephalen

Referenzelektroden niedrige und im Allgemeinen nicht signifikante ICC-Werte. Die unter 1.5 aufgestellte Hypothese ist also zu verwerfen.
Zum anderen hat die Verwendung extracephaler Referenzelektroden einen großen Nachteil in der praktischen Anwendung. Da erheblich mehr Artefakte aufgezeichnet werden, sind mehr Stimulationen nötig, bis eine ausreichende Anzahl artefaktfreier Messungen vorliegt. Dies kann die Untersuchungsdauer erheblich verlängern und die Akzeptanz seitens der Probanden schwächen.

4.3 Stimulation mit Kugelelektroden

Die bisherigen Untersuchungen zu VSEP wurden stets mit Stimulation am Tragus durchgeführt (siehe z.B. Polak et al. (2009a), Leutzow et al. (2013)). Folgt man der Annahme, dass die VSEP durch den N. vagus übermittelt werden (Fallgatter et al., 2003), so sollten diese sich auch durch Stimulation in anderen vagal innervierten Bereichen auslösen lassen.
Die Innervation der menschlichen Ohrmuschel ist komplex und unterliegt einer großen interindividuellen Variabilität, wobei hierüber allerdingt nur wenige Studien vorliegen (Peuker and Filler, 2002). Daher wurden zwei Stimulationsorte gewählt, für die bekannt ist, dass ihre elektrische Stimulation zur Aktivierung zentraler Vaguskerne führt: Die Cymba conchae (Yakunina et al., 2017) und der anteriore Anteil des äußeren Gehörgangs (Kraus et al., 2013). Yakunina et al. (2017) konnten sogar zeigen, dass die Stimulation in der Cymba conchae im Vergleich zur Kontrollstimulation zu einer stärkeren Aktivierung von Ncl. tractus solitarii und Locus coeruleus führt als die Stimulation am Tragus.
Dies könnte auch eine deutlichere Darstellung der VSEP bei Stimulation an der Cymba conchae zur Folge haben.

Da die gewählten Stimulationsorte mit den bisher verwendeten, selbstgebauten Stimulationselektroden nicht gut zu erreichen waren, wurden handelsübliche Kugelelektroden zur Stimulation herangezogen. Die Stimulationsparameter wurden nicht verändert.

Als Maß für die Übereinstimmung zwischen den Latenzen der Stimulationen mit Kugelelektroden und den Latenzen der konventionellen Messungen wurde der ICC berechnet.

Für den Stimulationsort Cymba conchae befinden sich die ICC-Werte der Latenzen im Vergleich zur bisherigen Standardmethode im Bereich zwischen praktisch keiner und moderater Übereinstimmung. Bei linksseitiger Stimulation zeigen 12 der 15 untersuchten Latenzen ICC-Werte unter 0,4, was höchstens einer geringen Übereinstimmung der Latenzen entspricht. Nur bei rechtsseitiger Stimulation liegt in einer Ableitung ein signifikanter ICC-Wert vor.
Eine größere Übereinstimmung mit der konventionellen Methode haben die Latenzen bei Stimulation im äußeren Gehörgang. Hier ergeben sich bei rechtsseitiger Stimulation bei sechs Latenzen signifikante ICC-Werte, bei linksseitiger Stimulation bei zwei Latenzen. Doch auch hier haben einige Latenzen ICC-Werte unter 0,1, was praktisch keiner Übereinstimmung der Latenzen entspricht.

Die geringe Übereinstimmung zwischen den Latenzen der konventionellen VSEP-Ableitungen und den Latenzen der Ableitungen mit Stimulation mit Kugelelektroden an der Cymba conchae bzw. am Gehörgang wurde zunächst nicht erwartet. Sie zeigt, dass wenn in künftigen Arbeiten kommerzielle Kugelelektroden und somit CE-zertifizierte Produkte verwendet werden sollen, die Stimulationsbedingungen neu überprüft werden müssen und die Messergebnisse nicht ohne weiteres mit denen der bisherigen Arbeiten verglichen werden können. Eine Messung mit Stimulation am Tragus mit Kugelelektroden wiederum, der einen direkten Vergleich der Messungen ermöglichen würde, steht noch aus.

Es muss erwähnt werden, dass auch die konventionelle Methode in manchen Ableitungen keine gute Reproduzierbarkeit aufweist. Beim direkten Vergleich der ICC-Werte der Reliabilitätsmessungen am selben Tag (siehe 3.1.1) mit den ICC-Werten der Übereinstimmung Kugelelektroden/konventionelle Methode zeigen

sich in vielen Ableitungen ähnliche Werte. Jedoch gibt es einzelne Ableitungen, in denen die Übereinstimmung Kugelelektroden/konventionelle Methode deutlich schlechtere Werte erbringt als die Reliabilitätsmessung. Bei Stimulation an der Cymba conchae sind das die Ableitungen C4-F4 bei rechtsseitiger Stimulation und Fz-F4 bei linksseitiger Stimulation. Bei dem Stimulationsort äußerer Gehörgang sind es die Ableitungen Fz-F3 bei rechtsseitiger Stimulation und C3-F3, C4-F4 und Fz-F3 bei linksseitiger Stimulation.

In der Durchsicht der Messergebnisse zeigte sich, dass einzelne Kurven bei Stimulation mit Kugelelektroden eine etwas anders akzentuierte Konfiguration hatten als die dazugehörigen Kurven bei Stimulation mit der selbstgebauten Elektrode. Dies führte dazu, dass andere Wellen als die Potentiale P1, N1 und P2 markiert wurden, was große Auswirkungen auf die gemessene Latenz hatte. Da bei der geringen Fallzahl von zwölf Probanden einzelne Ausreiser einen großen Einfluss haben, könnte dies die unterschiedlichen ICC-Werte bedingen. Hierdurch wird deutlich, wie wichtig es ist, künftig die Stimulationsbedingen bei der Verwendung der Kugelelektroden zu optimieren.

Als weitere Ursache für die geringe Übereinstimmung ist auch eine nicht-vagale Generierung der VSEP, wie sie von Leutzow et al. (2013) vorgeschlagen wurde, in Betracht zu ziehen. In der genannten Arbeit wurde beobachtet, dass VSEP unter neuromuskulärer Blockade nicht mehr nachweisbar sind. Die Verfasser postulierten eine muskuläre Generierung der VSEP, welche durch Reizung des N. facialis und des N. auricularis posterior verursacht werden könnte.
Sollte dies der Fall sein, so könnten die veränderten Stimulationspositionen in der vorliegenden Arbeit zu einer stärkeren Reizung eines der genannten Nerven und dadurch zu einer veränderten Konfiguration der Potentiale führen.

Zusammenfassend kann die Hypothese, dass die Latenzen der Wellen P1, N1 und P2 bei Stimulation am Tragus mit den Latenzen von P1, N1 und P2 bei Stimulation mit Kugelelektroden an anderen vagal innervierten Punkten des Ohrs übereinstimmen, hier nicht belegt werden. Es bestehen keine Erkenntnisse

darüber, ob die beobachteten Unterschiede durch die verschiedenen Stimulationsorte, durch die Stimulationselektroden oder lediglich durch den Zufall und die geringe Stichprobengröße zustande kommen.
Vor der Anwendung anderer Stimulationsorte oder -elektroden bei VSEP-Ableitungen sollten in Zukunft Untersuchungen zur Optimierung der Stimulationsbedingungen an ausreichend großen Stichproben erfolgen, um die Übereinstimmung mit der konventionellen Methode zu verifizieren. Hierbei ist durch Vergleich der Konfigurationen stets auch die Frage des Ortes der Generierung der VSEP im Blick zu behalten.

4.4 Einflüsse auf Vitalparameter, Befindlichkeit und Wortflüssigkeit

4.4.1 Vitalparameter

In der vorliegenden Arbeit wurden die Vitalparameter Blutdruck und Herzfrequenz unmittelbar vor und nach der Ableitung von Vagus-sensibel evozierten Potentialen gemessen.
Es zeigte sich eine signifikante Reduktion der Herzfrequenz, jedoch keine Änderung des Blutdrucks.

Dies steht im Gegensatz zu den Arbeiten von Dietrich et al. (2008) und Leutzow et al. (2013), bei denen sich nach transkutaner Vagusnerv-Stimulation weder beim Blutdruck noch bei der Herzfrequenz eine signifikante Änderung ergab. Allerdings liegen in beiden Arbeiten andere Stimulationsbedingungen vor: Bei Dietrich et al. wurden vier Probanden mit modifizierten Rechteckimpulsen mit 250 µs Dauer und einer Frequenz von 25 Hz stimuliert, die Amplitude schwankte zwischen 4 und 8 mA. Zudem war die Stimulationselektrode anders als die hier verwendete aufgebaut. Während der Stimulation erfolgte zusätzlich eine Bildgebung mittels funktioneller Magnet-Resonanz-Tomographie (fMRT) (Dietrich et al., 2008). Abgesehen von der Stichprobengröße könnte auch der Stress, der durch die Enge und den Geräuschpegel innerhalb der MRT-Röhre möglicherweise hervorgerufen wurde erklären, warum hier keine signifikante Änderung der Herzfrequenz beobachtet wurde.
Leutzow et al. führten VSEP-Ableitungen an 14 Probanden durch. Die Stimulationsparameter waren identisch zu den hier angewandten (Rechteckimpulse von 0,1 ms Dauer, Frequenz 0,5 Hz, 8 mA), jedoch war die Stimulationselektrode anders aufgebaut. Die Untersuchungen fanden direkt vor einer Operation in Vollnarkose statt (Leutzow et al., 2013). Auch durch diesen Stress könnte bedingt sein, dass keine signifikante Änderung der Herzfrequenz gemessen wurde.

Stelzer (2017) wies in einer Studie, in der 42 Probanden Vagus-Nerv-Stimulation am Tragus erhielten, eine signifikante Reduktion der Herzfrequenz und des systolischen Blutdrucks nach. Stimuliert wurde hier mit Rechteckimpulsen von 250 µs Dauer, einer Frequenz von 25 Hz und einer Amplitude 5-8 mA. Die Stimulationselektrode war identisch zu der hier verwendeten. Stelzer führte allerdings zusätzlich zur Vagus-Nerv-Stimulation eine Kontrollstimulation mit elektrischer Reizung des Ohrläppchens sowie Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) durch (Stelzer, 2017).
In der vorliegenden Arbeit wurde die Reduktion der Herzfrequenz nach elektrischer Stimulation des R. auricularis n. vagi ebenfalls beobachtet. Eine signifikante Auswirkung auf den systolischen Blutdruckwert konnte hier allerdings nicht nachgewiesen werden. Da in der vorliegenden Arbeit die Mittelwerte des systolischen Blutdrucks beinahe gleich sind, kann auch nicht von einem nicht-signifikanten Effekt die Rede sein.

Die kardiovaskulären Effekte der invasiven Vagusnerv-Stimulation, welche derzeit hauptsächlich in der Therapie pharmakorefraktärer Epilepsien angewendet wird, wurden mehrfach untersucht. Verschiedene Studien am Menschen zeigen allenfalls einen geringen Effekt der tVNS auf Herzfrequenz und Blutdruck (Garamendi-Ruiz and Gomez-Esteban, 2017). Dennoch gibt es Überlegungen zur Nutzung der VNS in der Therapie arterieller Hypertonie, welche sich derzeit hauptsächlich auf Untersuchungen an der Ratte stützen (Ng et al., 2016). Stauss (2017) führte in diesem Zusammenhang Experimente zu geeigneten Stimulationsbedingungen durch, bei denen er interessanterweise bei linksseitiger invasiver VNS einen signifikant stärkeren Effekt auf Blutdruck und Herzfrequenz feststellte als bei rechtsseitiger VNS unter denselben Bedingungen. Außerdem wirkten sich die Dauer des elektrischen Impulses und die Stimulationsfrequenz signifikant auf die Änderung der Herzfrequenz aus, nicht aber auf die des Blutdrucks.
Diese Erkenntnisse bieten eine weitere Erklärung für die teilweise widersprüchlichen Ergebnisse aus den Studien von Dietrich, Leutzow, Stelzer und der vorliegenden Arbeit.

Insbesondere ist zu erwähnen, dass Stelzer ausschließlich linksseitige Vagusnerv-Stimulation durchführte, während in der vorliegenden Arbeit auf beiden Seiten stimuliert wurde. Dass linksseitige Stimulation nach den Ergebnissen von Stauss (2017) einen stärker blutdrucksenkenden Effekt als rechtsseitige Stimulation hat könnte erklären, weshalb in der Studie von Stelzer (2017) ein signifikanter Effekt auf den systolischen Blutdruck festgestellt wurde, in der vorliegenden Studie jedoch nicht.

4.4.2 Befindlichkeit

Um zu überprüfen, ob die Ableitung Vagus-sensibel evozierter Potentiale Einflüsse auf das Befinden hat, bearbeiteten die Probanden vor und nach den VSEP-Ableitungen die Befindlichkeitsskala BfS´. Nach den Ableitungen wurden signifikant niedrigere Werte als davor gemessen, was bedeutet, dass die VSEP-Ableitungen die Befindlichkeit der Probanden signifikant verbesserten. Somit muss die Hypothese, dass die Ableitung von VSEP keinerlei Einfluss auf das Befinden der Probanden hat, abgelehnt werden.

Stelzer (2017) untersuchte mittels BfS die Befindlichkeit von 21 Probanden vor und nach tVNS, sowie die Befindlichkeit von 21 Probanden vor und nach Kontrollstimulation am Ohrläppchen. Sie stellte ebenfalls eine Reduktion der BfS-Werte nach tVNS fest, die jedoch nicht signifikant war. Die BfS-Werte der Probanden mit Kontrollstimulation stiegen leicht an, unterschieden sich aber nicht signifikant von denen der Probanden mit tVNS.

Kraus et al. (2007) untersuchten mittels BfS 22 gesunde Probanden, von denen ebenfalls die Hälfte linksseitige tVNS und die andere Hälfte Kontrollstimulation am Ohrläppchen erhielt. Hier zeigte sich eine signifikante Reduktion der BfS-Werte bei den Probanden mit tVNS, während die Werte bei den Probanden mit Kontrollstimulation leicht anstiegen.

Es ist zu beachten, dass in beiden genannten Studien BfS genutzt wurde, in der vorliegenden Arbeit jedoch die Parallelform BfS´ zur Anwendung kam. Von Zerssen (1973) gibt für die beiden Parallelformen eine Übereinstimmung von 0,9 an, weshalb Unterschiede durch die Nutzung verschiedener Formen gering ausfallen sollten.
Somit stimmen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit weitgehend mit der aktuellen Studienlage überein. Dass in der Studie von Stelzer (2017) kein signifikanter Effekt auf die Befindlichkeit festgestellt wurde, kann möglicherweise durch eine zu geringe Fallzahl erklärt werden.

Der erfolgreiche Einsatz von invasiver VNS (Nahas et al., 2005, Sackeim et al., 2001b, Berry et al., 2013) sowie tVNS (Liu et al., 2016) bei Patienten mit therapieresistenter Depression unterstützt die These, dass VNS die Stimmung verbessert.
Als Mechanismus für die Stimmungsaufhellung wird eine durch Aktivierung des Locus coeruleus verursachte gesteigerte Ausschüttung von Noradrenalin in der Amygdala vermutet (Groves et al., 2005).
Die vorliegenden Ergebnisse zeigen wie bereits die Arbeit von Kraus et al. (2007), dass schon einmalige tVNS bei gesunden Probanden zu einem verbesserten Befinden führen kann.

4.4.3 Wortflüssigkeit

Um einen möglichen Einfluss der VSEP-Ableitungen auf die kognitiven Leistungen der Probanden zu evaluieren, wurde vor und nach den Ableitungen eine Testung der kategorial-semantischen Wortflüssigkeit durchgeführt.
Hier zeigten sich keine signifikanten Veränderungen. Die vorab formulierte Hypothese, dass nach der VSEP-Ableitung im Wortflüssigkeitstest bessere Werte erzielt würden als vor ihr, muss also verworfen werden.

Nach bester Kenntnis der Verfasserin wurden die Auswirkungen von tVNS auf das divergente Denken bisher nur von Colzato et al. (2018) untersucht. Dabei wurde die divergente Denkleistung mit dem Alternate Uses Task geprüft, bei welchem die Probanden möglichst viele Anwendungsmöglichkeiten für einen Ziegelstein nennen sollen. Der Test wurde an 80 gesunden Probanden durchgeführt, nachdem diese entweder tVNS oder Kontrollstimulation am Ohrläppchen erhalten hatten. In der tVNS-Gruppe zeigte sich eine signifikant höhere divergente Denkleistung als in der Kontrollgruppe.

Sackeim et al. (2001a) prüften die Wortflüssigkeit unter invasiver VNS an 27 an Depression erkrankten Patienten mit dem „Controlled Oral Word Association Test“. Hier zeigte sich nach zehnwöchiger Stimulation eine signifikante Steigerung der Wortflüssigkeit.

Die Resultate der beiden genannten Studien stimmen nicht mit den hier vorliegenden Ergebnissen überein. Dies lässt sich zumindest teilweise durch die stark abweichenden Studienbedingungen erklären. Die vorliegende Studie umfasst deutlich weniger Probanden als die von Colzato et al., außerdem gibt es keine Kontrollgruppe. Sackheim et al. wandten eine andere Methode zur Vagusnervstimulation an und stimulierten über einen wesentlich längeren Zeitraum.

Eine Tendenz zu einer verbesserten Wortflüssigkeit zeigt sich in der vorliegenden Arbeit nur bei der Auswertung der Prozenträngе in der ersten Minute. Alle anderen Auswertungen zeigen eine – nur gering ausfallende und nicht signifikante – Verminderung der Wortflüssigkeit.
Dass keine Verbesserung der Wortflüssigkeit beobachtet wurde, lässt sich möglicherweise auch durch Faktoren erklären, die nicht mit der Vagusnervstimulation, sondern mit der VSEP-Ableitung zusammenhängen. So könnten die Probanden durch die relativ lange Prozedur oder durch ein unangenehmes Gefühl aufgrund der am Kopf befestigten Elektroden am Ende der Untersuchung verstimmt oder ermüdet gewesen sein. Motivationsdefizite

können Minderleistungen in Wortflüssigkeitstest bedingen (Hart et al., 1988), was ein durch die Vagusnervstimulation möglicherweise verbessertes Testergebnis wieder ausgleichen würde.
Gegen diese These spricht allerdings, dass das Befinden der Probanden nach den VSEP-Ableitungen signifikant verbessert war (siehe 3.4.2).

5 Zusammenfassung und Ausblick

Das Hauptanliegen dieser Arbeit war es, die Reproduzierbarkeit der VSEP über einen Zeitraum von mehreren Monaten zu untersuchen. In Bezug auf diese Fragestellung zeigte sich auf den ersten Blick, d.h. unter Einschluss der meisten Messergebnisse, dass nur wenige Latenzen nach mehreren Monaten signifikant reproduziert werden konnten. Eine umfangreiche Reproduzierbarkeit zeigte sich unter diesen Bedingungen bei keiner Latenz. Dennoch wurde deutlich, dass die Ableitungen T3-O1 und T4-O2 unter allen Ableitungen die beste Reproduzierbarkeit aufweisen. Diese Ableitpositionen sollten zukünftige Arbeiten unbedingt einbeziehen.

Die vorliegende Arbeit zeigt jedoch auch, dass die meisten Latenzen sich gut reproduzieren lassen, wenn bestimmte Messergebnisse ausgeschlossen werden. Nun gilt es, diese nicht reproduzierbaren Messergebnisse zu identifizieren. Hierfür wird es nötig sein, die Zeiträume, innerhalb derer die Potentiale auftreten müssen, zu definieren, wie es gängige Praxis bei der Ableitung evozierter Potentiale ist. Auch sollte ein Bereich, innerhalb dessen die Amplitude sich befinden muss, bestimmt werden.

Zudem wurden Hinweise darauf gefunden, dass das Alter der Probanden die Reproduzierbarkeit der VSEP beeinflusst. Diese Möglichkeit sollten künftige Studien nicht außer Acht lassen. Wünschenswert sind Reliabilitätsstudien mit Probanden im für die klinische Anwendung interessanten Alter. Diese werden aktuell im Rahmen der Vogelstudie (Polak et al., 2017) vorgenommen.

Eine weitere Fragestellung war, ob die Verwendung extracephaler Referenzelektrodenpositionen eine Alternative zu den bisher verwendeten bipolaren Ableitungen darstellt.

Fast alle untersuchten extracephalen Referenzelektrodenpositionen erwiesen sich als nicht praktikabel, da sie erstens zu einer stark erhöhten

Artefakteinstreuung führten und zweitens Latenzen erbrachten, die deutlich von den Ergebnissen der Messungen mit cephalen Referenzelektroden abweichen. Einzig für die Referenzelektrodenposition Mastoid muss diese Aussage eingeschränkt werden, da sich hier in einer Ableitung eine gute Übereinstimmung mit der Standardmethode zeigte.
Als eine mögliche Ursache der Abweichungen kann gelten, dass für die neuen Ableitbedingungen die Stimulationsparameter nicht neu definiert wurden.
Die Problematik zeigt allerdings auch auf, wie wichtig weitere Untersuchungen zum Thema der Generierung der VSEP sind.

Es wurden außerdem VSEP-Ableitungen mit Stimulation an anderen vagal innervierten Punkten des Ohrs mithilfe von Kugelelektroden durchgeführt und die Ergebnisse mit den Ergebnissen der konventionellen Messungen verglichen. Auch hier zeigt sich keine deutliche Übereinstimmung der Latenzen. Allerdings ist auch die Reproduzierbarkeit der konventionellen Messungen in manchen Ableitungen nicht gut, was die geringe Übereinstimmung zwischen den Methoden teilweise erklären kann. Außerdem macht die geringe Stichprobengröße die ICC-Berechnung anfällig für Ausreißer.
Aufgrund der kleinen Stichprobe und den damit einhergehenden weiten Konfidenzintervallen kann in der vorliegenden Studie nicht abschließend beurteilt werden, ob die Stimulation mit Kugelelektroden an anderen vagal innervierten Orten dieselben Potentiale auslöst wie die Stimulation am Tragus.
Vor einer etwaigen Anwendung anderer Stimulationsorte oder -elektroden bei der Ableitung von VSEP sollten unbedingt Reliabilitätsstudien an ausreichend großen Stichproben und mit Optimierung der Stimulationsparameter durchgeführt werden, um die Übereinstimmung mit der bisher verwendeten Methode zu belegen.

6 Anhang

6.1 Literaturverzeichnis

ALBERS, S. 2007. *Methodik der empirischen Forschung,* Wiesbaden, Gabler.

ALLAN, L. M., BALLARD, C. G., ALLEN, J., MURRAY, A., DAVIDSON, A. W., MCKEITH, I. G. & KENNY, R. A. 2007. Autonomic dysfunction in dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry,* 78**,** 671-7.

ASCHENBRENNER S, T. O., LANGE K 2000. RWT Regensburger Wortflüssigkeits-Test. Handanweisung *Hogrefe Verlag Göttingen*.

BAILEY P, B. F. 1938. A sensory cortical representation of the vagus nerve. *J Neurophysiology,* 1**,** 405-412.

BARKER, G. R., BENNETT, A. J. & WASTELL, D. G. 1987. Normative studies of the TSEP. The basis of an objective sensory testing procedure in oral and maxillofacial surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg,* 16**,** 586-92.

BAUER, J. 1994. *Die Alzheimer-Krankheit,* Stuttgart [u.a.], Schattauer.

BERLIT, P. 2011. *Klinische Neurologie,* Berlin [u.a.], Springer.

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.

BINNIE, C. D. & OSSELTON, J. W. 1995. *Clinical neurophysiology,* Oxford [u.a.], Butterworth-Heinemann.

BODENLOS, J. S., SCHNEIDER, K. L., OLESKI, J., GORDON, K., ROTHSCHILD, A. J. & PAGOTO, S. L. 2014. Vagus nerve stimulation and food intake: effect of body mass index. *J Diabetes Sci Technol,* 8**,** 590-5.

BOON, P., DE COCK, E., MERTENS, A. & TRINKA, E. 2018. Neurostimulation for drug-resistant epilepsy: a systematic review of clinical evidence for efficacy, safety, contraindications and predictors for response. *Curr Opin Neurol,* 31**,** 198-210.

BRAAK, H. & BRAAK, E. 1991. Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol,* 82**,** 239-59.

BRAAK, H., DEL TREDICI, K., RUB, U., DE VOS, R. A., JANSEN STEUR, E. N. & BRAAK, E. 2003. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging,* 24**,** 197-211.

BROOKMEYER, R., GRAY, S. & KAWAS, C. 1998. Projections of Alzheimer's disease in the United States and the public health impact of delaying disease onset. *Am J Public Health,* 88**,** 1337-42.

BURNS, A., PHILPOT, M. P., COSTA, D. C., ELL, P. J. & LEVY, R. 1989. The investigation of Alzheimer's disease with single photon emission tomography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry,* 52**,** 248-53.

CHAE, J. H., NAHAS, Z., LOMAREV, M., DENSLOW, S., LORBERBAUM, J. P., BOHNING, D. E. & GEORGE, M. S. 2003. A review of functional neuroimaging studies of vagus nerve stimulation (VNS). *J Psychiatr Res,* 37**,** 443-55.

CHARTER, R. A. & FELDT, L. S. 2001. Meaning of reliability in terms of correct and incorrect clinical decisions: the art of decision making is still alive. *J Clin Exp Neuropsychol,* 23**,** 530-7.

CHILDS, J. E., ALVAREZ-DIEPPA, A. C., MCINTYRE, C. K. & KROENER, S. 2015. Vagus Nerve Stimulation as a Tool to Induce Plasticity in Pathways Relevant for Extinction Learning. *J Vis Exp*.

COLZATO, L. S., RITTER, S. M. & STEENBERGEN, L. 2018. Transcutaneous vagus nerve stimulation (tVNS) enhances divergent thinking. *Neuropsychologia*.

CRACCO, R. Q. 1986. *Evoked potentials,* New York, Liss.

CRACCO, R. Q. & CRACCO, J. B. 1976. Somatosensory evoked potential in man: far field potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol,* 41**,** 460-6.

CRUM, R. M., ANTHONY, J. C., BASSETT, S. S. & FOLSTEIN, M. F. 1993. Population-based norms for the Mini-Mental State Examination by age and educational level. *Jama,* 269**,** 2386-91.

CUMMINGS, J. L., DOODY, R. & CLARK, C. 2007. Disease-modifying therapies for Alzheimer disease: challenges to early intervention. *Neurology,* 69**,** 1622-34.

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.

DILLING, H., MOMBOUR, W. & SCHMIDT, M. H. W. 2015. *Internationale Klassifikation psychischer Störungen,* Bern, Hogrefe Verlag.

DOROS G, L. R. 2010. Design Based on Intra-Class Correlation Coefficients *American Journal of Biostatistics,* 1**,** 1-8.

DUYCKAERTS, C., DELATOUR, B. & POTIER, M. C. 2009. Classification and basic pathology of Alzheimer disease. *Acta Neuropathol,* 118**,** 5-36.

EBERSOLE, J. S. 2003. *Current practice of clinical electroencephalography,* Philadelphia [u.a.], Lippincott Williams & Wilkins.

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.

ELMSTAHL, S., PETERSSON, M., LILJA, B., SAMUELSSON, S. M., ROSEN, I. & BJUNO, L. 1992. Autonomic cardiovascular responses to tilting in patients with Alzheimer's disease and in healthy elderly women. *Age Ageing,* 21**,** 301-7.

FALKAI, P. A. P. A. 2015. *Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen,* Göttingen [u.a.], Hogrefe.

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., SCHEUERPFLUG, P., REINERS, K. & RIEDERER, P. 2003. Far field potentials from the brain stem after transcutaneous vagus nerve stimulation. *J Neural Transm,* 110**,** 1437-43.

FALLGATTER, A. J., POLAK, T., METZGER, F., RICHTER, BAEHNE, PLICHTA, SCHEUERPFLUG & EHLIS 2006. Evozierte Potenziale der Vagus-Kerngebiete im Hirnstamm - Eine neue diagnostische Methode in der Neuropsychiatrie? *Nervenheilkunde,* 25**,** 669 - 673.

FERRI, C. P., PRINCE, M., BRAYNE, C., BRODATY, H., FRATIGLIONI, L., GANGULI, M., HALL, K., HASEGAWA, K., HENDRIE, H., HUANG, Y., JORM, A., MATHERS, C., MENEZES, P. R., RIMMER, E. & SCAZUFCA, M. 2005. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet,* 366**,** 2112-7.

FILLENBAUM, G. G., VAN BELLE, G., MORRIS, J. C., MOHS, R. C., MIRRA, S. S., DAVIS, P. C., TARIOT, P. N., SILVERMAN, J. M., CLARK, C. M., WELSH-BOHMER, K. A. & HEYMAN, A. 2008. Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD): the first twenty years. *Alzheimers Dement,* 4**,** 96-109.

FOLSTEIN, M. F., FOLSTEIN, S. E. & MCHUGH, P. R. 1975. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res,* 12**,** 189-98.

FÖRSTL, H. & ALBUS, M. 2000. *Klinische Neuro-Psychiatrie,* Stuttgart [u.a.], Thieme.

GARAMENDI-RUIZ, I. & GOMEZ-ESTEBAN, J. C. 2017. Cardiovascular autonomic effects of vagus nerve stimulation. *Clin Auton Res*.

GEORGE, M. S., RUSH, A. J., SACKEIM, H. A. & MARANGELL, L. B. 2003. Vagus nerve stimulation (VNS): utility in neuropsychiatric disorders. *Int J Neuropsychopharmacol,* 6**,** 73-83.

GERTZ, H. J., XUEREB, J. H., HUPPERT, F. A., BRAYNE, C., KRUGER, H., MCGEE, M. A., PAYKEL, E. S., HARRINGTON, C. R., MUKAETOVA-LADINSKA, E. B., O'CONNOR, D. W. & WISCHIK, C. M. 1996. The relationship between clinical dementia and neuropathological staging (Braak) in a very elderly community sample. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci,* 246**,** 132-6.

GOFF, G. D., MATSUMIYA, Y., ALLISON, T. & GOFF, W. R. 1977. The scalp topography of human somatosensory and auditory evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol,* 42**,** 57-76.

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.

HAGEN, K., EHLIS, A. C., SCHNEIDER, S., HAEUSSINGER, F. B., FALLGATTER, A. J. & METZGER, F. G. 2014. Influence of different stimulation parameters on the somatosensory evoked potentials of the nervus vagus--how varied stimulation parameters affect VSEP. *J Clin Neurophysiol,* 31**,** 143-8.

HART, R. P., KWENTUS, J. A., TAYLOR, J. R. & HAMER, R. M. 1988. Productive naming and memory in depression and Alzheimer's type dementia. *Arch Clin Neuropsychol,* 3**,** 313-22.

HEBERT, L. E., WEUVE, J., SCHERR, P. A. & EVANS, D. A. 2013. Alzheimer disease in the United States (2010-2050) estimated using the 2010 census. *Neurology,* 80**,** 1778-83.

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.

JOST, B. C. & GROSSBERG, G. T. 1996. The evolution of psychiatric symptoms in Alzheimer's disease: a natural history study. *J Am Geriatr Soc,* 44**,** 1078-81.

KIDRON, D., BLACK, S. E., STANCHEV, P., BUCK, B., SZALAI, J. P., PARKER, J., SZEKELY, C. & BRONSKILL, M. J. 1997. Quantitative MR volumetry in Alzheimer's disease. Topographic markers and the effects of sex and education. *Neurology,* 49**,** 1504-12.

KIM, H. Y. 2013. Statistical notes for clinical researchers: Evaluation of measurement error 1: using intraclass correlation coefficients. *Restor Dent Endod,* 38**,** 98-102.

KIRCHNER, A., STEFAN, H., BASTIAN, K. & BIRKLEIN, F. 2006. Vagus nerve stimulation suppresses pain but has limited effects on neurogenic inflammation in humans. *Eur J Pain,* 10**,** 449-55.

KNAPP, M., WILKINSON, D. & WIGGLESWORTH, R. 1998. The economic consequences of Alzheimer's disease in the context of new drug developments. *Int J Geriatr Psychiatry,* 13**,** 531-43.

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.

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.

KROMER, G. V. 2015. Vagus somatosensorisch evozierte Potenziale – Die grundlegende Betrachtung einer potenziellen Methode zur Früherkennung neurodegenerativer Erkrankungen.

LEUTZOW, B., LANGE, J., GIBB, A., SCHROEDER, H., NOWAK, A., WENDT, M. & USICHENKO, T. I. 2013. Vagal sensory evoked potentials disappear under the neuromuscular block - an experimental study. *Brain Stimul,* 6**,** 812-6.

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.

LOBO, A., LAUNER, L. J., FRATIGLIONI, L., ANDERSEN, K., DI CARLO, A., BRETELER, M. M., COPELAND, J. R., DARTIGUES, J. F., JAGGER, C., MARTINEZ-LAGE, J., SOININEN, H. & HOFMAN, A. 2000. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology,* 54**,** S4-9.

LOWITZSCH, K. 2000. *Das EP-Buch,* Stuttgart [u.a.], Thieme.

MASUHR, K. F., MASUHR, F. & NEUMANN, M. 2013. *Neurologie,* Stuttgart, Thieme.

MAURER, K., LANG, N. & ECKERT, J. 2005. *Praxis der evozierten Potentiale,* Darmstadt, Steinkopff.

MCKHANN, G., DRACHMAN, D., FOLSTEIN, M., KATZMAN, R., PRICE, D. & STADLAN, E. M. 1984. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology,* 34**,** 939-44.

METZGER, F. G., POLAK, T., AGHAZADEH, Y., EHLIS, A. C., HAGEN, K. & FALLGATTER, A. J. 2012. Vagus somatosensory evoked potentials--a possibility for diagnostic improvement in patients with mild cognitive impairment? *Dement Geriatr Cogn Disord,* 33**,** 289-96.

MILNIK, V. 2012. *Elektrophysiologie in der Praxis,* München, Elsevier, Urban & Fischer.

MODREGO, P. J. & GAZULLA, J. 2013. The predictive value of the memory impairment screen in patients with subjective memory complaints: a prospective study. *Prim Care Companion CNS Disord,* 15.

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.

NG, F. L., SAXENA, M., MAHFOUD, F., PATHAK, A. & LOBO, M. D. 2016. Device-based Therapy for Hypertension. *Curr Hypertens Rep,* 18**,** 61.

OTT, A., BRETELER, M. M., VAN HARSKAMP, F., CLAUS, J. J., VAN DER CAMMEN, T. J., GROBBEE, D. E. & HOFMAN, A. 1995. Prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia: association with education. The Rotterdam study. *Bmj,* 310**,** 970-3.

PARVIZI, J., VAN HOESEN, G. W. & DAMASIO, A. 2001. The selective vulnerability of brainstem nuclei to Alzheimer's disease. *Ann Neurol,* 49**,** 53-66.

PEDERSEN, J. T. & SIGURDSSON, E. M. 2015. Tau immunotherapy for Alzheimer's disease. *Trends Mol Med,* 21**,** 394-402.

PENNINKILAMPI, R., BROTHERS, H. M. & ESLICK, G. D. 2017. Safety and Efficacy of Anti-Amyloid-beta Immunotherapy in Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Neuroimmune Pharmacol,* 12**,** 194-203.

PENRY, J. K. & DEAN, J. C. 1990. Prevention of intractable partial seizures by intermittent vagal stimulation in humans: preliminary results. *Epilepsia,* 31 Suppl 2**,** S40-3.
PETERSEN, R. C. 2004. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med,* 256**,** 183-94.
PEUKER, E. T. & FILLER, T. J. 2002. The nerve supply of the human auricle. *Clin Anat,* 15**,** 35-7.
POLAK, T., DRESLER, T., ZELLER, J. B., WARRINGS, B., SCHEUERPFLUG, P., FALLGATTER, A. J., DECKERT, J. & METZGER, F. G. 2014a. Vagus somatosensory evoked potentials are delayed in Alzheimer's disease, but not in major depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci,* 264**,** 263-7.
POLAK, T., EHLIS, A. C., LANGER, J. B., PLICHTA, M. M., METZGER, F., RINGEL, T. M. & FALLGATTER, A. J. 2007. Non-invasive measurement of vagus activity in the brainstem - a methodological progress towards earlier diagnosis of dementias? *J Neural Transm,* 114**,** 613-9.
POLAK, T., HERRMANN, M. J., MULLER, L. D., ZELLER, J. B. M., KATZORKE, A., FISCHER, M., SPIELMANN, F., WEINMANN, E., HOMMERS, L., LAUER, M., FALLGATTER, A. J. & DECKERT, J. 2017. Near-infrared spectroscopy (NIRS) and vagus somatosensory evoked potentials (VSEP) in the early diagnosis of Alzheimer's disease: rationale, design, methods, and first baseline data of the Vogel study. *J Neural Transm (Vienna),* 124**,** 1473-1488.
POLAK, T., MARKULIN, F., EHLIS, A. C., LANGER, J. B., RINGEL, T. M. & FALLGATTER, A. J. 2009a. Far field potentials from brain stem after transcutaneous vagus nerve stimulation: optimization of stimulation and recording parameters. *J Neural Transm,* 116**,** 1237-42.
POLAK, T., MARKULIN, F., EHLIS, A. C., METZGER, F., LANGER, J. B., RINGEL, T. M. & FALLGATTER, A. J. 2009b. Auricular vagus somatosensory evoked potentials in vascular dementia. *J Neural Transm,* 116**,** 473-7.
POLAK, T., METZGER, F. G., DECKERT, J. & FALLGATTER, A. J. 2014b. Central neural versus peripheral muscular origin of vagus somatosensory - evoked potentials. *Brain Stimul,* 7**,** 624-5.
POLAK, T., WEISE, D., METZGER, F., EHLIS, A. C., LANGER, J. B., SCHRAMM, A., FALLGATTER, A. J. & CLASSEN, J. 2011. Vagus nerve somatosensory evoked potentials in Parkinson's disease. *J Neurol,* 258**,** 2276-7.
POLAK, T., ZELLER, D., FALLGATTER, A. J. & METZGER, F. G. 2013. Vagus somatosensory-evoked potentials are prolonged in patients with multiple sclerosis with brainstem involvement. *Neuroreport,* 24**,** 251-3.
RAJAMOHAMEDSAIT, H., RASOOL, S., RAJAMOHAMEDSAIT, W., LIN, Y. & SIGURDSSON, E. M. 2017. Prophylactic Active Tau Immunization Leads to Sustained Reduction in Both Tau and Amyloid-beta Pathologies in 3xTg Mice. *Sci Rep,* 7**,** 17034.
REITZ, C. & MAYEUX, R. 2014. Alzheimer disease: epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. *Biochem Pharmacol,* 88**,** 640-51.
RICARDO, J. A. & KOH, E. T. 1978. Anatomical evidence of direct projections from the nucleus of the solitary tract to the hypothalamus, amygdala, and other forebrain structures in the rat. *Brain Res,* 153**,** 1-26.
RODEL, R. 1997. Central nervous system evoked potentials in peripheral antidromic stimulation of the n. facialis. *Laryngorhinootologie,* 76**,** 660-2.
ROTHWELL, P. M. 2000. Analysis of agreement between measurements of continuous variables: general principles and lessons from studies of imaging of carotid stenosis. *J Neurol,* 247**,** 825-34.
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.
SCHÜNKE, M., SCHULTE, E. & SCHUMACHER, U. 2015. *Prometheus - Lernatlas der Anatomie,* Stuttgart [u.a.], Thieme.
SHANKAR, G. M., LI, S., MEHTA, T. H., GARCIA-MUNOZ, A., SHEPARDSON, N. E., SMITH, I., BRETT, F. M., FARRELL, M. A., ROWAN, M. J., LEMERE, C. A., REGAN, C. M., WALSH, D. M., SABATINI, B. L. & SELKOE, D. J. 2008. Amyloid-beta protein dimers isolated directly from Alzheimer's brains impair synaptic plasticity and memory. *Nat Med,* 14**,** 837-42.
SHROUT, P. E. 1998. Measurement reliability and agreement in psychiatry. *Statistical Methods in Medical Research,* 7**,** 301-317.
SHROUT, P. E. & FLEISS, J. L. 1979. Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability. *Psychol Bull,* 86**,** 420-8.
SIMIC, G., STANIC, G., MLADINOV, M., JOVANOV-MILOSEVIC, N., KOSTOVIC, I. & HOF, P. R. 2009. Does Alzheimer's disease begin in the brainstem? *Neuropathol Appl Neurobiol,* 35**,** 532-54.
STATISTISCHES BUNDESAMT, W. 2012. Alter im Wandel. Ältere Menschen in Deutschland und der EU.
STAUSS, H. M. 2017. Differential hemodynamic and respiratory responses to right and left cervical vagal nerve stimulation in rats. *Physiol Rep,* 5.
STEFAN, H., KREISELMEYER, G., KERLING, F., KURZBUCH, K., RAUCH, C., HEERS, M., KASPER, B. S., HAMMEN, T., RZONSA, M., PAULI, E., ELLRICH, J., GRAF, W. & HOPFENGARTNER, R. 2012. Transcutaneous vagus nerve stimulation (t-VNS) in pharmacoresistant epilepsies: a proof of concept trial. *Epilepsia,* 53**,** e115-8.
STELZER, C. 2017. *Effekte der nicht-invasiven aurikulären Vagusnervstimulation auf Hirnaktivierungsmuster, kognitive Parameter und Befindlichkeit*
STÖHR, M. 2005. *Evozierte Potenziale,* Heidelberg, Springer.
SZELIES, B., GROND, M., HERHOLZ, K., KESSLER, J., WULLEN, T. & HEISS, W. D. 1992. Quantitative EEG mapping and PET in Alzheimer's disease. *J Neurol Sci,* 110**,** 46-56.
TAKAHASHI, R. H., NAGAO, T. & GOURAS, G. K. 2017. Plaque formation and the intraneuronal accumulation of beta-amyloid in Alzheimer's disease. *Pathol Int,* 67**,** 185-193.
TREPEL, M. 2012. *Neuroanatomie,* München, Elsevier, Urban & Fischer.
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.
VAZ, S., FALKMER, T., PASSMORE, A. E., PARSONS, R. & ANDREOU, P. 2013. The Case for Using the Repeatability Coefficient When Calculating Test–Retest Reliability. *PLOS ONE,* 8**,** e73990.
VENTUREYRA, E. C. 2000. Transcutaneous vagus nerve stimulation for partial onset seizure therapy. A new concept. *Childs Nerv Syst,* 16**,** 101-2.
VITIELLO, B., VEITH, R. C., MOLCHAN, S. E., MARTINEZ, R. A., LAWLOR, B. A., RADCLIFFE, J., HILL, J. L. & SUNDERLAND, T. 1993. Autonomic dysfunction in patients with dementia of the Alzheimer type. *Biol Psychiatry,* 34**,** 428-33.
VOGEL, P. 2011. *Kursbuch klinische Neurophysiologie,* Stuttgart, Thieme.
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.
WEIR, J. P. 2005. Quantifying test-retest reliability using the intraclass correlation coefficient and the SEM. *J Strength Cond Res,* 19**,** 231-40.
WEISE, D., ADAMIDIS, M., PIZZOLATO, F., RUMPF, J. J., FRICKE, C. & CLASSEN, J. 2015. Assessment of brainstem function with auricular branch of vagus nerve stimulation in Parkinson's disease. *PLoS One,* 10**,** e0120786.
WIRTHS, O., MULTHAUP, G. & BAYER, T. A. 2004. A modified beta-amyloid hypothesis: intraneuronal accumulation of the beta-amyloid peptide--the first step of a fatal cascade. *J Neurochem,* 91**,** 513-20.
WIRTZ, M. A. & CASPAR, F. 2002. *Beurteilerübereinstimmung und Beurteilerreliabilität,* Göttingen [u.a.], Hogrefe, Verl. für Psychologie.
WORLD MEDICAL ASSOCIATION, H. 2013. World medical association declaration of helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA,* 310**,** 2191-2194.
WU, C. & SHARAN, A. D. 2013. Neurostimulation for the treatment of epilepsy: a review of current surgical interventions. *Neuromodulation,* 16**,** 10-24; discussion 24.
YAKUNINA, N., KIM, S. S. & NAM, E. C. 2017. Optimization of Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation Using Functional MRI. *Neuromodulation,* 20**,** 290-300.
ZERSSEN, D. 1973. Self-rating scales for evaluation of a patient's subjective state in cross-sectional and longitudinal studies of psychopathology. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten,* 217**,** 299-314.
ZERSSEN, D. 1986. Clinical Self-Rating Scales (CSRS) of the Munich Psychiatric Information System (PSYCHIS München). *In:* SARTORIUS, N. & BAN, T. A. (eds.) *Assessment of Depression.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
ZERSSEN, D. V. 1976. *Die Befindlichkeits-Skala,* Weinheim, Beltz-Test.
ZIDAN, M., THOMAS, R. L. & SLOVIS, T. L. 2015. What you need to know about statistics, part II: reliability of diagnostic and screening tests. *Pediatr Radiol,* 45**,** 317-28.

6.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Latenzen unter 3.1.1, deren Werte nicht normalverteilt sind..... 39
Tabelle 2: ICC und 95%-Konfidenzintervalle von VSEP-Ableitungen bei Wiederholungsmessungen am selben Tag. 40
Tabelle 3: ICC und 95%-Konfidenzintervalle von VSEP-Ableitungen bei Wiederholungsmessungen nach 6 bis 11 Monaten. 42
Tabelle 4: ICC und 95%-Konfidenzintervalle von VSEP-Ableitungen bei Wiederholungsmessungen nach 6 bis 11 Monaten unter Ausschluss der Ergebnispaare mit den größten Abweichungen..... 45
Tabelle 5: ICC und 95%-Konfidenzintervall von VSEP-Ableitungen bei Wiederholungsmessungen nach 6 bis 11 Monaten unter Ausschluss von sechs Probanden. 48

Tabelle 6: Anzahl der ausgeschlossenen Ergebnispaare in Abhängigkeit des Alters bei rechtsseitiger Stimulation 49
Tabelle 7: Anzahl der ausgeschlossenen Ergebnispaare in Abhängigkeit des Alters bei linksseitiger Stimulation 49
Tabelle 8: ICC und 95%-Konfidenzintervalle von VSEP-Ableitungen bei Wiederholungsmessungen nach 6 bis 11 Monaten unter Ausschluss aller Probanden über 50 Jahre. 51
Tabelle 9: Übereinstimmung der Messungen mit den Referenzelektrodenpositionen C3-F3 und C4-F4 mit Messungen mit den Referenzelektrodenpositionen Hr-F3 und Hr-F4 55
Tabelle 10: Übereinstimmung der Messungen mit den Referenzelektrodenpositionen C3-F3 und C4-F4 mit Messungen mit den Referenzelektrodenpositionen HWK-F3 und HWK-F4. 56
Tabelle 11: Übereinstimmung der Messungen mit den Referenzelektrodenpositionen C3-F3 und C4-F4 mit Messungen mit den Referenzelektrodenpositionen Ma-F3 und Ma-F4. 57
Tabelle 12: Übereinstimmung der Messungen mit den Referenzelektrodenpositionen C3-F3 und C4-F4 mit Messungen mit den Referenzelektrodenpositionen Sp-F3 und Sp-F4. 58
Tabelle 13: Mittlere Anzahl der automatisch erkannten Artefakte bei VSEP-Ableitungen mit cephalen bzw. extracephalen Referenzelektroden - Ergebnisse der t-Tests für verbundene Stichproben 60
Tabelle 14: Mittlere Anzahl der automatisch erkannten Artefakte bei VSEP-Ableitungen mit cephalen bzw. extracephalen Referenzelektroden - Ergebnisse der Wilcoxon-Tests 60
Tabelle 15: Übereinstimmung der Ergebnisse von Messungen mit Stimulation an der Cymba conchae mit denen von Messungen mit Stimulation am Tragus. 63
Tabelle 16: Übereinstimmung der Ergebnisse von Messungen mit Stimulation im äußeren Gehörgang mit denen von Messungen mit Stimulation am Tragus. 64

Tabelle 17: Wortflüssigkeitstests vor und nach den VSEP-Ableitungen - Ergebnisse der t-Tests für verbundene Stichproben 68

6.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersverteilung der Stichprobe..... 22
Abbildung 2: Ablauf Zeitpunkt eins 25
Abbildung 3: Ablauf Zeitpunkt zwei 27
Abbildung 4: Schematische Darstellung der Stimulationselektrodenpositionen (Quelle: frei verfügbare Abbildung von pixabay.com, abgeändert)..... 29
Abbildung 5: Kugelelektroden in der Cymba conchae (Quelle: eigene Aufnahme)..... 30
Abbildung 6: Verwendete Elektrodenpositionen im 10-20-System (Quelle: eigene Abbildung) 31
Abbildung 7: Repräsentatives Ergebnis einer VSEP-Ableitung bei rechtsseitiger Stimulation..... 33
Abbildung 8: Beispielhafte Darstellung der Messergebnisse der Latenz N1.T4-O2 (Stimulation rechts) zu Zeitpunkt eins und zu Zeitpunkt zwei. 43
Abbildung 9: Anzahl der ausgeschlossenen Ergebnispaare je Proband bei rechtsseitiger Stimulation 46
Abbildung 10: Anzahl der ausgeschlossenen Ergebnispaare je Proband bei linksseitiger Stimulation..... 46
Abbildung 11: Mittlere Anzahl der automatisch erkannten Artefakte bei VSEP-Ableitungen mit cephalen und extracephalen Referenzelektroden..... 61
Abbildung 12: Blutdruck und Herzfrequenz vor (prä) und nach (post) den VSEP-Ableitungen..... 66
Abbildung 13: Ergebnisse der Befindlichkeitsskala vor und nach den VSEP-Ableitungen 67
Abbildung 14: Ergebnisse des Wortflüssigkeitstests vor und nach den VSEP-Ableitungen 69

6.4 Normalverteilungstests

Reliabilität am selben Tag (zu 3.1.1)

Messung 1

	Shapiro-Wilk – Stimulation rechts			Shapiro-Wilk – Stimulation links		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
wc1.P1C3F3	,869	26	,003	,884	26	,007
wc1.N1C3F3	,962	26	,424	,948	26	,205
wc1.P2C3F3	,921	26	,046	,991	26	,997
wc1.P1C4F4	,898	26	,014	,905	26	,020
wc1.N1C4F4	,939	26	,124	,912	26	,030
wc1.P2C4F4	,965	26	,503	,884	26	,007
wc1.P1FzF3	,896	26	,013	,966	26	,531
wc1.N1FzF3	,903	26	,019	,983	26	,931
wc1.P2FzF3	,975	26	,766	,921	26	,046
wc1.P1FzF4	,942	26	,147	,933	26	,092
wc1.N1FzF4	,964	26	,476	,923	26	,052
wc1.P2FzF4	,969	26	,591	,915	26	,034
wc1.P1T3O1/T4O2	,974	26	,728	,913	26	,030
wc1.N1T3O1/T4O2	,905	26	,020	,919	26	,042
wc1.P2T3O1/T4O2	,896	26	,013	,963	26	,448

Messung 2

	Shapiro-Wilk – Stimulation rechts			Shapiro-Wilk – Stimulation links		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
wc2.P1C3F3	,960	26	,392	,888	26	,008
wc2.N1C3F3	,918	26	,040	,935	26	,101
wc2.P2C3F3	,962	26	,424	,978	26	,835
wc2.P1C4F4	,912	26	,029	,849	26	,001
wc2.N1C4F4	,894	26	,012	,901	26	,017
wc2.P2C4F4	,976	26	,774	,957	26	,337
wc2.P1FzF3	,904	26	,020	,870	26	,004
wc2.N1Fzf3	,940	26	,136	,945	26	,178
wc2.P2FzF3	,960	26	,383	,949	26	,217
wc2.P1FzF4	,966	26	,528	,924	26	,055
wc2.N1FzF4	,912	26	,029	,884	26	,007
wc2.P2FzF4	,930	26	,077	,958	26	,359
wc2.P1T3O1/T4O2	,924	26	,055	,890	26	,009
wc2.N1T3O1/T4O2	,851	26	,001	,927	26	,066
wc2.P2T3O1/T4O2	,953	26	,268	,960	26	,395

Reproduzierbarkeit nach sechs bis elf Monaten (zu 3.1.2)

Zeitpunkt eins	Shapiro-Wilk – Stimulation rechts			Shapiro-Wilk – Stimulation links		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
MW.c12.P1C3F3	,931	23	,114	,986	23	,977
MW.c12.N1C3F3	,986	23	,980	,985	24	,969
MW.c12.P2C3F3	,971	23	,702	,972	24	,728
MW.c12.P1C4F4	,935	24	,125	,932	24	,110
MW.c12.N1C4F4	,940	24	,164	,966	24	,580
MW.c12.P2C4F4	,969	24	,649	,961	24	,449
MW.c12.P1FzF3	,914	24	,043	,926	24	,079
MW.c12.N1FzF3	,895	24	,017	,971	24	,681
MW.c12.P2FzF3	,921	24	,062	,982	24	,925
MW.c12.P1FzF4	,964	24	,519	,859	24	,003
MW.c12.N1FzF4	,958	24	,401	,908	24	,032
MW.c12.P2FzF4	,973	24	,733	,970	24	,672
MW.c12.P1T3-O1/T4O2	,926	24	,080	,915	24	,045
MW.c12.N1T3-O1/T4O2	,953	24	,318	,895	24	,017
MW.c12.P2T3-O1/T4O2	,956	24	,364	,976	24	,821

Zeitpunkt zwei	Shapiro-Wilk – Stimulation rechts			Shapiro-Wilk – Stimulation links		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
MW.wc12.P1C3F3	,863	24	,004	,885	24	,011
MW.wc12.N1C3F3	,924	24	,073	,959	24	,417
MW.wc12.P2C3F3	,914	24	,042	,984	24	,951
MW.wc12.P1C4F4	,896	24	,017	,883	24	,010
MW.wc12.N1C4F4	,872	24	,006	,900	24	,022
MW.wc12.P2C4F4	,973	24	,738	,931	24	,101
MW.wc12.P1FzF3	,899	24	,020	,917	24	,050
MW.wc12.N1FzF3	,929	24	,092	,960	24	,444
MW.wc12.P2FzF3	,952	24	,302	,950	24	,271
MW.wc12.P1FzF4	,965	24	,541	,954	24	,337
MW.wc12.N1FzF4	,908	24	,033	,954	24	,335
MW.wc12.P2FzF4	,966	24	,562	,937	24	,137
MW.wc12.P1T3-O1/T4O2	,976	24	,814	,917	24	,051
MW.wc12.N1T3-O1/T4O2	,938	24	,146	,968	24	,620
MW.wc12.P2T3-O1/T4O2	,920	24	,057	,967	24	,595

Ausschluss der Messungen mit den größten Abweichungen (zu 3.1.3)

Zeitpunkt 1

	Shapiro-Wilk – Stimulation rechts			Shapiro-Wilk – Stimulation links		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
MW.c12.P1C3F3	,942	17	,339	,984	20	,975
MW.c12.N1C3F3	,959	17	,616	,992	18	1,000
MW.c12.P2C3F3	,935	18	,238	,962	18	,635
MW.c12.P1C4F4	,977	19	,902	,915	18	,106
MW.c12.N1C4F4	,914	17	,117	,980	18	,950
MW.c12.P2C4F4	,969	18	,779	,949	18	,402
MW.c12.P1FzF3	,907	19	,067	,977	18	,920
MW.c12.N1FzF3	,918	18	,117	,946	18	,359
MW.c12.P2FzF3	,945	18	,351	,954	18	,489
MW.c12.P1FzF4	,935	19	,215	,906	18	,074
MW.c12.N1FzF4	,924	19	,136	,923	18	,145
MW.c12.P2FzF4	,954	18	,485	,970	18	,797
MW.c12.P1T3O1/T4O2	,918	19	,104	,972	18	,842
MW.c12.N1T3O1/T4O2	,905	19	,059	,928	18	,176
MW.c12.P2T3O1/T4O2	,918	18	,118	,943	18	,328

Zeitpunkt 2

	Shapiro-Wilk – Stimulation rechts			Shapiro-Wilk – Stimulation links		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
MW.wc12.P1C3F3	,835	17	,006	,860	20	,008
MW.wc12.N1C3F3	,925	17	,179	,937	18	,262
MW.wc12.P2C3F3	,906	18	,073	,938	18	,273
MW.wc12.P1C4F4	,963	19	,643	,868	18	,016
MW.wc12.N1C4F4	,966	17	,752	,917	18	,113
MW.wc12.P2C4F4	,945	18	,357	,966	18	,724
MW.wc12.P1FzF3	,950	19	,397	,921	18	,134
MW.wc12.N1FzF3	,903	18	,065	,929	18	,186
MW.wc12.P2FzF3	,981	18	,959	,944	18	,342
MW.wc12.P1FzF4	,964	19	,643	,906	18	,074
MW.wc12.N1FzF4	,906	19	,063	,933	18	,220
MW.wc12.P2FzF4	,956	18	,531	,947	18	,378
MW.wc12.P1T3O1/T4O2	,970	19	,771	,926	18	,164
MW.wc12.N1T3O1/T4O2	,936	19	,223	,941	18	,305
MW.wc12.P2T3O1/T4O2	,962	18	,645	,959	18	,580

Ausschluss 6 Probanden (zu 3.1.4)

Zeitpunkt 1	Shapiro-Wilk – Stimulation rechts			Shapiro-Wilk – Stimulation links		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
MW.c12.P1C3F3	,916	17	,125	,980	18	,952
MW.c12.N1C3F3	,980	17	,954	,952	18	,454
MW.c12.P2C3F3	,945	17	,385	,946	18	,359
MW.c12.P1C4F4	,917	18	,115	,895	18	,047
MW.c12.N1C4F4	,942	18	,310	,971	18	,820
MW.c12.P2C4F4	,969	18	,781	,953	18	,471
MW.c12.P1FzF3	,918	18	,117	,933	18	,223
MW.c12.N1FzF3	,912	18	,093	,942	18	,309
MW.c12.P2FzF3	,925	18	,159	,963	18	,669
MW.c12.P1FzF4	,950	18	,421	,841	18	,006
MW.c12.N1FzF4	,908	18	,079	,902	18	,062
MW.c12.P2FzF4	,950	18	,418	,972	18	,837
MW.c12.P1T3O1/T4O2	,922	18	,139	,945	18	,346
MW.c12.N1T3O1/T4O2	,954	18	,498	,886	18	,033
MW.c12.P2T3O1/T4O2	,957	18	,553	,944	18	,333

Zeitpunkt 2	Shapiro-Wilk – Stimulation rechts			Shapiro-Wilk – Stimulation links		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
MW.wc12.P1C3F3	,801	18	,002	,814	18	,002
MW.wc12.N1C3F3	,852	18	,009	,943	18	,327
MW.wc12.P2C3F3	,910	18	,085	,978	18	,930
MW.wc12.P1C4F4	,932	18	,213	,852	18	,009
MW.wc12.N1C4F4	,867	18	,016	,902	18	,064
MW.wc12.P2C4F4	,948	18	,402	,898	18	,053
MW.wc12.P1FzF3	,870	18	,018	,897	18	,051
MW.wc12.N1FzF3	,898	18	,053	,963	18	,668
MW.wc12.P2FzF3	,958	18	,566	,894	18	,045
MW.wc12.P1FzF4	,947	18	,374	,935	18	,234
MW.wc12.N1FzF4	,899	18	,054	,956	18	,525
MW.wc12.P2FzF4	,963	18	,654	,908	18	,081
MW.wc12.P1T3O1/T4O2	,962	18	,636	,932	18	,213
MW.wc12.N1T3O1/T4O2	,942	18	,311	,934	18	,230
MW.wc12.P2T3O1/T4O2	,924	18	,150	,967	18	,737

Ausschluss aller Probanden über 50 Jahre (zu 3.1.6)

Zeitpunkt 1	Shapiro-Wilk – Stimulation rechts			Shapiro-Wilk – Stimulation links		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
MW.c12.P1C3F3	,923	17	,168	,958	18	,564
MW.c12.N1C3F3	,976	17	,907	,973	18	,846
MW.c12.P2C3F3	,953	17	,511	,964	18	,674
MW.c12.P1C4F4	,917	18	,114	,919	18	,125
MW.c12.N1C4F4	,929	18	,189	,963	18	,658
MW.c12.P2C4F4	,971	18	,820	,963	18	,662
MW.c12.P1FzF3	,927	18	,175	,911	18	,091
MW.c12.N1FzF3	,881	18	,027	,962	18	,648
MW.c12.P2FzF3	,926	18	,167	,976	18	,902
MW.c12.P1FzF4	,958	18	,555	,925	18	,159
MW.c12.N1FzF4	,908	18	,078	,930	18	,192
MW.c12.P2FzF4	,936	18	,246	,970	18	,804
MW.c12.P1T3O1/T4O2	,881	18	,027	,954	18	,483
MW.c12.N1T3O1/T4O2	,943	18	,323	,887	18	,034
MW.c12.P2T3O1/T4O2	,946	18	,365	,970	18	,805

Zeitpunkt 2	Shapiro-Wilk – Stimulation rechts			Shapiro-Wilk – Stimulation links		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
MW.wc12.P1C3F3	,852	18	,009	,863	18	,014
MW.wc12.N1C3F3	,880	18	,026	,937	18	,255
MW.wc12.P2C3F3	,935	18	,242	,961	18	,612
MW.wc12.P1C4F4	,908	18	,080	,862	18	,013
MW.wc12.N1C4F4	,857	18	,011	,874	18	,021
MW.wc12.P2C4F4	,948	18	,391	,922	18	,138
MW.wc12.P1FzF3	,905	18	,071	,909	18	,082
MW.wc12.N1FzF3	,902	18	,063	,969	18	,778
MW.wc12.P2FzF3	,963	18	,667	,929	18	,190
MW.wc12.P1FzF4	,962	18	,637	,941	18	,302
MW.wc12.N1FzF4	,906	18	,072	,956	18	,533
MW.wc12.P2FzF4	,973	18	,848	,922	18	,138
MW.wc12.P1T3O1/T4O2	,961	18	,626	,934	18	,227
MW.wc12.N1T3O1/T4O2	,951	18	,440	,970	18	,793
MW.wc12.P2T3O1/T4O2	,930	18	,193	,964	18	,674

Alternative Referenzelektrodenpositionen (zu 3.2.1)

Referenzelektroden am Handrücken

	Shapiro-Wilk - Stimulation rechts			Shapiro-Wilk - Stimulation links		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
P1C3F3	,791	10	,011	,909	9	,310
N1C3F3	,843	10	,048	,961	10	,793
P2C3F3	,900	10	,217	,940	10	,550
P1C4F4	,972	10	,913	,884	10	,147
N1C4F4	,951	10	,676	,937	10	,516
P2C4F4	,906	10	,255	,945	10	,605
P1HrF3	,943	9	,613	,891	10	,174
N1HrF3	,957	9	,771	,916	10	,326
P2HrF3	,881	9	,161	,938	10	,529
P1HrF4	,957	10	,757	,927	10	,421
N1HrF4	,900	10	,221	,939	10	,541
P2HrF4	,981	10	,969	,976	10	,943

Referenzelektroden über HWK 7

	Shapiro-Wilk – Stimulation rechts			Shapiro-Wilk – Stimulation links		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
P1C3F3	,872	8	,157	,815	8	,042
N1C3F3	,806	8	,033	,909	8	,344
P2C3F3	,837	8	,070	,944	8	,650
P1C4F4	,930	8	,512	,861	8	,122
N1C4F4	,683	8	,001	,873	8	,162
P2C4F4	,957	8	,783	,954	8	,751
P1HWKF3	,927	8	,491	,866	7	,172
N1HWKF3	,877	8	,178	,982	7	,971
P2HWKF3	,855	8	,107	,950	7	,730
P1HWKF4	,835	8	,067	,962	8	,832
N1HWKF4	,871	8	,155	,916	8	,396
P2HWKF4	,816	8	,042	,932	8	,534

Referenzelektroden am Mastoid

	Shapiro-Wilk – Stimulation rechts			Shapiro-Wilk – Stimulation links		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
P1C3F3	,900	10	,221	,933	10	,482
N1C3F3	,948	10	,643	,942	10	,570
P2C3F3	,804	10	,016	,873	10	,109
P1C4F4	,985	10	,986	,917	10	,337
N1C4F4	,954	10	,715	,854	10	,065
P2C4F4	,854	10	,064	,952	10	,691
P1MaF3	,938	9	,560	,903	10	,239
N1MaF3	,845	9	,065	,895	10	,195
P2MaF3	,962	9	,824	,912	10	,294
P1MaF4	,924	10	,393	,967	10	,865
N1MaF4	,927	10	,418	,967	10	,861
P2MaF4	,918	10	,345	,928	10	,426

Referenzelektroden über der Spina scapulae

	Shapiro-Wilk – Stimulation rechts			Shapiro-Wilk – Stimulation links		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
P1C3F3	,934	9	,518	,983	10	,978
N1C3F3	,955	9	,747	,976	10	,941
P2C3F3	,962	9	,820	,933	10	,480
P1C4F4	,820	10	,026	,885	10	,149
N1C4F4	,837	10	,041	,955	10	,733
P2C4F4	,973	10	,919	,954	10	,719
P1SpF3	,868	9	,118	,923	9	,416
N1SpF3	,873	9	,132	,959	9	,788
P2SpF3	,926	9	,448	,931	9	,494
P1SpF4	,891	10	,176	,971	9	,906
N1SpF4	,895	10	,195	,858	9	,090
P2SpF4	,911	10	,287	,903	9	,271

Stimulation mit Kugelelektroden (zu 3.3)

Kugelektroden in der Cymba conchae

	Shapiro-Wilk - Stimulation rechts			Shapiro-Wilk - Stimulation links		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
c12.P1C3F3	,827	12	,019	,878	12	,082
c12.N1C3F3	,936	12	,442	,944	12	,552
c12.P2C3F3	,951	12	,651	,962	12	,815
c12.P1C4F4	,937	12	,462	,926	12	,340
c12.N1C4F4	,876	12	,078	,950	12	,644
c12.P2C4F4	,971	12	,925	,947	12	,591
c12.P1FzF3	,907	12	,195	,925	12	,327
c12.N1FzF3	,895	12	,137	,958	12	,761
c12.P2FzF3	,761	12	,003	,940	12	,496
c12.P1FzF4	,974	12	,945	,957	12	,739
c12.N1FzF4	,897	12	,143	,945	12	,564
c12.P2FzF4	,890	12	,117	,954	12	,693
c12.P1T3O1	,925	12	,328	,931	12	,387
c12.N1T3O1	,851	12	,038	,947	12	,592
c12.P2T3O1	,951	12	,650	,927	12	,349
x12.P1C3F3	,903	12	,172	,900	12	,157
x12.N1C3F3	,954	12	,699	,910	12	,213
x12.P2C3F3	,962	12	,815	,925	12	,333
x12.P1C4F4	,930	9	,482	,869	12	,064
x12.N1C4F4	,974	9	,925	,955	12	,705
x12.P2C4F4	,936	9	,541	,864	12	,055
x12.P1FzF3	,928	11	,392	,944	12	,549
x12.N1FzF3	,834	11	,026	,903	12	,173
x12.P2FzF3	,886	11	,125	,957	12	,744
x12.P1FzF4	,889	12	,114	,686	12	,001
x12.N1FzF4	,909	12	,209	,961	12	,796
x12.P2FzF4	,936	12	,446	,932	12	,398
x12.P1T3O1	,941	7	,650	,979	11	,963
x12.N1T3O1	,943	7	,664	,959	11	,754
x12.P2T3O1	,982	7	,967	,889	11	,133

Kugelelektroden im äußeren Gehörgang

	Shapiro-Wilk - Stimulation rechts			Shapiro-Wilk - Stimulation links		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
c12.P1C3F3	,827	12	,019	,878	12	,082
c12.N1C3F3	,936	12	,442	,944	12	,552
c12.P2C3F3	,951	12	,651	,962	12	,815
c12.P1C4F4	,937	12	,462	,926	12	,340
c12.N1C4F4	,876	12	,078	,950	12	,644
c12.P2C4F4	,971	12	,925	,947	12	,591
c12.P1FzF3	,907	12	,195	,925	12	,327
c12.N1FzF3	,895	12	,137	,958	12	,761
c12.P2FzF3	,761	12	,003	,940	12	,496
c12.P1FzF4	,974	12	,945	,957	12	,739
c12.N1FzF4	,897	12	,143	,945	12	,564
c12.P2FzF4	,890	12	,117	,954	12	,693
c12.P1T3O1	,925	12	,328	,931	12	,387
c12.N1T3O1	,851	12	,038	,947	12	,592
c12.P2T3O1	,951	12	,650	,927	12	,349
x12.P1C3F3	,806	12	,011	,712	12	,001
x12.N1C3F3	,975	12	,956	,841	12	,029
x12.P2C3F3	,960	12	,781	,937	12	,461
x12.P1C4F4	,844	12	,031	,977	12	,967
x12.N1C4F4	,939	12	,479	,961	12	,794
x12.P2C4F4	,968	12	,889	,979	12	,980
x12.P1FzF3	,857	12	,044	,961	12	,793
x12.N1FzF3	,860	12	,048	,969	12	,897
x12.P2FzF3	,974	12	,949	,954	12	,702
x12.P1FzF4	,927	12	,346	,922	12	,303
x12.N1FzF4	,933	12	,417	,966	12	,869
x12.P2FzF4	,936	12	,453	,982	12	,991
x12.P1T3O1	,932	12	,401	,956	12	,718
x12.N1T3O1	,867	12	,060	,920	12	,287
x12.P2T3O1	,946	12	,580	,905	12	,186

6.5 Levene-Tests

Korrelation am selben Tag (zu 3.1.1)

	Stimulation rechts				Stimulation links			
	Levene-Statistik	df1	df2	Signifikanz	Levene-Statistik	df1	df2	Signifikanz
wc1.P1C3F3	1,763	1	50	,190	,042	1	50	,838
wc1.N1C3F3	1,951	1	50	,169	1,108	1	50	,298
wc1.P2C3F3	,371	1	50	,545	,547	1	50	,463
wc1.P1C4F4	,038	1	50	,846	1,811	1	50	,184
wc1.N1C4F4	,000	1	50	,995	,144	1	50	,706
wc1.P2C4F4	,794	1	50	,377	1,304	1	50	,259
wc1.P1FzF3	4,122	1	50	,048	,179	1	50	,674
wc1.N1Fzf3	,755	1	50	,389	2,017	1	50	,162
wc1.P2FzF3	1,450	1	50	,234	3,470	1	50	,068
wc1.P1FzF4	,340	1	50	,563	1,052	1	50	,310
wc1.N1FzF4	,555	1	50	,460	1,193	1	50	,280
wc1.P2FzF4	3,037	1	50	,088	1,727	1	50	,195
wc1.P1T3O1/T4O2	,835	1	50	,365	5,788	1	50	,020
wc1.N1T3O1/T4O2	1,580	1	50	,215	3,872	1	50	,055
wc1.P2T3O1/T4O2	,472	1	50	,495	,841	1	50	,364

Reproduzierbarkeit nach sechs bis elf Monaten (zu 3.1.2)

	Stimulation rechts				Stimulation links			
	Levene-Statistik	df1	df2	Signifikanz	Levene-Statistik	df1	df2	Signifikanz
MW.c12.P1C3F3	,466	1	45	,498	1,038	1	45	,314
MW.c12.N1C3F3	2,340	1	45	,133	2,004	1	46	,164
MW.c12.P2C3F3	3,040	1	45	,088	,137	1	46	,713
MW.c12.P1C4F4	,162	1	46	,690	,009	1	46	,925
MW.c12.N1C4F4	1,902	1	46	,174	1,476	1	46	,231
MW.c12.P2C4F4	,111	1	46	,740	1,416	1	46	,240
MW.c12.P1FzF3	,867	1	46	,357	,010	1	46	,923
MW.c12.N1FzF3	1,584	1	46	,215	1,790	1	46	,187
MW.c12.P2FzF3	1,376	1	46	,247	1,337	1	46	,254
MW.c12.P1FzF4	,003	1	46	,957	,948	1	46	,335
MW.c12.N1FzF4	,283	1	46	,597	1,629	1	46	,208
MW.c12.P2FzF4	2,588	1	46	,115	,010	1	46	,920
MW.c12.P1T3O1/T4O2	1,762	1	46	,191	1,351	1	46	,251
MW.c12.N1T3O1/T4O2	,055	1	46	,816	,253	1	46	,617
MW.c12.P2T3O1/T4O2	4,198	1	46	,046	1,005	1	46	,321

Ausschluss aller Messungen mit großen Abweichungen (zu 3.1.3)

	Stimulation rechts				Stimulation links			
	Levene-Statistik	df1	df2	Signifikanz	Levene-Statistik	df1	df2	Signifikanz
MW.c12.P1C3F3	,199	1	32	,659	,772	1	38	,385
MW.c12.N1C3F3	,195	1	32	,662	1,553	1	34	,221
MW.c12.P2C3F3	9,065	1	34	,005	,067	1	34	,797
MW.c12.P1C4F4	1,110	1	36	,299	,090	1	34	,766
MW.c12.N1C4F4	,322	1	32	,574	,171	1	34	,681
MW.c12.P2C4F4	,020	1	34	,889	,731	1	34	,398
MW.c12.P1FzF3	2,715	1	36	,108	,748	1	34	,393
MW.c12.N1FzF3	,146	1	34	,705	,930	1	34	,342
MW.c12.P2FzF3	,476	1	34	,495	,142	1	34	,708
MW.c12.P1FzF4	,001	1	36	,982	,669	1	34	,419
MW.c12.N1FzF4	1,943	1	36	,172	,179	1	34	,675
MW.c12.P2FzF4	4,375	1	34	,044	,067	1	34	,797
MW.c12.P1T3O1/T4O2	,734	1	36	,397	,285	1	34	,597
MW.c12.N1T3O1/T4O2	,074	1	36	,787	,306	1	34	,584
MW.c12.P2T3O1/T4O2	1,280	1	34	,266	,095	1	34	,760

Ausschluss sechs Probanden (zu 3.1.4)

	Stimulation rechts				Stimulation links			
	Levene-Statistik	df1	df2	Signifikanz	Levene-Statistik	df1	df2	Signifikanz
MW.c12.P1C3F3	,946	1	33	,338	,168	1	34	,684
MW.c12.N1C3F3	3,172	1	33	,084	5,146	1	34	,030
MW.c12.P2C3F3	6,027	1	33	,020	,746	1	34	,394
MW.c12.P1C4F4	,565	1	34	,458	,019	1	34	,892
MW.c12.N1C4F4	,200	1	34	,658	,874	1	34	,356
MW.c12.P2C4F4	1,991	1	34	,167	1,269	1	34	,268
MW.c12.P1FzF3	,032	1	34	,859	1,306	1	34	,261
MW.c12.N1FzF3	,553	1	34	,462	,077	1	34	,782
MW.c12.P2FzF3	1,752	1	34	,194	,018	1	34	,895
MW.c12.P1FzF4	,980	1	34	,329	,054	1	34	,818
MW.c12.N1FzF4	1,162	1	34	,289	,089	1	34	,767
MW.c12.P2FzF4	5,597	1	34	,024	,065	1	34	,801
MW.c12.P1T3O1/T4O2	,636	1	34	,431	,002	1	34	,968
MW.c12.N1T3O1/T4O2	,115	1	34	,736	,223	1	34	,639
MW.c12.P2T3O1/T4O2	1,831	1	34	,185	,008	1	34	,930

Ausschluss aller Probanden über 50 Jahren (zu 3.1.6)

	Stimulation rechts				Stimulation links			
	Levene-Statistik	df1	df2	Signifikanz	Levene-Statistik	df1	df2	Signifikanz
MW.c12.P1C3F3	1,229	1	33	,276	1,124	1	34	,297
MW.c12.N1C3F3	,948	1	33	,337	,668	1	34	,419
MW.c12.P2C3F3	1,070	1	33	,308	,278	1	34	,602
MW.c12.P1C4F4	,926	1	34	,343	,310	1	34	,581
MW.c12.N1C4F4	,180	1	34	,674	,919	1	34	,344
MW.c12.P2C4F4	1,165	1	34	,288	1,627	1	34	,211
MW.c12.P1FzF3	,059	1	34	,809	,180	1	34	,674
MW.c12.N1FzF3	,561	1	34	,459	1,709	1	34	,200
MW.c12.P2FzF3	,637	1	34	,431	1,655	1	34	,207
MW.c12.P1FzF4	,189	1	34	,667	4,188	1	34	,049
MW.c12.N1FzF4	,026	1	34	,872	1,235	1	34	,274
MW.c12.P2FzF4	2,108	1	34	,156	,046	1	34	,832
MW.c12.P1T3O1/T4O2	1,092	1	34	,303	2,810	1	34	,103
MW.c12.N1T3O1/T4O2	,233	1	34	,633	,203	1	34	,655
MW.c12.P2T3O1/T4O2	2,107	1	34	,156	1,276	1	34	,266

Alternative Referenzelektrodenpositionen (zu 3.2.1)

Referenzelektroden am rechten Handrücken

	Stimulation rechts				Stimulation links			
	Levene-Statistik	df1	df2	Signifikanz	Levene-Statistik	df1	df2	Signifikanz
P1C3F3	1,420	1	17	,250	4,087	1	17	,059
N1C3F3	1,684	1	17	,212	1,480	1	18	,240
P2C3F3	3,099	1	17	,096	,009	1	18	,927
P1C4F4	2,499	1	18	,131	8,826	1	18	,008
N1C4F4	15,862	1	18	,001	3,408	1	18	,081
P2C4F4	1,519	1	18	,234	2,206	1	18	,155

Referenzelektroden über HWK 7

	Stimulation rechts				Stimulation links			
	Levene-Statistik	df1	df2	Signifikanz	Levene-Statistik	df1	df2	Signifikanz
P1C3F3	2,386	1	14	,145	2,853	1	13	,115
N1C3F3	4,190	1	14	,060	,170	1	13	,687
P2C3F3	6,733	1	14	,021	3,696	1	13	,077
P1C4F4	9,992	1	14	,007	2,082	1	14	,171
N1C4F4	15,850	1	14	,001	1,538	1	14	,235
P2C4F4	17,543	1	14	,001	4,348	1	14	,056

Referenzelektroden am Mastoid

	Stimulation rechts				Stimulation links			
	Levene-Statistik	df1	df2	Signifikanz	Levene-Statistik	df1	df2	Signifikanz
P1C3F3	,805	1	17	,382	2,617	1	18	,123
N1C3F3	,059	1	17	,811	5,157	1	18	,036
P2C3F3	,117	1	17	,736	13,354	1	18	,002
P1C4F4	,601	1	18	,448	3,263	1	18	,088
N1C4F4	,188	1	18	,670	1,490	1	18	,238
P2C4F4	,580	1	18	,456	,975	1	18	,337

Referenzelektroden an der Spina scapulae

	Stimulation rechts				Stimulation links			
	Levene-Statistik	df1	df2	Signifikanz	Levene-Statistik	df1	df2	Signifikanz
P1C3F3	3,559	1	16	,077	,264	1	17	,614
N1C3F3	18,877	1	16	,001	,227	1	17	,640
P2C3F3	11,154	1	16	,004	,020	1	17	,890
P1C4F4	2,513	1	18	,130	,981	1	17	,336
N1C4F4	11,883	1	18	,003	,882	1	17	,361
P2C4F4	9,910	1	18	,006	,161	1	17	,694

Stimulation mit Kugelelektroden (zu 3.3)

Kugelelektroden an der Cymba conchae

	Stimulation rechts				Stimulation links			
	Levene-Statistik	df1	df2	Signifikanz	Levene-Statistik	df1	df2	Signifikanz
c12.P1C3F3	8,026	1	22	,010	4,332	1	22	,049
c12.N1C3F3	,334	1	22	,569	,047	1	22	,830
c12.P2C3F3	3,968	1	22	,059	,707	1	22	,410
c12.P1C4F4	9,287	1	19	,007	1,685	1	22	,208
c12.N1C4F4	,009	1	19	,927	,176	1	22	,679
c12.P2C4F4	,123	1	19	,729	,492	1	22	,491
c12.P1FzF3	1,397	1	21	,250	7,379	1	22	,013
c12.N1FzF3	2,475	1	21	,131	,123	1	22	,730
c12.P2FzF3	5,698	1	21	,026	1,669	1	22	,210
c12.P1FzF4	1,193	1	22	,286	,008	1	22	,927
c12.N1FzF4	,224	1	22	,641	,207	1	22	,654
c12.P2FzF4	,038	1	22	,847	,314	1	22	,581
c12.P1T3O1	,651	1	17	,431	,587	1	21	,452
c12.N1T3O1	,320	1	17	,579	,732	1	21	,402
c12.P2T3O1	1,121	1	17	,305	2,342	1	21	,141

Kugelelektroden im äußeren Gehörgang

	Stimulation rechts				Stimulation links			
	Levene-Statistik	df1	df2	Signifikanz	Levene-Statistik	df1	df2	Signifikanz
c12.P1C3F3	,770	1	22	,390	,294	1	22	,593
c12.N1C3F3	,008	1	22	,930	,910	1	22	,350
c12.P2C3F3	1,701	1	22	,206	,540	1	22	,470
c12.P1C4F4	,958	1	22	,338	3,526	1	22	,074
c12.N1C4F4	1,290	1	22	,268	,242	1	22	,627
c12.P2C4F4	,593	1	22	,449	,008	1	22	,928
c12.P1FzF3	,554	1	22	,464	,070	1	22	,794
c12.N1FzF3	,053	1	22	,821	,265	1	22	,612
c12.P2FzF3	,069	1	22	,795	3,249	1	22	,085
c12.P1FzF4	3,555	1	22	,073	,813	1	22	,377
c12.N1FzF4	2,597	1	22	,121	,000	1	22	,984
c12.P2FzF4	1,658	1	22	,211	,169	1	22	,685
c12.P1T3O1	4,247	1	22	,051	,780	1	22	,387
c12.N1T3O1	,139	1	22	,713	,406	1	22	,531
c12.P2T3O1	,564	1	22	,460	1,384	1	22	,252

Danksagung

Bedanken möchte ich mich zuerst bei meinem Doktorvater Prof. Martin Herrmann für die gute Betreuung, die Unterstützung bei fachlichen Fragen und die rasche Korrektur der Arbeit.
Außerdem geht mein Dank an meinem Betreuer Dr. Thomas Polak, der mir stets mit Rat und Tat zur Seite stand. Danke, dass Sie trotz des anstrengenden Stationsalltags jederzeit ein offenes Ohr für mich hatten!
Ein großes Dankeschön gebührt Frau Stefanie Karl für die schnelle und unkomplizierte Hilfe bei allerlei technischen und organisatorischen Fragen.

Besonders erwähnen möchte ich meine Probandinnen und Probanden, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre: Vielen Dank für die aufgewendete Zeit, das Interesse und die Geduld!

Meiner Familie danke ich für ihre Unterstützung während meines Studiums und für ihr großes Interesse an dieser Arbeit.
Mein besonderer Dank gilt meinem Partner Patrick Zinßer: Zum einen für den großen Zeitaufwand und die Energie, die er in das Korrekturlesen dieser Arbeit gesteckt hat und zum anderen dafür, die wichtigste Stütze in meinem beruflichen wie privaten Leben zu sein.

Lebenslauf

Personalien

Name:	Maren Kopetschke
Geburtsdatum:	20.05.1991
Geburtsort:	Stuttgart
Familienstand:	ledig
Konfession:	evangelisch
Vater:	Bernhard Kopetschke
Mutter:	Helga Kopetschke

Schulischer Werdegang

1997-2001	Grundschule Wendelsheim
2001-2007	Realschule im Kreuzerfeld Rottenburg
2007-2010	Biotechnologisches Gymnasium Tübingen

Universitärer Werdegang

04/2011-11/2017	Studium der Humanmedizin, Julius-Maximilians-Universität Würzburg
03/2013	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
10/2016	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
11/2017	Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
01/2018	Approbation

Beruflicher Werdegang

Seit 04/2018	Assistenzärztin zentrale Notaufnahme, Leopoldina-Krankenhaus Schweinfurt