

Aus der Klinik für Neurologie; Sektion Neuropsychologie
der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Einfluss transkutaner Vagusnervstimulation (tVNS) auf selektive
Aufmerksamkeitsprozesse im Kontext der ereigniskorrelierten Potentiale
P300 und P3a

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des

Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Andreas Velling
aus Freiburg im Breisgau

Magdeburg 2021

Bibliographische Beschreibung:

Velling, Andreas:

Einfluss transkutaner Vagusnervstimulation (tVNS) auf selektive Aufmerksamkeitsprozesse im Kontext der ereigniskorrelierten Potentiale P300 und P3a. - 2021. - 51 Bl., 16 Abb., 3 Tab.

Kurzreferat:

Diese Promotionsarbeit verfolgte das Ziel mittels tVNS selektive Aufmerksamkeitsprozesse zu beeinflussen. Hierzu stellten folgende neurophysiologischen Hypothesen die Grundlage dar: Die Interaktionen zwischen tVNS und LC-Aktivität sowie der Einfluss der LC-Aktivität an der Generierung und Modulation der ereigniskorrelierten Potentiale P300 und P3a. Die P300 und P3a gelten als Parameter selektiver Aufmerksamkeit und wurden anhand von EEG-Daten und zwei auditorischen Oddball Paradigmen erfasst. Dabei wurde zusätzlich der Einfluss der Stimulationsintensität auf die P300 und P3a untersucht. Hierfür wurden tVNS bei einer Intensität von 0,4 mA und 4 mA jeweils mit einer Sham-kontrollierten Bedingung verglichen. Zur Analyse des Einflusses von tVNS auf Verhaltensdaten wurde die Antwortzeit auf einen devianten Stimulus gemessen. Diese war in einem Novelty Oddball Paradigma bei einer Intensität von 4 mA im Vergleich zu 0,4 mA signifikant verlängert. Dies konnte sowohl unter tVNS- als auch unter kontrollierender Sham-Bedingung mit jeweils 4 mA Intensität beobachtet werden. Dieser Zusammenhang ist daher intensitätsabhängig, jedoch stimulationsunabhängig. In den EEG-Daten konnte ein signifikanter stimulations- und intensitätsabhängiger Effekt der P300-Amplitude in einem Classic Oddball Paradigma erzielt werden. Die Amplitude war unter tVNS mit einer Intensität von 4 mA signifikant verringert. Im Novelty Oddball Paradigma war sie unter tVNS mit 4 mA marginal signifikant verringert. Die P3a-Amplitude blieb sowohl bei 4 mA als auch bei 0,4 mA Intensität der tVNS durchweg stimulationsunabhängig. Zusammenfassend geben die Ergebnisse dieser Arbeit keinen Hinweis darauf, dass tVNS die Antwortzeit in Classic- oder Novelty Oddball Paradigmen reduziert. Sie liefern jedoch Hinweise auf einen stimulations- und intensitätsabhängigen Zusammenhang zwischen tVNS und der Amplitude der P300, nicht jedoch der Amplitude der P3a.

Schlüsselwörter: Ereigniskorreliertes Potential, Locus coeruleus, Locus coeruleus-Norepinephrin-System, P300, P3a, selektive Aufmerksamkeitsprozesse, transkutane Vagusnervstimulation,

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
1. Einführung.....	6
1.1 Aufmerksamkeit und Aufmerksamkeitsprozesse in seinen Subkomponenten	6
1.2 Das LC-NE-System.....	7
1.3 Die transkutane Vagusnervstimulation (tVNS).....	9
1.6 Ziele, Fragestellungen und Untersuchungsdeterminanten der durchgeführten Studien	14
2. Material und Methoden	16
2.1 Die Probandenstichproben	16
2.2 Das Classic Oddball Paradigma	16
2.3 Das Novelty Oddball Paradigma	17
2.4 Die transkutane Vagusnervstimulation (tVNS).....	18
2.4.1. tVNS mit 0,4 mA Stimulationsintensität (Studie 1).....	18
2.4.2. tVNS mit 4 mA Stimulationsintensität (Studie 2).....	19
2.5 Experimenteller Ablauf	19
2.6 Erhebung und Verarbeitung der EEG-Daten.....	22
2.7 Die Statistische Analyse	24
2.7.1 Statistische Analyse der Verhaltensdaten.....	24
2.7.2 Statistische Analyse der EEG-Daten.....	24
3. Ergebnisse	25
3.1 Resultate der Verhaltensdaten	25
3.1.1 Vergleich Classic- vs. Novelty Oddball Paradigma	25
3.1.2 Vergleich der Stimulationsintensitäten 4 mA vs. 0,4 mA auf die Verhaltensdaten	26
3.1.3. Zusammenfassung der Verhaltensdaten	28
3.2. Resultate der EEG-Daten	28
3.2.1 P300 im Classic Oddball Paradigma	28
3.2.2 P300 im Novelty Oddball Paradigma.....	29
3.2.3 P3a im Novelty Oddball Paradigma.....	31
3.2.4 Ergebnisse der P300- und P3a-Latenz.....	31
3.2.5 Zusammenfassung der EEG-Ergebnisse	32
4. Diskussion	33
4.1 Diskussion der formulierten Hypothesen	33
4.1.1. tVNS, LC-Aktivität und die P3a	33
4.1.2. Versuch der Reproduktion der Ergebnisse von Rufener et al. (2018).....	35
4.1.3. Intensitäts- vs. zeitabhängiger Effekt der tVNS auf die P300.....	36
4.1.4. Zusammenhang von EEG- und Verhaltensdaten	37
4.2 Ausblick	39

5. Zusammenfassung.....	43
Literaturverzeichnis.....	44
6. Danksagungen.....	49
7. Eidesstattliche Erklärung.....	50
8. Darstellung des Bildungsweges.....	51

Abkürzungsverzeichnis

ABVN	Aurical Branch of Vagus Nerve (Ramus auricularis nervi vagi)
AEP	Akustisch Evoziertes Potential
ANOVA	Varianzanalyse (Analysis of Variance)
ATN	AuriculoTemporal Nerve (Nervus auriculotemporalis)
BLA	Basolateraler Kern der Amygdala
CeA	Nucleus Centralis der Amygdala
Cx	Neokortex
EEG	Elektroenzephalographie
EKP	Ereigniskorreliertes Potential
FCx	Frontaler Kortex
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
GAN	Great Auricular Nerve (Nervus auricularis magnus)
Hipp	Hippocampus
LC	Locus Coeruleus
mA	Milliampere
ms	Millisekunden
μ V	Mikrovolt
NE	Norepinephrin
NTS	Nucleus Tractus Solitarii
OB	Bulbus Olfactorius
PCx	Kortex Piriformis
PGi	Nucleus Paragigantocellularis
PNS	Peripheres Nervensystem
STA	Superficial Temporal Artery (Arteria temporalis superficialis)
Thal	Thalamus
tVNS	transkutane Vagusnervstimulation
VSEP	Vagus Somatosensorisch Evoziertes Potential
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Einführung

1.1 Aufmerksamkeit und Aufmerksamkeitsprozesse in seinen Subkomponenten

Erörtert man den Begriff der Aufmerksamkeit, so trifft man auf zwei wesentliche Aspekte, die ihn definieren: Einerseits beschreibt er die Fähigkeit, Informationen und Reize selektieren und priorisieren zu können. Diese hat in der Folge die bewusste Verarbeitung und eine adäquate Reaktion auf einen relevanten Stimulus zum Ziel (Beaumont et al. 1999). Andererseits spiegelt er den Zustand erhöhter Wachsamkeit bzw. das Vermögen wider, diesen Zustand aufrechtzuhalten. Dies ist nicht zuletzt Voraussetzung, um erst beschriebenes überhaupt gewährleisten zu können (Beaumont et al. 1999). Um das System menschlicher Aufmerksamkeit umfassend ergründen zu können, muss sowohl die kognitive als auch die rein neurophysiologische Ebene verstanden und in Einklang gebracht werden (Posner 1990). Unter funktionellen Gesichtspunkten lassen sich hierbei drei zentrale Komponenten unterteilen: Die Orientierung an sensorische Reize; das Detektieren oder auch Wiedererkennen relevanter Reize und das Aufrechterhalten eines hohen Grades an Wachsamkeit und Fokussierung (Kahneman 1973).

Orientierung beschreibt dabei das neuronale Netzwerk zur Reizorientierung, mit der Fähigkeit sensorischen Einflüssen anhand der Modalität oder Lokalisation eine Priorität zuzusprechen (Petersen und Posner 2012). Im visuellen System ist das Prinzip der Foveation als Paradebeispiel zu nennen: Das optische Fokussieren eines Objekts, sodass die Lichtstrahlen sich in der Fovea centralis, dem Punkt des schärfsten Sehens im Auge bündeln, ermöglichen es, ein visuelles Objekt akkurat zu erfassen. Effiziente Reizverarbeitung, Kontexteinordnung und Priorisierung werden so ermöglicht (Beaumont et al. 1999).

Detektion relevanter Reize: Sowohl bei auditorischen als auch visuellen Aufgaben der Zielreizerkennung wird die Leistung nur geringfügig von der Anzahl nicht relevanter Stimuli unter relevanten Stimuli beeinflusst (Duncan 1980). Man vermutet daher, dass nur Zielreize das Tor eines kapazitätslimitierten Systems, dem Bewusstsein, passieren. Irrelevante bzw. aufgabenirrelevante Stimuli werden dabei aussortiert (Duncan 1980).

Wachsamkeit und alerter Zustand: Die Fähigkeit, einen Zustand hoher Wachsamkeit über einen längeren Zeitraum aufrecht zu erhalten, ist die dritte entscheidende Stellgröße im Gesamtsystem der Aufmerksamkeit (Beaumont et al. 1999). Grundsätzlich muss unterschieden werden zwischen einem alerten Grundzustand und einem Zustand, in dem Aufmerksamkeit konkret auf einen Reiz gerichtet ist: Im Zustand der Wachsamkeit ohne spezifische Aufmerksamkeitsbeanspruchung werden bei jedem Zielreiz mit ausreichender Intensität Mechanismen der Reizdetektion hervorgerufen (Posner 1990). Aufmerksamkeitsprozesse werden dabei sowohl vom peripheren Nervensystem (PNS) als auch vom zentralen Nervensystem (ZNS) moduliert (Sara und Bouret 2012). Die entsprechenden Strukturen des ZNS

mit weitreichenden Projektionen sind vorwiegend im Hirnstamm und Mittelhirn lokalisiert (Sara und Bouret 2012). Von größter Relevanz sind neben dem Raphe-Kern-Serotonin-Mechanismus, das ventrale tegmentale Areal und sein Dopamin-System, die Pars compacta der Substantia nigra und der norepinephrinerger projizierende Locus Coeruleus (LC) (Sara und Bouret 2012). Aufgrund der Relevanz dieses Locus Coeruleus-Norepinephrin (LC-NE) -Systems für die beiden im Folgenden beschriebenen Studien konzentrieren sich die Ausführungen schwerpunktmäßig auf diesen Einflussfaktor.

1.2 Das LC-NE-System

Die efferenten neuronalen Projektionen des LC sind mannigfaltig: Eine Übersicht ist in Abbildung 1 dargestellt. Diese so zahlreichen Zielstrukturen lassen bereits vermuten, wie umfangreich die zentralnervöse Beeinflussung durch den LC ist.

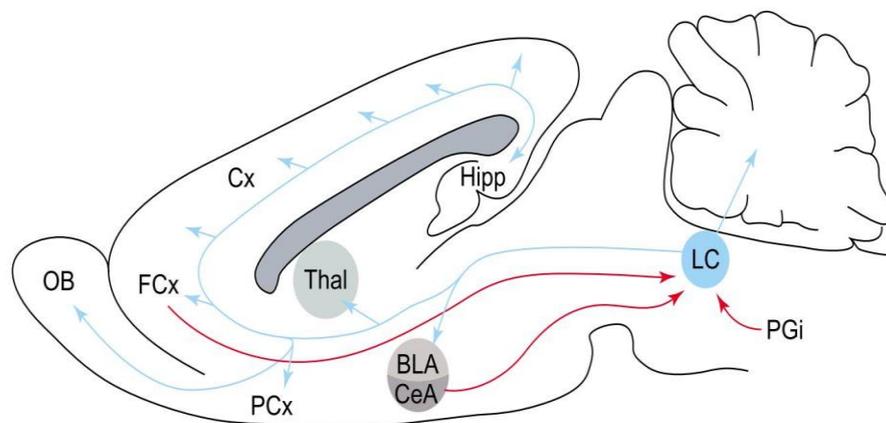


Abbildung 1: Neuroanatomische Interaktionen zwischen LC und anderen Hirnregionen. Der LC entsendet efferente Nervenfasern (hellblau) zu zahlreichen Vorderhirnstrukturen: Der basolaterale Kern der Amygdala (BLA), Thalamus (Thal), das olfaktorische System mit Bulbus olfactorius (OB), Kortex piriformis (PCx), Neokortex (Cx), insbesondere der frontale Kortex (FCx) sowie Hippocampus (Hipp). Auffällig ist die im Vergleich zu den efferenten Projektionen des LC-NE-Systems überschaubare Anzahl an Afferenzen (rot): Nucleus centralis der Amygdala (CeA), Nucleus paragigantocellularis (PGi) und frontaler Kortex (FCx) (Bouret und Sara 2005)

Das LC-NE-System stellt ein hochgradig divergentes Projektionsnetzwerk dar, welches im ZNS als Lieferant von Norepinephrin fungiert (Berridge 2008). Der LC wird dabei in besonderem Maße als Reaktion auf Umweltaforderungen aktiviert (Sara und Bouret 2012). Dies kann die Reaktion auf spontan auftretende, deviante, bereits konditionierte oder auch angsterzeugende Stimuli sein (Sara und Bouret 2012). Die statusabhängige neuronale Entladung des LC wird außerdem für die Generierung eines alerten Grundzustands mitverantwortlich gemacht (vgl. Abbildung 2). Insbesondere die Wirkung von NE in Thalamus und Neokortex beeinflusst in großem Maße den Wachheitszustand (Berridge et al. 1993). Auch der Übergang vom Schlaf- zum Wachzustand wird mitunter dem LC-NE-System zugesprochen (Berridge 2008). Des Weiteren vereinfacht die vermehrte Ausschüttung von NE im Vorderhin, vermittelt über den LC, die sensorische Verarbeitung (Sara und Bouret 2012).

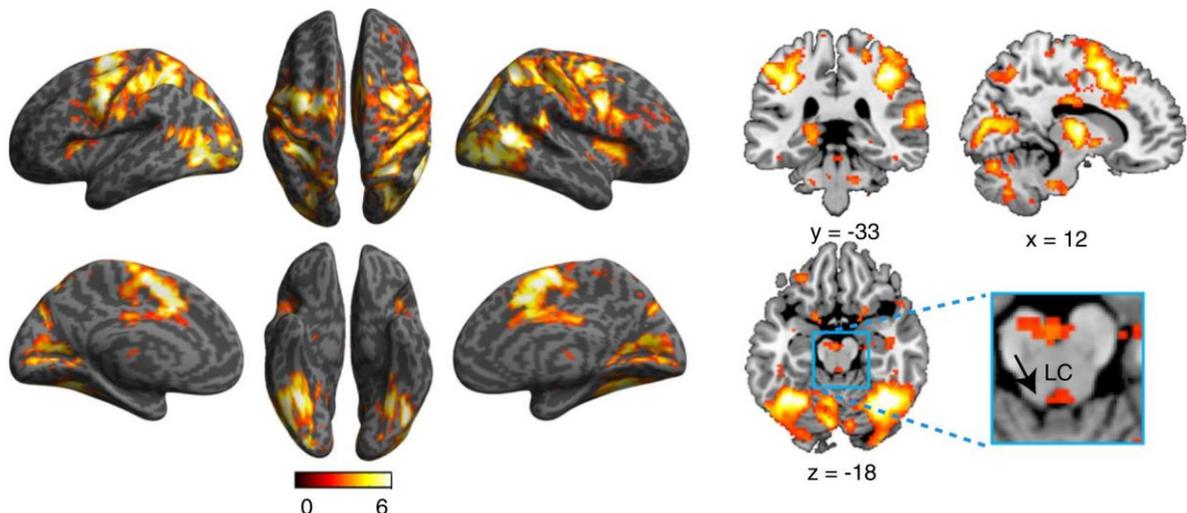


Abbildung 2: Hirnregionen, die erhöhte Aktivität im Kontext von alerten Zuständen zeigen: Insbesondere Funktionen, die in Zusammenhang mit einem alerten Status stehen, werden mit erhöhter Aktivierung des LC (in Abbildung vergrößert ausgeschnitten und mit Pfeil markiert) sowie frontoparietalen Regionen in Verbindung gebracht. Während eines standardisierten Aufmerksamkeits-tests und gleichzeitiger funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) konnten kortikale und subkortikale Aktivität simultan zu Aufmerksamkeitsanforderungen dargestellt werden. Die Ergebnisse zeigten hierbei, dass frontoparietale Areale, inklusive des dorsolateralen präfrontalen Kortex, dem frontalen Augenfeld, Regionen in der Nähe oder entlang des intraparietalen Sulcus, der anteriore Gyrus cinguli, die anterioren insulären Kortices, die Basalganglien und der Thalamus bei multiplen Aufmerksamkeitsfunktionen vermehrte Aktivierung zeigten (Xuan et al. 2016).

Neben den Effekten dieser efferenten Fasern des LC, können Afferenzen des LC wiederum seine eigene Aktivität kontextabhängig modulieren (vgl. Abbildung 1). Inhaltlichen Schwerpunkt sollen in dieser Ausführung die des Nucleus tractus solitarii (NTS) und die des PGI sein.

Durch Verfolgung von Fasertrakten mit Ursprung im NTS konnten Projektionen im pontinen Tegmentum festgestellt werden (van Bockstaele et al. 1999). Dort liegen Dendriten des LC. So konnte initial zumindest ein topografischer Zusammenhang genannter Strukturen nachgewiesen werden (van Bockstaele et al. 1999). Ob diese Dendriten auch die Zielstruktur darstellten, blieb zunächst unklar. Schließlich konnten jedoch van Bockstaele et al. (1999) am Rattenhirn zeigen, dass durch eben diese Fasern der LC sowohl inhibitorisch als auch exzitatorisch beeinflusst wird. Neben diesem direkten Wege finden auch Stimulationsprozesse über zwischengeschaltete Strukturen statt: Der NTS, welcher Afferenzen des Nervus vagus erhält, projiziert sowohl auf eine Vielzahl verschiedener Hirnregionen als auch auf den PGI. Dieser wiederum ebnet eine Brücke zum LC (Mello-Carpes und Izquierdo 2013), (vgl. Abbildung 1). Genauer gesagt erhält der LC afferente, glutamaterge Fasern des PGI (Mello-Carpes und Izquierdo 2013). In seiner exzitatorischen Funktion wird er so stimuliert (Mello-Carpes und Izquierdo 2013).

Diese beiden neuroanatomischen Bahnsysteme, NTS – LC als direkten Pfad und NTS – PGI – LC als indirekten Pfad, kann man sich zu Nutze machen, indem man versucht, durch Stimulation afferenter Nervenfasern des Nervus vagus diese Bahnsysteme zu aktivieren. Die Stimulation dieser Fasern kann durch elektrische Impulse von außen erzielt werden:

1.3 Die transkutane Vagusnervstimulation (tVNS)

Die dazu notwendigen Stimulationselektroden werden am linken Ohr im Bereich der Cymba conchae angebracht. So wird der Teil des Außenohrs stimuliert, der exklusiv der Innervation des Ramus auricularis nervi vagi (ABVN), einem Ast des Nervus vagus, unterliegt (Peuker und Filler 2002), (vgl. Abbildung 3). Ziel dessen ist es, stark myelinisierte A β -Fasern mit allgemein somatosensibler Nervenfasernqualität durch die transkutane Stimulation zu erreichen (Colzato et al. 2017). Um mögliche kardiale Effekte bzw. Nebenwirkungen zu vermeiden, wird bewusst am linken Ohr stimuliert. Efferente parasympathische Fasern des rechten Nervus vagus verlaufen zum Herzen und können dessen Frequenz beeinflussen (Nemeroff et al. 2006). Diese nicht-invasive, tVNS wies bereits positive Therapieeffekte bei Depression (Rong et al. 2016), Epilepsie (Rong et al. 2014) und Clusterkopfschmerz (Goadsby et al. 2018) auf. Bezüglich Nebenwirkungen und Komplikationen der tVNS konnte ein sehr günstiges Profil festgestellt werden:

In einer Übersichtsarbeit von Redgrave et al. (2018) konnte anhand von 51 unterschiedlichen Studien mit insgesamt 1322 Studienteilnehmern das Risiko der tVNS systematisch eingeschätzt werden. Am häufigsten beschrieben wurden dabei lediglich lokale Hautirritationen durch die Elektrodenplatzierung (18,2%), gefolgt von Kopfschmerz (3,6%) und Nasopharyngitis (1,7%).

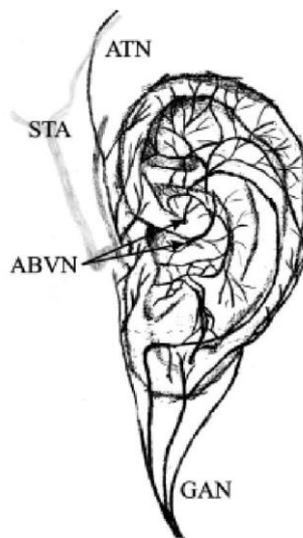


Abbildung 3: Innervation des menschlichen Außenohrs mit Beteiligung der einzelnen Nerven: Peuker und Filler konnten anhand von 14 Präparationen menschlicher Ohren mit Darstellung beteiligter Nerven die sensible Versorgung des Ohrs anschaulich demonstrieren. In allen Darstellungen trug der Ramus auricularis nervi vagi elementar zur Versorgung der Cymba conchae bei. ABVN = auricular branch of vagus nerve (Ramus auricularis nervi vagi), GAN = great auricular nerve (Nervus auricularis magnus), ATN = auriculotemporal nerve (Nervus auriculotemporalis), STA = superficial temporal artery (Arteria temporalis superficialis) (Peuker und Filler 2002)

Es besteht mit der tVNS also eine nebenwirkungs- und komplikationsarme Möglichkeit, das LC-NE-System in seiner Aktivität zu beeinflussen (Redgrave et al. 2018).

Im Tierexperiment konnte dieser Effekt bei invasiver, also unmittelbarer Stimulation des Nervus vagus, nach vorangegangener anatomischer Freilegung, bereits nachgewiesen werden: Dorr und Debonnel wiesen 2006 signifikant gesteigerte Entladungsraten des LC nach vorangegangener invasiver VNS an Ratten nach.

In einer fMRT-Studie von Frangos et al. wurde 2015 versucht, erhöhte LC-Aktivität auch am Menschen zu erzielen. Mittels tVNS wurde im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, bei der die Stimulationselektroden am Ohrläppchen befestigt wurden, kortikale und subkortikale Aktivität gemessen. Dabei konnte bei einer Stimulationsintensität von 0,3-0,8 Milliampere (mA) über 7 Minuten signifikante Aktivitätsanhebung des LC und des ipsilateralen NTS nachgewiesen werden (vgl. Abbildung 4). Die Aktivitätssteigerungen des LC und NTS erreichten dabei sogar erst nach Beendigung der Stimulation ihr jeweiliges Maximum (vgl. Abbildung 4)

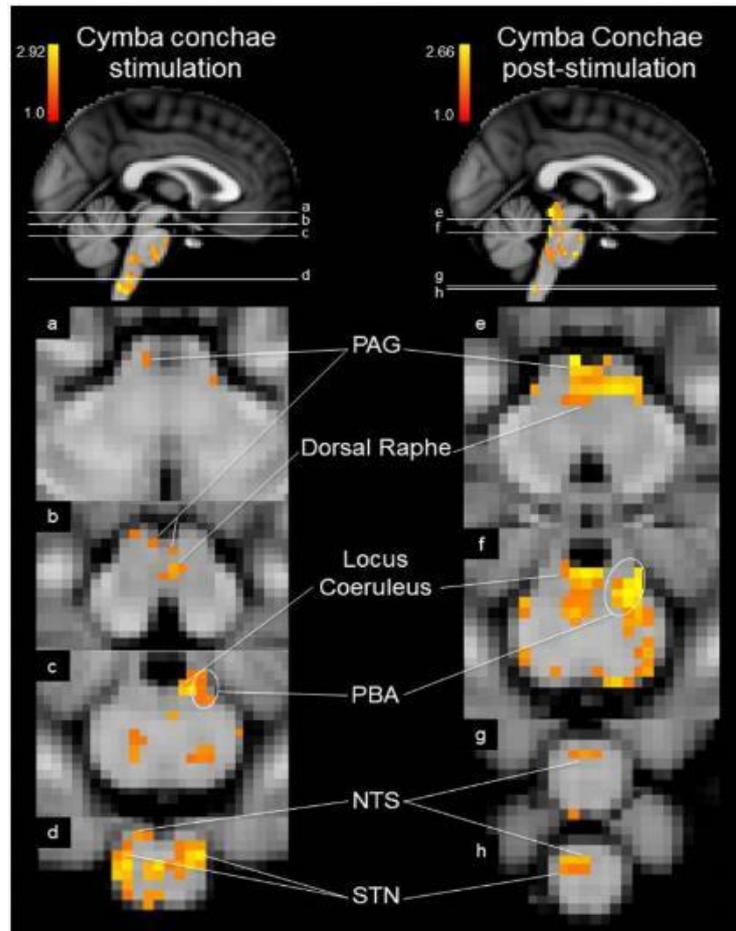


Abbildung 4: Mittlere Effekte im Hirnstamm während (links) und nach (rechts) tVNS. Die markierten Areale zeigten jeweils signifikante Aktivitätssteigerung, NTS = Nucleus tractus solitarii; (Frangos et al. 2015)

Ziel dieser beiden Studien war es nun, den Einfluss von tVNS auf das LC-NE-System mit Hilfe von Elektroenzephalographie (EEG)-Daten zu untersuchen. Konkret bedeutete dies zu überprüfen, ob erhöhte LC-NE-Aktivität durch vorangegangene tVNS auch anhand von EEG-Veränderungen darstellbar ist. Als LC-NE-abhängige EEG-Korrelate bieten sich sogenannte ereigniskorrelierte Potentiale (EKPs), insbesondere die sog. P300 und P3a, zur Analyse an (Nieuwenhuis et al. 2005).

1.4 Die P300 und P3a

Das EKP P300, auch P3b genannt, stellt im EEG eine lange, positive Wellenform dar, die von der laufenden EEG-Grundaktivität extrahiert werden kann (Polich 2007). Die Wellenform ist zeitlich und kausal assoziiert mit der Prozessierung eines spezifischen Ereignisses bzw. eines relevanten Reizes und tritt

typischerweise ca. 300 ms nach dessen Einsetzen auf (Polich 2007). Die Spannungsamplitude ist hierbei definiert als Differenz zu der vor Einsetzen des Stimulus stattfindenden Grundaktivität im EEG (Polich 2007). Klassischerweise hervorgerufen und auf diese Art auch häufig untersucht wird die P300 durch sogenannte Classic Oddball Paradigmen. Bei diesen häufig auditorischen Paradigmen ist es die Aufgabe des Probanden, zwischen zwei verschiedenen Tönen zu unterscheiden, welche unterschiedliche Auftretenswahrscheinlichkeiten haben: Einem häufig vorkommenden Standardton bzw. Hintergrundton und einem seltenen Zielton, auch Devianten oder Oddball-Stimulus genannt. Diese unterscheiden sich in einem Parameter, häufig in der Tonhöhe, deutlich. Der Proband wird vorher aufgefordert, auf den Devianten schnellstmöglich durch das Drücken eines Knopfes zu reagieren. Auf diesem Weg kann die Antwortzeit des Probanden nach Einsetzen des Devianten ermittelt werden.

Neben der klassischen P300, die in aufsteigender Reihenfolge der Elektrodenposition im EEG von Fz zu Cz bis Pz zu beobachten ist (Polich 2007), tritt das EKP P3a geringfügig früher auf und ist topografisch weiter frontal, vor allem über Fz anzusiedeln (Spencer et al. 2001). Anders als die P300 tritt sie typischerweise infolge von neuartigen, nicht vorhersehbaren Reizen oder auch Ablenkungsreizen auf (Spencer et al. 2001). Aufgrund der weiter frontal gelegenen P3a macht man für deren Entstehung insbesondere präfrontale Strukturen verantwortlich (Knight 1984). Evozieren und untersuchen lässt sie sich in sog. Novelty Oddball Paradigmen, welche im Gegensatz zu Classic Oddball Paradigmen neben dem Standardton und dem Devianten einen dritten, selten vorkommenden Stimulus beinhalten. Dieser ist dem Probanden -im Gegensatz zum Standardton und Deviant- vor Beginn des Novelty Oddball Paradigmas nicht bekannt. Er fällt zeitlich randomisiert in Sequenzen der Standardtöne und Devianten und wird als Novelty-Stimulus oder Distractor-Stimulus bezeichnet (Patel und Azzam 2005; Squires et al. 1975; Snyder und Hillyard 1976)

Zwischen der P300, der P3a und dem LC-NE-System ist ein Zusammenhang vorbeschrieben. Die Generierung sowie die Modulation der P300 und P3a stehen mit der Aktivität des LC-NE-Systems in Verbindung (Nieuwenhuis et al. 2005).

1.5 Die LC-P3-Hypothese

Die Aktivität des LC lässt sich in tonische und phasische Entladungsmuster unterteilen. Tonische Aktivität zeichnet sich durch niederfrequente, reguläre und lang anhaltende Muster aus (Berridge und Waterhouse 2003a). Bei Wachzustand in Ruhe liegt die Entladungsfrequenz beteiligter Neuronen bei < 2 Hz, im aktiven Wachzustand bei > 2 Hz und im Deltaschlaf bei ca. 1 Hz (Foote et al. 1980). Während des REM-Schlafs ruht sie (Foote et al. 1980). Die phasische Aktivität des LC spiegelt die Reaktion auf saliente Reize wider, welche auch als neuartige oder relevante Reize zu verstehen sind (Berridge und Waterhouse 2003a). Bei Ratten tritt sie mit typischer Latenz von 15-70 ms (Berridge und Waterhouse 2003a) und bei Affen nach ca. 100-150 ms auf (Nieuwenhuis et al. 2005). Sie zeichnet sich durch ein Entladungsmuster von 2-3

Aktionspotentialen aus (Berridge und Waterhouse 2003a). Gefolgt ist dies von einer Periode unterdrückter Entladungsaktivität von ca. 300-700 ms (Berridge und Waterhouse 2003a).

Gemäß der sog. LC-P3-Hypothese trägt genau dieses phasische Entladungsmuster auch zur Entstehung der P300 und der P3a wesentlich bei (Nieuwenhuis et al. 2005): Bereits die Topografie der Projektionsareale efferenter Fasern des LC (vgl. Abbildung 1) und die Lokalisation der P300- sowie P3a-Aktivität weisen eine hohe Übereinstimmung auf (Morrison und Foote 1986; Levitt et al. 1984). So ist die NE-Innervation beispielsweise im inferioren Parietallappen und somatosensorischen Kortex besonders hoch (Foote und Morrison 1987). Zudem stimmt in der zeitlichen Summe die Latenz der phasischen Antwort des LC, die Leitungsgeschwindigkeit norepinephrinerger Fasern und der zeitliche Verlauf der Wirkung von NE mit dem Auftreten der P300 zeitlich überein (Berridge und Waterhouse 2003b; Foote et al. 1983). Ein Erklärungsansatz für das zeitlich frühere Auftreten der P3a ist die Vermutung, dass die norepinephrinerger Fasern erst den Frontallappen innervieren, bevor sie weiter posterior gelegene Kortexareale erreichen (Morrison et al. 1982; Morrison et al. 1979). Insgesamt können also sowohl die zeitlichen als auch die topografischen Charakteristika der P300 und P3a in sinnvollen Zusammenhang mit dem LC-NE-System gestellt werden (Nieuwenhuis et al. 2005). Unterschiedliche Studien sind bereits der Frage nachgegangen, ob man durch Beeinflussung des LC-NE-Systems mittels tVNS nicht auch die EKPs P300 und P3a zeitlich und morphologisch verändern kann:

So haben Ventura-Bort et al. 2018 zeigen können, dass bei kontinuierlicher tVNS über 28 Minuten mit durchschnittlicher Stimulationsintensität von 1,3 mA (0,4-3,3mA) während eines Novelty Oddball Paradigmas mit visuellem Zielreiz Veränderungen der P300 erzielt werden konnten. In ihrer Studie konnte die P300 in Reaktion auf einfache Zielreize in ihrer Amplitude nach vorangegangener tVNS signifikant erhöht werden. Die P3a blieb jedoch unveränderlich unter tVNS. Ebenso wenig konnten die Antwortzeiten durch tVNS verbessert werden. 2018 konnten Rufener et al. mit Hilfe eines auditorischen Oddball Paradigmas nachweisen, dass die Amplitude der P300 durch tVNS mit einer Intensität von 0,4 mA mit jeweils 30-sekündigen on/off-Phasen über 90 Minuten vor Beginn und fortlaufend während des Oddball Paradigmas signifikant erhöht werden konnte. Auch die Latenz der P300 konnte hier marginal signifikant verkürzt werden. Signifikante Veränderungen der Antwortzeiten konnten auch hier nicht nachgewiesen werden. Diese unterschiedlichen Ergebnisse und Studiendesigns werfen Fragen auf, dessen Beantwortung u.a. Ziel dieser beiden Studien ist.

1.6 Ziele, Fragestellungen und Untersuchungsdeterminanten der durchgeführten Studien

Mit Hilfe zweier EEG-Studien unter Zuhilfenahme jeweils eines Classic- sowie eines Novelty Oddball Paradigmas wurde folgendes durchgeführt: Anhand der Analyse der EKPs P300 und P3a nach vorangegangener tVNS wurde überprüft, ob sich die Interaktionen tVNS – gesteigerte LC-Aktivität – Modulation der P300 und P3a miteinander verknüpfen lässt. Ermöglicht also tVNS durch die vermehrte Aktivierung des LC eine erhöhte NE-Konzentration im Kortex, welche die P300 und P3a verändert? Verbindet man diese Mechanismen erfolgreich, dienen die P300 und P3a im EEG als stellvertretende und objektive Parameter für dieses Zusammenspiel. Konkret bedeutete dies, hier zu eruieren, inwiefern sich durch tVNS Amplitude und Latenz der P300 und P3a verändern. Gelingt es in diesen beiden Studien also mittels tVNS selektive Aufmerksamkeitsprozesse -repräsentiert durch die P300 und P3a- positiv zu beeinflussen? Dies vor dem Hintergrund erhöhter LC-Aktivität durch tVNS und der Rolle des LC an der Entstehung und Modulation der P300 und P3a. Es wurde dabei der Frage nachgegangen, wie sich Amplitude und Latenz der P300 in Reaktion auf einen devianten Stimulus in einem Classic- und einem Novelty Oddball Paradigma nach vorangegangener tVNS von einer Sham-Kontrolle unterscheiden. Und wie verändert sich Amplitude und Latenz der P3a in Reaktion auf einen Novelty-Stimulus in einem Novelty Oddball Paradigma nach vorangegangener tVNS im Vergleich zur Sham-Kontrolle? Um beurteilen zu können, ob die tVNS die Antwortzeit der Probanden verbessert, wurde zudem die durchschnittliche Antwortzeit auf den Devianten im Classic- und im Novelty Oddball Paradigma nach vorangegangener tVNS gemessen und mit einer Sham-Bedingung verglichen.

Zum Vergleich der Wirkung unterschiedlich starker Stimulationsintensität der tVNS auf P300, P3a und Antwortzeit, wurden zwei EEG-Studien mit zwei verschiedenen Probandenstichproben durchgeführt. Diese beiden Studien unterschieden sich dabei im Aufbau lediglich in der Stimulationsintensität der tVNS (siehe Material und Methoden).

1.7 Die vier Hypothesen dieser Studien

Vor dem Hintergrund der erwähnten, bereits veröffentlichten Daten, wurden folgende Hypothesen aufgestellt:

1. Der Einfluss von tVNS auf die LC-Aktivität und somit auf die Entstehung und Beeinflussung der P300 lässt sich analog auf die P3a übertragen.
2. Bei gelungenem Nachweis der Amplitudenerhöhung der P300 unter tVNS mit 0,4 mA (Rufener et al. 2018) war es auch Ziel, diese Ergebnisse durch sehr ähnliche Studienbedingungen zu reproduzieren und damit zu festigen. Es wurde untersucht, ob bereits 45 Minuten anstelle von 90 Minuten Stimulation vor Beginn des Classic Oddball Paradigmas ausreichend sind, um die Amplitudenerhöhung der P300 zu reproduzieren.
3. Bei der Einflussnahme auf Amplitude und Latenz der P300 kann ein intensitäts- und zeitabhängiger Effekt der tVNS angenommen werden. Bei signifikant erhöhter P300-Amplitude bei einer Intensität der tVNS von 1,3 mA (0,4-3,3 mA) ohne Vorstimulation aus Ventura-Bort et al. (2018) und bei tVNS von 0,4 mA mit 90 Vorstimulation aus Rufener et al. (2018), kann bei höherer Stimulationsintensität bereits nach 45 Minuten Vorstimulation eine signifikant erhöhte P300-Amplitude vermutet werden.
4. Es kann gemutmaßt werden, dass eine erhöhte Amplitude und/oder eine verkürzte Latenz der P300 mit kürzeren Antwortzeiten einhergeht.

2. Material und Methoden

2.1 Die Probandenstichproben

Die beiden Probandenstichproben für die im Folgenden geschilderten Studien umfassten ausschließlich gesunde Studenten der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg im Alter zwischen 20 und 31,17 Jahren. Die Altersspanne der Probanden reichte für die erste der beiden Versuchsreihen von 20,00-31,17 Jahren ($M = 23,47$, $SD = 3,31$), darunter 15 weibliche Probandinnen und 8 männliche Probanden. In der zweiten Versuchsreihe ergab sich eine Altersspanne von 18,83-30,17 Jahren ($M = 22,99$, $SD = 2,47$), darunter 14 weibliche Probandinnen und 9 männliche Probanden. Sämtliche Messungen wurden im Zeitraum zwischen dem 15.11.2017 und 22.10.2018 durchgeführt.

Zum Ausschluss aus den Studien führten folgende Kriterien:

1. Erkrankungen des ZNS (insbesondere Epilepsie, Depression und Migräne)
2. Eingeschränkte Hörleistung
3. Eine positive Familienanamnese für Epilepsie
4. Herzrhythmusstörungen
5. Schwangerschaft
6. Dermatologische Erkrankungen wie atopischer Dermatitis, Psoriasis vulgaris oder Ekzeme an der Kopfhaut
7. Das Tragen eines Cochlea-Implantats
8. Das Tragen von Herz- oder Hirnschrittmachern
9. Die regelmäßige Einnahme von Medikamenten (ausgenommen Kontrazeptiva)

Jeder Proband wurde im Vorfeld der Versuchsdurchführung über den genauen Ablauf informiert sowie nach den oben genannten Ausschlusskriterien überprüft. Dies erfolgte initial mündlich. Unmittelbar vor der Testung wurden sämtliche Probanden gebeten eine schriftliche Einverständniserklärung durchzulesen und diese im Falle ihres Einverständnisses zu unterzeichnen.

Die Studien erfolgten nach Zustimmung durch die zuständige Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg.

2.2 Das Classic Oddball Paradigma

Um den Einfluss der tVNS auf die P300 untersuchen zu können, wurde ein auditorisches Oddball Paradigma für den ersten Teil des Versuchsaufbaus gewählt. Dieses bestand aus zwei zeitlich und inhaltlich identischen Durchgängen mit jeweils 120 Standardtönen und 30 Devianten und wurde über die Präsentationssoftware Presentation (Neurobehavioral Systems Inc. (USA)) abgespielt. Insgesamt wurden so jedem Probanden bei einer Dauer von ca.10,5 Minuten 240 Standardtöne und 60 Devianten präsentiert,

wobei zwischen erstem und zweitem Durchgang eine kurze Pause von wenigen Minuten stattfand. Die Präsentation der Töne erfolgte binaural über Kopfhörer (Sennheiser HD 65 TV).

Der Standardton, der in diesem Paradigma in 80 % der Fälle auftrat, war ein Sinuston mit einer Frequenz von 1000 Hz und 70 dB bei einer Dauer von 70 ms. Die ersten und letzten 10 ms gehörten zur Ein- und Ausschleichphase, die Plateauphase des Tons dauerte 50 ms. Der gewählte Deviant unterschied sich vom Standardton in der Auftretenswahrscheinlichkeit (20%) und in der Frequenz (2000 Hz). Dieser Deviant war der Zielton, auf den der Proband während des gesamten Paradigmas stets mit schnellstmöglichem Drücken des Zeigefingers seiner dominanten Hand auf die Leertaste der ihm vorliegenden Computertastatur reagieren sollte. Jeder Proband wurde explizit darauf hingewiesen, nur auf diesen Ton zu reagieren. Um den Zielton als solchen erkennen zu können, wurde jedem Probanden kurz vor dem eigentlichen Beginn des Paradigmas dieser Zielton fünf Mal in kurzer Abfolge präsentiert, sodass dieser mit Beginn des Paradigmas problemlos wiedererkannt werden konnte. Die beschriebenen Stimuli (Standardton und Zielton) wurden in randomisierter Abfolge bei ebenfalls randomisierten Interstimulusintervallen von 1500, 1750 und 2000 ms präsentiert. Um motorische Artefakte im EEG zu vermeiden, wurde jeder Proband gebeten, während des Versuchs ein weißes Kreuz mit den Augen zu fixieren, welches sich in der Mitte eines sonst schwarzen Computerbildschirms unmittelbar vor dem Probanden befand. Darüber hinaus wurden die Probanden angehalten, sich während der Messung nicht zu bewegen sowie übermäßiges Blinzeln und Kontraktionen der Kiefermuskulatur zu vermeiden. Schließlich wurden die Probanden instruiert, bei Fehlreaktionen -wie z.B. dem Drücken auf die Leertaste nach einem Standardton- das Paradigma dennoch nahtlos fortzuführen.

2.3 Das Novelty Oddball Paradigma

Zur Untersuchung des Einflusses von tVNS auf die P3a und P300 wurde ein Novelty Oddball Paradigma ausgewählt, welches nach einer Pause von ein bis zwei Minuten dem Classic Oddball Paradigma folgte. Dieses unterschied sich von diesem darin, dass neben Standardton und Deviant als dritter Parameter noch zusätzliche Novelty-Stimuli präsentiert wurden. Bei diesen handelte es sich um sechs verschiedene Geräusche aus unterschiedlichen Kategorien: Tiergeräusche (ausgenommen denen von Vögeln), Vogelgeräusche, Pieptöne aus Computerspielen, menschliche Geräusche und zufällige Geräusche wie beispielsweise ein Telefon oder Hammer. Hierbei wurden dieselben Geräusche wie bereits in den Studien von Brown et al. (2015) sowie Spencer et al. (2001) übernommen. Die Absicht hinter diesen diversen Reizen war es, etwaige Habituationsmechanismen zu vermeiden. Die akustische Qualität der Standardtöne und Devianten war identisch zum Classic Oddball Paradigma, verändert wurde lediglich die Auftretenswahrscheinlichkeit. So bestand in einem Durchgang die Anzahl der Standardtöne diesmal 138, während der Deviant- und Novelty-Stimulus je 18 Mal präsentiert wurden. In der Gesamtzahl ergaben sich bei zwei Durchgängen somit 276 Standardtöne, 36 Devianten und 36 Novelty Stimuli bei identischer zeitlicher Dauer wie beim Classic Oddball Paradigma. Sowohl die Abfolge der auditorischen Stimuli als auch die der Interstimulusintervalle (1500, 1750 oder 2000 ms) erfolgte erneut in randomisierter Form.

Keiner der Probanden wurde auf das Auftreten der Novelty-Stimuli in diesen beiden Durchgängen im Voraus hingewiesen. Die Aufgabenstellung war identisch zu der im Classic Oddball Paradigma.

2.4 Die transkutane Vagusnervstimulation (tVNS)

Im Rahmen der tVNS wurden für die beiden Probandenstichproben der beiden Studien jeweils unterschiedliche Stimulationsintensitäten gewählt:

2.4.1. tVNS mit 0,4 mA Stimulationsintensität (Studie 1)

Die Demoversion des NEMOS®-Stimulator der Firma Cerbomed (Erlangen, Deutschland) wurde für die tVNS der ersten Gruppe verwendet. Die Originalversion dieses Stimulators besitzt seit 2010 die europäische Zulassung und CE Kennzeichnung als Therapieoption gegen Epilepsie und ist in Deutschland, Österreich, der Schweiz und Italien verfügbar (Ben-Menachem et al. 2015) (vgl. Abbildung 5). Die verwendete Demoversion entsendete Strompulse mit einer maximalen Intensität von 0,4 mA bei einer Stimulationsfrequenz von 25 Hz und einer Pulsdauer von 250 μ s. Die Stimulation erfolgte hierbei jeweils alternierend 30 Sekunden „on“ gefolgt von 30 Sekunden „off“. Zu Beginn jeder on-Phase begann die Stimulation mit einer Stromstärke von 0,1 mA und steigerte sich dann innerhalb weniger Sekunden in 0,1 Intervallen auf die maximale Stimulationsstärke von 0,4 mA, bei der sie innerhalb der Stimulationsphase dann bis zur off-Phase sistierte. Dies stellte eine Stromstärke dar, die keiner der Probanden als schmerzhaft empfand, und wenn spürbar wahrgenommen, dann nur als leichtes Kribbeln zu Beginn jeder Stimulationsphase, welches im Verlauf verschwand. Die gewählten Stimulationsparameter waren identisch zu denen aus der Vorgängerstudie von Rufener et al. (2018). Bereits Colzato et al. (2017), Sellaro et al. (2015), Steenbergen et al. (2015) und Beste et al. (2016) verwendeten vergleichbare Einstellungen für vorangegangene tVNS-Studien.



Abbildung 5: NEMOS®-Neurostimulationsgerät mit Ohrelektroden und Stimulationseinheit; Cerbomed GmbH, Erlangen, Deutschland.

2.4.2. tVNS mit 4 mA Stimulationsintensität (Studie 2)

Für die tVNS der zweiten Probandenstichprobe wurde ein Digitimer-Stimulator, Modell: DS7A, Seriennummer: DS7A-841 (Limited Company (Ltd.), -Welwyn Garden City, England-), zur transkutanen Stimulation von Nerven und Muskeln verwendet (vgl. Abbildung 6). Als Stimulationsintensität wurde eine Stromstärke von 4 mA appliziert, ohne dass hierbei eine aufsteigende Phase bis zur maximalen Stimulationsintensität stattfand. Entsendet wurden biphasische Rechteckimpulse bei einer eingestellten Maximalspannung von 200 Volt und einer Pulsweite von 200 μ s. Da es sich in dieser Bedingung um eine 10-fach höhere Intensität handelte, wurde bei jedem Probanden zunächst probeweise stimuliert und die individuelle Toleranz respektiert. Dies führte dazu, dass 3 Probanden nur mit einer Intensität von 3,5 mA anstelle von 4 mA stimuliert wurden.



Abbildung 6: Digitimer-Stimulator, Parameter hier so zu sehen wie für die Stimulation gewählt

2.5 Experimenteller Ablauf

Sämtliche Probanden absolvierten den Versuch unter je zwei Versuchsbedingungen (tVNS und Sham).

Der zeitliche Mindestabstand der beiden Messtermine betrug eine Woche. Für die erste Studie der tVNS mit 0,4 mA Intensität betrug er durchschnittlich 13 Tage (SD = 10,76), für die zweite Studie mit 4 mA durchschnittlich 8,24 Tage (SD = 5,20). So wurde versucht zu verhindern, dass sich eine vorangegangene tVNS auch noch beim zweiten Versuchstermin eines Probanden unter Sham-Bedingung im Sinne einer Langzeitwirkung auf EEG- und Verhaltensdaten auswirken konnte. Zur Vermeidung zirkadianer Schwankungen physiologischer Parameter, die sich dann in EEG- und Verhaltensdaten manifestieren könnten, absolvierten die Probanden den Versuch jeweils zur nahezu gleichen Uhrzeit. Innerhalb einer Stichprobe wurden die Messungen stets unter balancierter Reihenfolge der Stimulations- und Sham-Bedingung durchgeführt. Die Probanden absolvierten also abwechselnd in der ersten Sitzung den Versuch

unter Stimulationsbedingung, während der jeweils zweite Versuchsdurchgang unter Sham-Bedingung ablief und vice versa. Während der Messung saßen die Probanden in einem stillen Raum auf einem bequemen Stuhl mit Armlehnen. Begonnen wurde jede Sitzung mit der Befestigung der Stimulationselektroden. Abhängig von der Versuchsbedingung wurden die Stimulationselektroden an unterschiedlichen Lokalisationen positioniert. Im Verum-Durchgang unter Stimulation des Nervus vagus wurden die Elektroden am linken Ohr im Bereich der Cymba conchae angebracht, um den ABVN zu stimulieren (vgl. Abbildung 8 und 10). In der Sham-Bedingung wurden die Stimulationselektroden am Ohrläppchen befestigt (vgl. Abbildung 9 und 11), um so das Innervationsgebiet des Nervus vagus bewusst zu verfehlen (Fallgatter et al. 2003; Peuker und Filler 2002). Hier sei erwähnt, dass durch die Position der Stimulationselektroden am Ohrläppchen nicht nur der Nervus vagus verschont bleibt, sondern Kraus et al. (2013) darüber hinaus nachweisen konnten, dass auf diese Weise auch keinerlei Erregungen in Kortex oder Hirnstamm generiert werden. Dennoch war auch in dieser Bedingung der jeweilige Stimulator eingeschaltet, sodass Stromimpulse in der für den Versuchsdurchgang entsprechenden Intensität appliziert wurden. Der Proband konnte so im Glauben gelassen werden, er stünde unter Stimulationsbedingung. Hierdurch wurde eine Sham-Bedingung bzw. eine Scheinstimulation ohne Nachvollziehbarkeit für den Probanden geschaffen, die es ermöglichte, die Daten jedes einzelnen Versuchsteilnehmers mit und ohne tVNS zu vergleichen.



Abbildung 8: Beispielproband unter Stimulationsbedingung (tVNS mit 0,4 mA Intensität); Die Stimulationselektroden sind hier an der Cymba conchae positioniert.



Abbildung 9: Beispielproband unter Sham-Bedingung (Sham-Stimulation mit 0,4 mA Intensität); Die Stimulationselektroden sind hier am Ohrläppchen positioniert



Abbildung 10: Beispielproband unter Stimulationsbedingung (tVNS mit 4 mA Intensität). Die Stimulationselektroden sind hier an der Cymba conchae positioniert.



Abbildung 11: Beispielproband unter Sham-Bedingung (Sham-Stimulation mit 4mA Intensität); Die Stimulationselektroden sind hier am Ohrläppchen positioniert; hier nicht sichtbar, da mit Klebestreifen fixiert, um Kontaktabbruch während der Stimulation zu verhindern

Begonnen wurde die Stimulation sobald der Proband auf dem Stuhl vor dem Computer im Versuchsraum Platz genommen hatte und ohne Unterbrechung bis zum Ende des Versuchs fortgeführt (vgl. Abbildung 7). Der Computerbildschirm, auf dem der Beginn und das Ende des jeweiligen Paradigmas schriftlich ankündigt wurde, war ca. 50 cm vom Probanden entfernt. Die Tastatur befand sich auf dem Schreibtisch unmittelbar vor dem Probanden, sodass dieser problemlos mit der dominanten Hand die für die Versuchsdurchführung notwendige Leertaste erreichen konnte.

Nach zwischenzeitlichem Anbringen der EEG-Haube mit entsprechenden Elektroden sowie Erreichen der Zielwiderstände derer, hatte genau 45 Minuten Stimulation bzw. Scheinstimulation vor Beginn der Bearbeitung des Classic Oddball Paradigmas stattgefunden (vgl. Abbildung 7). Kurz vor Beginn des Classic Oddball Paradigmas wurden dem Probanden die Kopfhörer aufgesetzt, über die in einheitlicher Lautstärke die unterschiedlichen Töne präsentiert wurden. Nach Abschluss der Bearbeitung des Classic Oddball Paradigmas erfolgte eine kurze Pause, in der die Kopfhörer kurz abgenommen werden konnten, bevor sie dem Probanden kurz vor Beginn des Novelty Oddball Paradigmas wieder aufgesetzt wurden.

Zu Beginn des Novelty Oddball Paradigmas lag die Vorstimulationsdauer nun bei 60 min. Auch während dessen Bearbeitung wurde die Stimulation fortgesetzt und kam erst nach Beendigung des Novelty Oddball Paradigmas nach ca. 70,5 Minuten zum Erliegen (vgl. Abbildung 7).

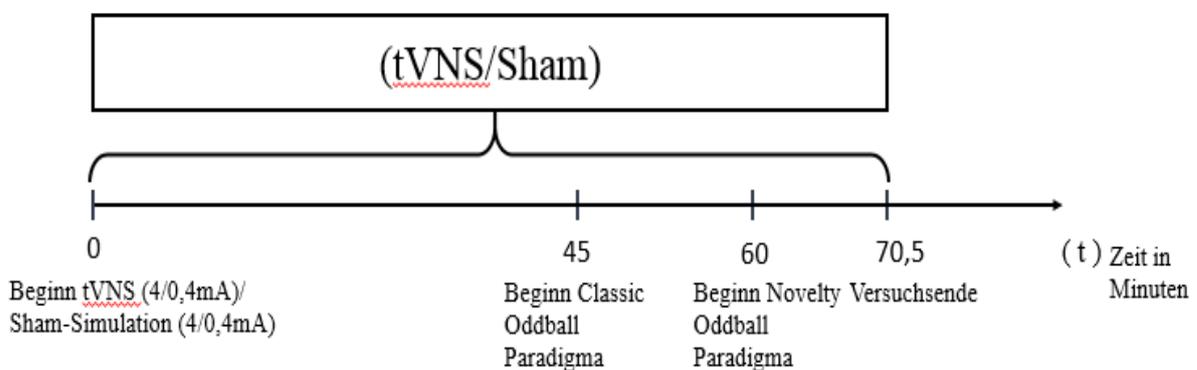


Abbildung 7

Durch diesen experimentellen Aufbau konnten folglich die notwendigen Bedingungen für zwei einfach-verblindete, Sham-kontrollierte Studiendesigns mit je zwei abhängigen Stichproben erfüllt werden.

2.6 Erhebung und Verarbeitung der EEG-Daten

Zur Erhebung der elektrophysiologischen Daten wurde ein 34-Kanal-EEG verwendet, dessen Elektrodenanordnung dem internationalen 10-20-System gehorcht. An EEG-Hauben der Marke EASYCAP® (© Brain Products GmbH, Gilching, Deutschland) wurden folgende Ag/AgCl-Elektroden

befestigt und abgeleitet: Fp1, Fp2, Fz, F3, F4, F7, F8, FC1, FC2, FC5, FC6, Cz, C3, C4, CP1, CP2, CP5, CP6, Pz, P3, P4, P7, P8, T7, T8, TP9, TP10, P7, P8. PO9, PO10, Oz, O1, O2. Als Erdungselektrode diente die AFz-Elektrode, während die Referenzelektroden jeweils am rechten und linken Processus mastoideus befestigt wurden.

Um artifizielle Muskelpotentiale durch gelegentliche Lidschlüsse oder etwaige Augenbewegungen zu erfassen und in der anschließenden EEG-Datenverarbeitung aussortieren zu können, wurden weitere Elektroden im Sinne eines Elektrookulogramms positioniert. Während zur Erfassung von vertikalen Augenbewegungen und Lidschlussartefakten eine Elektrode knapp unterhalb der rechten Augenhöhle befestigt wurde, befand sich die Elektrode zur Aufzeichnung der lateralen Augenbewegungen seitlich der rechten Augenhöhle.

Zur Einstellung der Zielimpedanzen von $< 10 \text{ k}\Omega$ wurde vorab die Kopfhaut unterhalb der jeweiligen Elektroden mittels in 70-prozentigen Isopropanol getränkten Wattestäbchen entfettet, um anschließend an eben diesen Stellen ein leitfähiges, elektrolytisches Gel aufzutragen, welches salzfrei, abrasiv und hypoallergen war (ABRALYT 2000, EASYCAP).

Das EEG wurde bei einer Abtastfrequenz von 1000 Hz kontinuierlich aufgezeichnet sowie unter Verwendung des BrainAmp DC-amplifier (BrainVision Recorder 1.20; Brainproducts, München, Deutschland) verstärkt. Die Verhaltensdaten der Probanden, in diesem Falle die Antwortzeit, also die Zeitspanne zwischen Präsentation des Devianten und dem Reagieren durch das Drücken auf die Leertaste, wurde durch die Presentation Software (Neurobehavioral systems Inc, USA) registriert.

In der weiteren Datenverarbeitung wurden offline mit Hilfe eines Bandpassfilters ausschließlich EEG-Daten im Frequenzbereich von 0,1 – 60 Hz berücksichtigt. Systematische Artefakte durch Augenbewegungen sowie durch die tVNS wurden mittels einer unabhängigen Komponentenanalyse (Independent Component Analysis, ICA) korrigiert. Unsystematische Artefakte mit einer Amplitude von mehr als $100 \mu\text{V}$ (z.B. durch Aktivität der mimischen Muskulatur) wurden automatisch entfernt. Schließlich wurden die Daten zur weiteren Analyse in Segmente von je 1000 ms unterteilt, wobei hier jeweils 200 ms vor und 800ms nach Auftreten der unterschiedlichen Stimuli des jeweiligen Paradigmas Segmente erfasst wurden. Als Baseline-korrektur wurde die Prästimuluszeit von -100 ms bis Einsetzen des Stimulus gewählt. Im nächsten Schritt wurden alle Segmente für Standardton, Deviant und Novelty-Stimulus (dieser nur im Novelty Oddball Paradigma) eines Versuchsteilnehmers pro Stimulationsbedingung (tVNS und Sham) und Paradigma separat gemittelt. Hierbei wurden jeweils die Fz-, Cz-, und Pz-Elektroden ausgewählt und in einem Zeitintervall von 290-390 ms nach Stimulusauftreten die Amplitude des EKPs analysiert. Zur Analyse und Auswertung wurde jeweils die Elektrode verwendet, welche die Topografie des EKPs am besten erfasst. Für die P300 wurde daher die Amplitude über der Pz-Elektrode verwendet (Polich 2007), während für die P3a die Amplitude der Fz-Elektrode ausgewertet wurde (Spencer et al. 2001). Die Latenzen der EKPs sind definiert als das Zeitintervall zwischen Stimuluspräsentation und Auftreten der maximal gemessenen EEG-Amplitude im Zeitraum von 290-390 ms nach Reizdarbietung.

Für die weitere Auswertung wurden nur die Daten von Probanden, für welche für alle Bedingungen jeweils eine ausreichende Zahl analysierbarer Segmente vorhanden war, berücksichtigt. Infolge dieser Bedingung mussten vier Probanden ausgeschlossen werden. Gründe hierfür waren zum einen das Auftreten technischer Defekte am Kopfhörer. Andererseits führten aber auch Missverständnisse in der Aufgabenbearbeitung des Paradigmas mit inadäquaten Reaktionen oder Unaufmerksamkeit zum Ausschluss in der weiteren Auswertung.

Sämtliche Arbeitsschritte wurden mit Hilfe der BrainVision Analyzer Software (Version 2.1.0.327, Brainproducts, München, Deutschland) durchgeführt.

2.7 Die Statistische Analyse

Die statistische Auswertung dieser Promotionsarbeit wurde mit Hilfe von IBM SPSS Statistics 22.0 durchgeführt.

2.7.1 Statistische Analyse der Verhaltensdaten

Die abhängige Variable in der statistischen Analyse der Verhaltensdaten war die gemittelte, korrigierte Antwortzeit der einzelnen Probanden auf den devianten Stimulus. Korrigiert meint hierbei, dass einzelne Antwortzeiten eines Probanden, die mehr als zwei Standardabweichungen von seinem probandenspezifischen Mittelwert entfernt lagen, nicht berücksichtigt wurden. Mittels mehrfaktorieller Varianzanalysen (ANOVAs) wurde der Effekt der tVNS auf die Antwortzeit auf deviante Stimuli untersucht.

Für die Analyse der Verhaltensdaten wurden die Innersubjektfaktoren *Stimulation* (tVNS, Sham) und *Paradigma* (Classic Oddball, Novelty Oddball) gewählt. Der Zwischensubjektfaktor war die *Intensität* (4mA, 0,4 mA).

2.7.2 Statistische Analyse der EEG-Daten

In der Auswertung der EEG-Daten waren die abhängigen Variablen jeweils die Amplitude der einzelnen EKPs in Mikrovolt (μV) sowie die Latenz der jeweiligen Amplitude des EKPs in Millisekunden (ms). Die Amplitude des EKPs wurde definiert als Differenz des EKPs evoziert durch den devianten Stimulus abzüglich des EKPs auf den Standard-Stimulus.

Mittels mehrfaktorieller Varianzanalysen (ANOVAs) wurde der Effekt der tVNS auf die mittleren Amplituden der P300 über der Pz-Elektrode und der P3a über der Fz-Elektrode sowie deren jeweilige Latenz untersucht. Als Innersubjektfaktoren zur Analyse der EEG-Daten wurden die Faktoren *Stimulation* (tVNS, Sham) und *Paradigma* (Classic Oddball, Novelty Oddball) gewählt. Zwischensubjektfaktor war auch hier die *Intensität* (4 mA, 0,4 mA).

3. Ergebnisse

3.1 Resultate der Verhaltensdaten

In der Analyse der Antwortzeit der Probanden zeigte sich eine signifikante Interaktion der Faktoren *Paradigma* und *Intensität* ($F_{1,43} = 4,049$, $p = 0,05$, $\eta^2 = 0,86$). Dies weist auf einen Paradigma-abhängigen Effekt der tVNS auf die Antwortzeit hin. Dabei variiert die Antwortzeit abhängig von der unterschiedlich hohen Intensität in den beiden Paradigmen verschieden. Dies jedoch unabhängig vom Faktor *Stimulation*. Zudem zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt für den Faktor *Paradigma* ($F_{1,43} = 189,295$, $p < 0,001$, $\eta^2 = 0,815$) sowie ein marginal signifikanter Haupteffekt für den Faktor *Intensität* ($F_{1,43} = 3,857$, $p = 0,056$, $\eta^2 = 0,082$).

Mittels einer 2 x 2 ANOVA mit den Innersubjektfaktoren *Stimulation* und *Paradigma* wurde die Interaktion der Faktoren *Paradigma* und *Intensität* genauer aufgeschlüsselt. Hierbei zeigte sich sowohl für die Intensität von 0,4 mA ($F_{1,22} = 108,530$, $p < 0,001$, $\eta^2 = 0,831$) als auch für die Intensität von 4 mA ($F_{1,21} = 102,233$, $p < 0,001$, $\eta^2 = 0,830$) ein signifikanter Haupteffekt für den Faktor *Paradigma*.

In anschließenden t-Test für abhängige Stichproben wurden die Antwortzeiten für die beiden unterschiedlichen Stimulationsintensitäten in den beiden Paradigmen miteinander verglichen. So konnten sowohl für die tVNS- als auch für die Sham-Bedingung der jeweiligen Intensität die Differenzen der Antwortzeiten und deren Signifikanz ermittelt werden (vgl. Tabelle 1).

3.1.1 Vergleich Classic- vs. Novelty Oddball Paradigma

Sowohl unter tVNS als auch Sham-Bedingung konnte bei einer Intensität von 4 mA eine signifikante Differenz der Antwortzeit zwischen Classic- und Novelty Oddball Paradigma festgestellt werden (vgl. Tabelle 1).

Unter tVNS und Sham-Durchgang bei einer Intensität von 0,4 mA unterschied sich die Antwortzeit zwischen Classic- und Novelty Oddball Paradigma ebenfalls signifikant (vgl. Tabelle 1).

Es lässt sich somit schlussfolgern, dass die Antwortzeiten der Probanden sowohl unabhängig von der Stimulationsbedingung (tVNS, Sham) als auch -intensität (0,4mA, 4mA) im Novelty Oddball verglichen mit dem Classic Oddball stets signifikant verlängert sind.

	Classic Paradigma	Oddball	Novelty Paradigma	Oddball	Differenz vs. Oddball Paradigma	Classic Novelty	Signifikanz der Differenz
tVNS 4 mA	M = 397,35 SD = 58,65		M = 464,81, SD = 72,87		M = 67,46, SD = 34,88		p < 0,001
Sham 4 mA	M = 402,19, SD = 62,48		M = 464,43, SD = 72,48		M = 62,24, SD = 40,60		p < 0,001
tVNS 0,4 mA	M = 375,42, SD = 57,86		M = 424,37, SD = 59,66		M = 48,90, SD = 27,61		p < 0,001
Sham 0,4 mA	M = 373,59, SD = 53,22		M = 421, 28, SD = 65,23		M = 47, 69, SD = 27,66		p < 0,001

Tabelle 1: Paradigma-abhängige Resultate der Antwortzeiten

3.1.2 Vergleich der Stimulationsintensitäten 4 mA vs. 0,4 mA auf die Verhaltensdaten

Eine signifikante Differenz zeigte sich in der Antwortzeit im Novelty Oddball unter tVNS mit einer Intensität von 4 mA verglichen mit 0,4 mA: Die Antwortzeit war bei 4 mA im Vergleich zu 0,4 mA signifikant verlängert (vgl. Abbildung 12 und Tabelle 2)

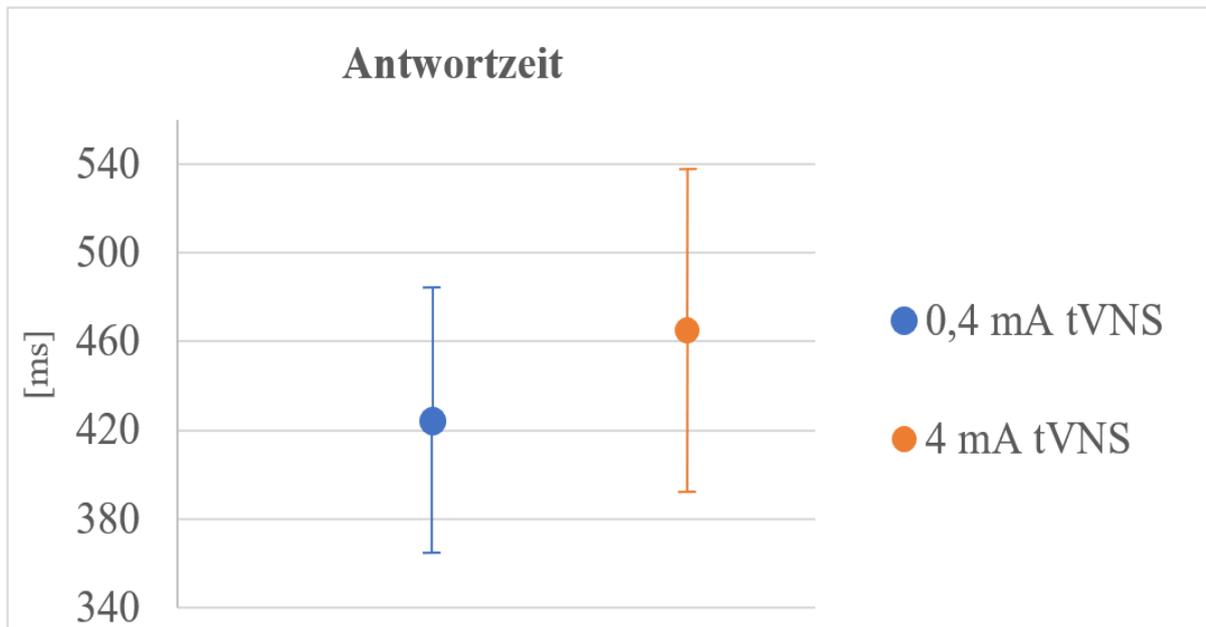


Abbildung 12: mittlere Reaktionszeit der unterschiedlichen Probandengruppen auf den devianten Stimulus im Novelty Oddball Paradigma in Abhängigkeit der Stimulationsintensität. TVNS bei 0,4 mA (blau) und tVNS bei 4 mA (orange). Die Fehlerbalken zeigen die Standardabweichung.

Eine signifikante Differenz der Antwortzeit ergab sich auch im Novelty Oddball unter Sham-Bedingung bei einer Intensität von 4 mA im Vergleich zu 0,4 mA.

Die Antwortzeit ist unter Sham-Bedingung bei einer Intensität von 4 mA im Vergleich zu 0,4 mA im Novelty Oddball ebenfalls signifikant verlängert (vgl. Abbildung 13 und Tabelle 2).



Abbildung 13: mittlere Reaktionszeit der unterschiedlichen Probandengruppen auf den devianten Stimulus im Novelty Oddball Paradigma in Abhängigkeit der Stimulationsintensität. Sham-Stimulation bei 0,4 mA (blau) und 4 mA (orange). Die Fehlerbalken zeigen die Standardabweichung.

	0,4 mA	4 mA	Differenz 4ma vs. 0,4 mA	Signifikanz der Differenz
tVNS	M = 424,37, SD = 59,66	M = 464,81, SD = 72,87	40,48	P = 0,047
Sham	421,28 SD = 65,23	M = 464,43, SD = 72,48	43,15	p = 0,042

Tabelle 2: Intensitätsabhängige Resultate der Antwortzeiten in ms im Novelty Oddball Paradigma

3.1.3. Zusammenfassung der Verhaltensdaten

Erkennbar ist somit ein intensitätsabhängiger Effekt auf die Antwortzeit, der jedoch unabhängig davon ist, ob tVNS oder Sham-Stimulation stattfindet und zudem nur im Novelty- und nicht im Classic Oddball Paradigma zu beobachten ist. Die Differenz der Antwortzeit ist hierbei unter Sham-Bedingung im Vergleich zur Stimulationsbedingung größer.

3.2. Resultate der EEG-Daten

Die ANOVA für die Innersubjektfaktoren *Stimulation* und *Paradigma* und den Zwischensubjektfaktor *Intensität* zeigte einen signifikanten Haupteffekt für die Interaktion *Stimulation* und *Intensität* ($F_{1,43} = 4,705$, $p = 0,036$, $\eta^2 = 0,099$) und eine signifikante Interaktion *Paradigma* und *Intensität* ($F_{1,43} = 5,021$, $p = 0,030$, $\eta^2 = 0,105$). Zudem ergab sich ein signifikanter Haupteffekt für den Faktor *Intensität* ($F_{1,43} = 9,778$, $p = 0,003$, $\eta^2 = 0,185$) und ein marginal signifikanter Haupteffekt für den Faktor *Paradigma* ($F_{1,43} = 3,468$, $p = 0,069$, $\eta^2 = 0,075$).

Um diese Interaktionen genauer aufzuschlüsseln, wurde eine 2 x 2 ANOVA mit den Innersubjektfaktoren *Stimulation* und *Paradigma* durchgeführt. Signifikante Haupteffekte ergaben sich hierbei für die Faktoren *Stimulation* ($F_{1,43} = 12,822$, $p = 0,002$, $\eta^2 = 0,379$) und *Paradigma* ($F_{1,43} = 8,442$, $p = 0,008$, $\eta^2 = 0,287$).

3.2.1 P300 im Classic Oddball Paradigma

Ein anschließender t-Test für gepaarte Stichproben zeigte eine signifikante Differenz der P300 unter tVNS gegenüber Sham-Bedingung bei einer Intensität von 4 mA. Die Amplitude der P300 war hierbei unter tVNS signifikant reduziert (vgl. Abbildung 14 und Tabelle 3).

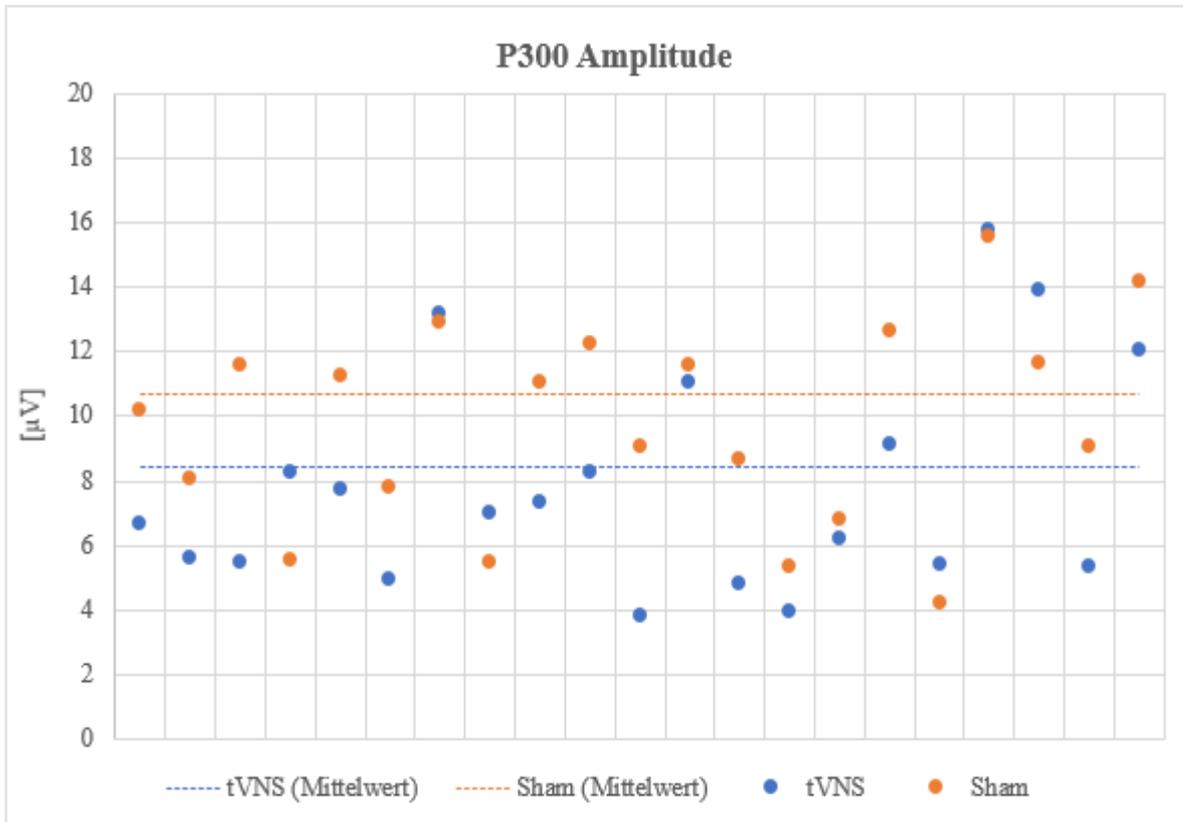


Abbildung 14: P300-Amplitude jedes einzelnen Probanden (Punkte vertikal gegeneinander aufgetragen) und aller Probanden (gestrichelte Linie) im Classic Oddball Paradigma jeweils unter tVNS bei 4 mA (blau) und Sham bei 4 mA (orange).

Unter tVNS mit einer Intensität von 0,4 mA ließen sich keine signifikanten Unterschiede der Amplitude der P300 zwischen Stimulations- und Sham-Bedingung feststellen.

3.2.2 P300 im Novelty Oddball Paradigma

Eine marginal signifikante Differenz zwischen Stimulations- und Sham-Bedingung konnte auch in einem t-Test, diesmal jedoch für die mittlere Amplitude in μV im Novelty Oddball verzeichnet werden. Die Amplitude war hier in der tVNS-Bedingung gegenüber der Sham-Bedingung ebenfalls reduziert (vgl. Abbildung 15 und Tabelle 3).

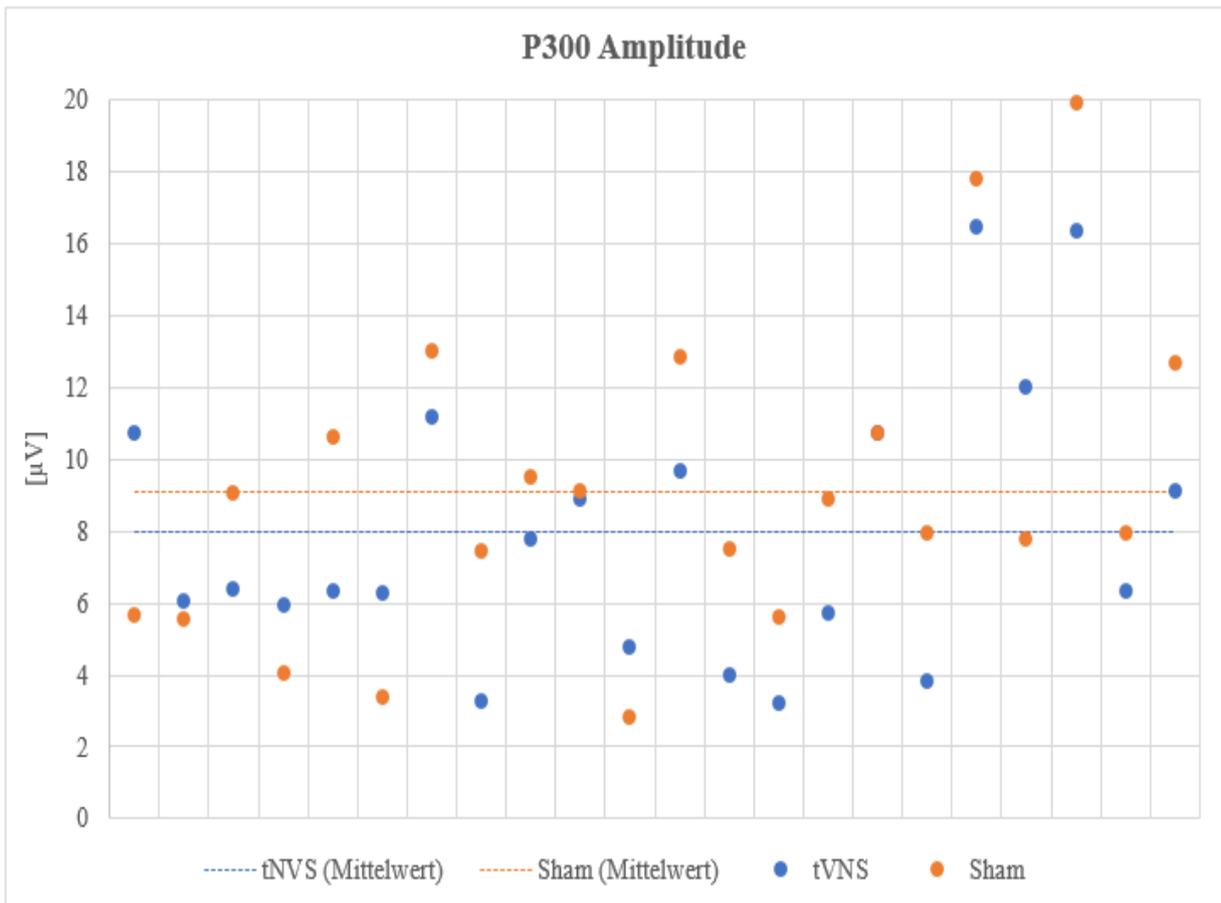


Abbildung 15: P300-Amplitude jedes einzelnen Probanden (Punkte vertikal gegeneinander aufgetragen) und gemittelt über alle Probanden (gestrichelte Linie) im Novelty Oddball Paradigma jeweils unter tVNS bei 4 mA (blau) und Sham bei 4 mA (orange).

Hieraus lässt sich schlussfolgern, dass unter tVNS mit einer Intensität von 4 mA die Amplitude der P300 im Vergleich zur Sham-Stimulation im Classic Oddball signifikant und im Novelty Oddball marginal signifikant verringert ist.

Unter tVNS mit einer Intensität von 0,4 mA lassen sich keine signifikanten Unterschiede der Amplitude der P300 zwischen Stimulations- und Sham-Bedingung im Novelty Oddball Paradigma beobachten.

Amplitude der P300 in μV		
	Classic Oddball Paradigma	Novelty Oddball Paradigma
tVNS 4 mA	M = 8,41, SD = 4,10	M = 7,97, SD = 3,78
Sham 4 mA	M = 10,68, SD = 5,31	M = 9,10, SD = 4,28
Amplitudendifferenz tVNS vs. Sham	M = - 2,27, SD = 3,14	M = - 1,13, SD = 2,82
Signifikanz der Amplitudendifferenz	t (21) = - 3,385, p = 0,003	(t (21) = - 1,880, p = 0,074)

Tabelle 3

3.2.3 P3a im Novelty Oddball Paradigma

Bei der Analyse des EKPs P3a in den verschiedenen Versuchsbedingungen konnte in einer mehrfaktoriellen ANOVA für den Innersubjektfaktor *Stimulation* und den Zwischensubjektfaktor *Intensität* weder ein signifikanter Haupteffekt noch eine Interaktion ermittelt werden. Im Zuge dessen wurde auf eine weitere, spezifischere Analyse etwaiger Haupteffekte der einzelnen Inner- und Zwischensubjektfaktoren verzichtet.

In der Konsequenz lässt sich also zusammenfassen, dass weder unter tVNS mit einer Intensität von 0,4 mA noch von 4 mA die Amplitude des EKP P3a im Novelty Oddball Paradigma signifikant verändert wird.

3.2.4 Ergebnisse der P300- und P3a-Latenz

Schließlich wurden noch die Effekte der einzelnen Stimulationsbedingungen auf die jeweilige Latenz der EKPs P300 und P3a analysiert:

Auch hier konnte in einer mehrfaktoriellen ANOVA für den Innersubjektfaktor *Stimulation* und den Zwischensubjektfaktor *Intensität* kein signifikanter Haupteffekt nachgewiesen werden. Auch für die Interaktion zwischen den Faktoren *Stimulation* und *Intensität* ergab sich keine Signifikanz. Zusammenfassend bedeutete dies, dass tVNS weder mit einer Intensität von 0,4 mA noch von 4 mA signifikante Effekte auf die Latenz der P300 oder P3a in den unterschiedlichen Paradigmen hat.

3.2.5 Zusammenfassung der EEG-Ergebnisse

Es lässt sich schlussfolgern, dass unter tVNS mit einer Intensität von 4 mA die Amplitude der P300 im Vergleich zur Sham-Stimulation im Classic Oddball signifikant und im Novelty Oddball marginal signifikant verringert ist.

Unabhängig von der Stimulationsintensität ergaben sich unter tVNS keine signifikanten Effekte auf die P3a.

4. Diskussion

Mit Hilfe der geschilderten EEG-Studien konnten folgende signifikante Zusammenhänge beobachtet werden:

Es besteht ein intensitätsabhängiger, jedoch stimulationsunabhängiger Effekt auf die Antwortzeit im Novelty Oddball Paradigma: Die Antwortzeit im Novelty Oddball Paradigma ist bei einer Intensität von 4 mA im Vergleich zu 0,4 mA signifikant verlängert. Dies kann sowohl in der tVNS- als auch in der Sham-Bedingung beobachtet werden.

Die Amplitude der P300 im Classic Oddball Paradigma ist stimulations- und intensitätsabhängig: Unter tVNS mit einer Intensität von 4 mA ist die Amplitude der P300 verglichen mit der Sham-Bedingung im Classic- signifikant und im Novelty Oddball Paradigma marginal signifikant verringert.

In folgenden Aspekten konnten keine signifikanten Zusammenhänge festgestellt werden:

Die Antwortzeit im Classic- sowie im Novelty Oddball Paradigma unterscheidet sich jeweils nicht signifikant zwischen tVNS- und Sham-Bedingung, unabhängig von der Stimulationsintensität.

Es kann kein signifikanter Unterschied der P300-Amplitude zwischen Stimulations- und Sham-Bedingung bei einer Intensität der tVNS von 0,4 mA im Classic- oder Novelty Oddball Paradigma festgestellt werden.

Unabhängig von der Stimulationsintensität konnte keine tVNS-bedingte Veränderung der P3a gemessen werden.

Auf die Latenzen der P300 und P3a konnte weder ein intensitäts- noch ein stimulationsabhängiger tVNS-Effekt gemessen werden.

4.1 Diskussion der formulierten Hypothesen

Im Folgenden werden systematisch die initial aufgestellten Hypothesen diskutiert, dies anhand der beschriebenen Ergebnisse, aber auch vor dem Hintergrund bereits veröffentlichter Daten.

4.1.1. tVNS, LC-Aktivität und die P3a

Für die *Hypothese* des Einflusses von tVNS auf die Interaktion zwischen LC-Aktivität und der Entstehung bzw. Modulation der P3a geben die Ergebnisse dieser Studien keinen Anhalt. Der fehlende Einfluss der P3a bei einer durchschnittlichen Stimulationsintensität von 1,3 mA (0,4-3,3 mA) während eines Novelty Oddball Paradigmas aus Ventura-Bort et al. (2018) wird durch diese Studien bestärkt..

Mit Hilfe einer Stimulationsintensität von 4 mA über 60 Minuten vor Beginn eines Novelty Oddball Paradigmas und fortgeführter Stimulation während Bearbeitung dieses Paradigmas konnte kein Einfluss auf die P3a erzielt werden. Genauso wenig ergibt sich durch die Ergebnisse dieser Studien ein Hinweis auf einen etwaigen „Alles oder Nichts“-Zusammenhang der LC-P3-Hypothese in Bezug auf die P3a. Für die

Notwendigkeit einer höheren Stimulationsintensität zur Einflussnahme auf die P3a im Vergleich zur P300 liefern die Ergebnisse der zweiten durchgeführten Studien keine Argumente.

Vielmehr stellen diese Ergebnisse in Frage, inwiefern die LC-P3-Hypothese bzw. der LC-NE-Mechanismus neben der P300 überhaupt in gleicher Weise auf die P3a anwendbar sind.

Andere Autoren sprechen der P3a als Korrelat frontaler Aufmerksamkeitsprozesse vielmehr dopaminerge und nicht norepinephrinerge Aktivität als zentralen Entstehungsmechanismus zu (Nieuwenhuis et al. 2005; Pineda 1995; Pineda et al. 1989; Polich und Criado 2006). Diese Theorie der dopaminerg bedingten Entstehung lässt sich mit Pathologien bekräftigen, deren Pathophysiologie durch dopaminerge Defizite gekennzeichnet sind: Sowohl Patienten mit Restless-Legs-Syndrom als auch Parkinson-Patienten weisen eine verminderte dopaminerge Aktivität auf (Chokroverty et al. 2003). In einem Oddball Paradigma mit drei verschiedenen Stimuli, darunter Standard-, Ziel- und Novelty-Stimulus zeigten diese beiden Patientengruppen daher folgende Auffälligkeiten: Während eine gesunde Kontrollgruppe eine normwertige P3a-Amplitude infolge der Distractor-Stimuli aufwies, war diese bei Patienten mit Restless-Legs-Syndrom reduziert und bei Parkinson-Erkrankten nahezu aufgehoben (Polich 2007). Die P300 hingegen war vergleichbar zwischen der gesunden Kontrollgruppe und der Restless-Legs-Syndrom-Gruppe, während sie bei Parkinson-Patienten deutlich reduziert war (Polich 2007). Diese Ergebnisse suggerieren eine elementare Rolle von Dopamin an der Entstehung der P3a und zumindest einen Beitrag an der Entstehung der P300 (Polich und Criado 2006).

Die Datenanalyse der vorliegenden Studien und der aus Ventura-Bort et al. (2018) zeigen, dass Amplitude und Latenz der P3a durch tVNS nicht verändert werden. Dies suggeriert eine Unabhängigkeit der P3a vom LC-NE-System. Vorsichtiger formuliert weist sie darauf hin, dass das LC-NE-System vermutlich nicht entscheidend an der Entstehung der P3a involviert ist. Dies gilt vor den hier erhobenen Daten weder für eine Intensität der tVNS von 0,4 noch von 4 mA. Diese Hypothese wird insofern gestützt, da zumindest die P300 nach vorangegangener tVNS mit durchschnittlicher Stimulationsintensität von 1,3 mA (0,4-3,3mA) über 28 Minuten während Paradigma (Ventura-Bort et al. 2018), 0,4 mA über 90 Minuten vor und einschließlich während Paradigma (Rufener et al. 2018), sowie in Studie 2 bei 4 mA über 45 Minuten vor und einschließlich während Paradigma, in ihrer Amplitude signifikant verändert werden konnte. Unterschiedliche Dauer und Intensität der tVNS dieser Studien konnten einen Einfluss auf die P300 nachweisen und somit auch einen Einfluss der LC-Aktivität, welche mit Entstehung und Modulation der P300 verknüpft ist. Ein Verfehlen der Aktivierung frontal projetzierender Fasern des LC-NE-Systems trotz tVNS wäre denkbar. Die Konsequenz wäre, dass norepinephrinerge Fasern, die in den Frontallappen projizieren und so die P3a beeinflussen könnten, nicht aktiviert bzw. ausreichend aktiviert wurden. Bei der Variabilität von Stimulationsdauer und -intensität ist dies zwar nicht ausgeschlossen, jedoch insgesamt unwahrscheinlich. Die Gesamtschau dessen deutet auf eine Bestätigung der dopaminerg gesteuerten P3a-Theorie hin.

4.1.2. Versuch der Reproduktion der Ergebnisse von Rufener et al. (2018)

Die Ergebnisse von Rufener et al. konnten in der ersten dieser beiden Studien nicht reproduziert werden. Dort erzielte man eine signifikante Erhöhung der Amplitude sowie eine marginal signifikant verkürzte Latenz der P300. Dies gelang bei vorangegangener tVNS mit 0,4 mA über 90 Minuten vor Beginn und fortgeführt während des Classic Oddball Paradigmas. In dieser ersten Studie haben 45 Minuten vorangehende tVNS nicht gereicht, um diese Effekte zu reproduzieren. Dies lässt vermuten, dass bei einer Stimulation mit geringer Intensität eine ausreichende Zeitspanne gewährleistet werden muss. Möglicherweise ist eine Dauer von 90 Minuten tVNS vor Beginn des Paradigmas notwendig, um eine ausreichend hohe Konzentration an NE im synaptischen Spalt der Neurone in der Zielstruktur zu erreichen. Man muss daher in Betracht ziehen, dass diese Konzentration nach 45 Minuten nicht hoch genug ist, um statistisch signifikante Unterschiede der P300 zu erzielen. Des Weiteren wäre sicherlich denkbar, dass es bei einer Stimulationsintensität von 0,4 mA länger als 45 Minuten Stimulation bedarf, bis überhaupt der LC durch die stimulierten Afferenzen erreicht bzw. in seiner efferenten Projektion aktiviert wird. Dies ist aus folgendem Grund jedoch unwahrscheinlich: Wie bereits in der Einführung erwähnt, konnten Frangos et al. (2015) bei einer Stimulationsintensität der tVNS von 0,3-0,8 mA über lediglich 7 Minuten bereits signifikante Aktivitätsanhebungen des LC und des ipsilateralen NTS, also einer zentralen Afferenz des LC, im fMRT nachweisen. Bei 45 Minuten Stimulationsdauer in sehr ähnlichen Stimulationsdimensionen ist die Annahme wahrscheinlicher, dass unter diesen Bedingungen das kortikale Erregungsniveau noch nicht ausreicht, um eindeutige Spannungsdifferenzen der P300-Amplitude mittels EEG abzuleiten. Diese Theorie wird durch Frangos et al. (2015) gestützt, die auch nach 7 Minuten tVNS im fMRT bereits vermehrte Aktivität des primär somatosensorischen Kortex im Vergleich zu einer Sham-Bedingung beobachteten.

Die Daten von Ventura-Bort et al. (2018), die ohne Vorstimulation über lediglich 28 Minuten während des Novelty Oddball Paradigmas mit 1,3 mA (0,4-3,3 mA) stimulierten, deuten auf einen zeitlichen und intensitätsabhängigen Zusammenhang hin. Um eindeutige Effekte auf Amplitude und Latenz der P300 im EEG zu erzielen, bedarf es entweder höherer Intensität als 0,4 mA oder alternativ -bei niedriger Stimulationsintensität von 0,4 mA- eben längerer Stimulationsdauer wie bei Rufener et al. (2018). Womöglich befindet man sich bei 0,4 mA aufgrund der konträren Ergebnisse zwischen Rufener et al. (2018) und den hier dargelegten Daten an der unteren Schwelle notwendiger Stimulationsintensität, die nur mit Hilfe der Stellgröße Stimulationsdauer durchbrochen werden kann. Die Dauer der tVNS bei Studie 1 mit 0,4 mA war vermutlich zu kurz, um sich signifikant auf die P300 auszuwirken. Außerdem muss berücksichtigt werden, dass bei Ventura-Bort et al. (2018) kontinuierlich und bei Rufener et al. (2018) intermittierend in 30-sekündigen on/off-Phasen stimuliert wurde. Bei signifikanten Ergebnissen von Ventura-Bort et al. (2018) trotz kürzerer Stimulationsdauer unter jedoch fortlaufender Stimulation, wäre ein größerer Effekt kontinuierlicher Stimulation denkbar. Möglicherweise erzielt man bei ununterbrochener Stimulation eine höhere kortikale Erregbarkeit, welche sich in Form einer höheren Amplitude der P300 manifestiert.

4.1.3. Intensitäts- vs. zeitabhängiger Effekt der tVNS auf die P300

Es wurde ein intensitäts- und zeitabhängiger Effekt der tVNS vermutet. Dieser Hypothese wurde mittels unterschiedlicher Stimulationsintensität versucht auf den Grund zu gehen. Basierend auf den signifikanten Veränderungen der P300-Amplitude bei Ventura-Bort et al. (2018) ohne Vorstimulation, jedoch bei höherer Stimulationsintensität als bei Rufener et al. (2018) und als bei der ersten dieser beiden Studien mit 0,4 mA, lässt sich eine Richtung ausmachen: Stimulationsintensität erscheint als der relevantere Parameter, um die P300 signifikant zu modifizieren.

Die Ergebnisse von Studie 2, in der mit 10-fach höherer Intensität stimuliert wurde, erscheinen zunächst paradox: Der gewünschte Effekt der Amplitudenerhöhung der P300 wurde nicht nur verfehlt, es wurde sogar eine Amplitudenreduktion unter tVNS gegenüber Sham-Bedingung hervorgerufen. Diesem Phänomen kann man sich logisch annähern, indem man das Yerkes-Dodson-Gesetz und seine umgekehrte U-förmige Beziehung zwischen Erregung und Leistung auf diese Studienergebnisse anwendet (Yerkes und Dodson 1908). Nieuwenhuis et al. (2005) sprachen der tonischen LC-Aktivität bereits eine umgekehrt U-förmige Abhängigkeit gemäß dem Yerkes-Dodson Gesetz zu. Von großer Relevanz ist in diesem Zusammenhang die Beziehung tonischer und phasischer LC-Aktivität: (Aston-Jones et al. 1999, S. 1312). Aston-Jones et al. konnten am Tiermodell zeigen, dass sowohl erhöhte als auch sehr niedrige tonische LC-Aktivität mit reduzierter phasischer Aktivität von LC-Neuronen auf Zielreize assoziiert sind. Phasische Aktivität der LC-Neuronen als Reaktion auf Zielreize konnte dabei am stärksten bei mittlerer tonischer LC-Aktivität beobachtet werden. Führt man sich nun zwei Fakten vor Augen, so erscheinen die Ergebnisse dieser beiden Studien kohärenter:

1. Gemäß der LC-P3-Hypothese ist die P300 als elektrophysiologisches Korrelat der phasischen LC-Antwort zu interpretieren (Nieuwenhuis et al. 2005, S. 513).
2. Bereits zahlreiche Studien an Affen konnten erhöhte phasische LC-Aktivität als Reaktion auf Zielreize nachweisen (Aston-Jones et al. 1997; Aston-Jones et al. 1994; Swick et al. 1994; Rajkowski et al. 1994).

Wie aus Abbildung 16 ersichtlich wäre es denkbar, dass man bei einer Stimulationsintensität von 0,4 mA über 90 Minuten, welche eine signifikante Erhöhung der P300 erzielte, sich nahe des Scheitelpunktes oder zumindest im Bereich des linken aufsteigenden Bereichs dieser umgekehrten Parabel befindet. Es konnte also vermutlich mittels Erhöhung der tonischen LC-Aktivität auch eine Erhöhung der phasischen Aktivität hervorgerufen werden, dessen Korrelat man anhand der erhöhten P300-Amplitude beobachten konnte. Hierbei hat man bezüglich Stimulationsintensität den kritischen Punkt dieser Parabel nicht überschritten. Dieser hätte sich voraussichtlich auf der rechten Seite der Parabel befunden und hätte bei zu hoher tonischer LC-Aktivität keine erhöhte phasische LC-Aktivität nach sich gezogen und entsprechend auch keine P300-Amplitudenerhöhung erzielt. Bei Studie 1 konnte mittels 0,4 mA Stimulationsintensität über 45 Minuten keinerlei Veränderungen der P300 erzielt werden. Wendet man dies auf Abbildung 16 an, so liegt die Vermutung nahe, dass man bei mangelnder Stimulationsdauer sich deutlich im linken Bereich der Parabel

befand. In der Konsequenz konnte bei zu niedriger tonischer LC-Aktivität auch die phasische LC-Aktivität nicht positiv beeinflusst werden. Resultat dessen waren, verglichen mit der Sham-Bedingung, keine signifikanten Unterschiede der P300 als Äquivalent erhöhter phasischer LC-Aktivität. Die zweite Studie mit der Stimulationsintensität von 4 mA über 45 Minuten erzielte eine Reduktion der P300-Amplitude: Führt man sich die Beobachtung von Aston-Jones et al. (1999) erneut vor Augen, wirkt auch dies schlüssig. Zu hohe tonische LC-Aktivität erniedrigt die phasische LC-Aktivität in Reaktion auf Zielreize. Bei einer Stimulationsintensität der tVNS von 4 mA über 45 Minuten bewegt man sich im Hinblick erzielter tonischer Aktivitätserhöhung des LC wahrscheinlich so weit entfernt vom Scheitelpunkt auf der rechten Seite der Parabel des Yerkes-Dodson-Gesetzes, dass man die phasische LC-Entladung deutlich reduziert. Konsequenterweise ist eine Reduktion der Amplitude der P300 festzustellen. Die phasische LC-Aktivität muss in einem so hohen Ausmaß reduziert sein, dass sogar eine im Vergleich zur Sham-Bedingung niedrigere Amplitude der P300 zu beobachten ist. So wurde möglicherweise im Rahmen überschießender tVNS ein gegenteiliger Effekt erzielt, als es ursprünglich beabsichtigt war.

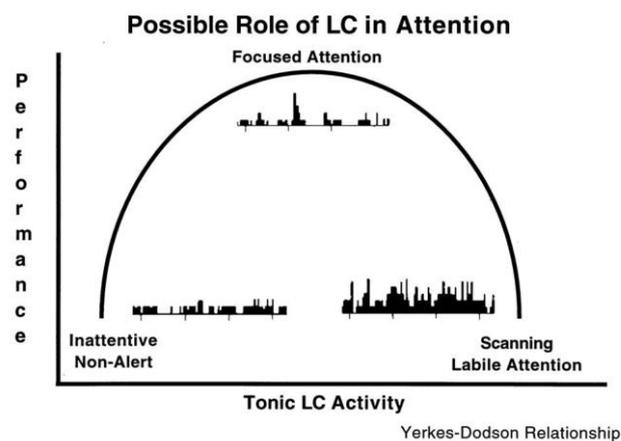


Abbildung 16: Umgekehrt U-förmige Beziehung zwischen tonischer LC-Aktivität und der Leistung bei Reizdiskriminierung am Tiermodell. Geringes Leistungsniveau bei niedrigem und hohem Niveau an tonischer Entladung des LC. Die Leistungsspitze befindet sich typischerweise bei moderater tonischer LC-Aktivität (Aston-Jones und Bloom 1981; Foote et al. 1980)

4.1.4. Zusammenhang von EEG- und Verhaltensdaten

Die vierte Hypothese dieser Arbeit konnte nicht bestätigt werden: Veränderungen in Amplitude und Latenz standen nicht mit kürzeren Antwortzeiten in Verbindung. Da bezüglich der Latenzen der P300 insgesamt keine signifikanten stimulations- oder intensitätsabhängigen Zusammenhänge gefunden werden konnten, bleibt noch der Blick auf den Zusammenhang Amplitude der P300 und Antwortzeit. Als

elektrophysiologisches Korrelat der Prozessierung relevanter Aufmerksamkeitsprozesse war die Annahme, dass bei einer höheren Amplitude der P300 inhaltlich kohärent auch die Antwortzeit auf den Devianten verkürzt ist. Dies wäre auf Ebene der Verhaltensdaten der relevante Parameter, um einen positiven Einfluss selektiver Aufmerksamkeitsprozesse durch tVNS zu vermuten.

Weiterhin kommt im Zusammenhang zwischen tVNS und der Antwortzeit ein Deckeneffekt in Frage. Dies bedeutet, dass die Antwortzeit der Probanden schon zu kurz war, um sich unter tVNS noch weiter verbessern zu können. Bei Rufener et al. (2018) jedoch befand sich im selben Classic Oddball Paradigma die durchschnittliche Antwortzeit bei ungefähr 330 ms und war somit deutlich kürzer als in diesen beiden Studien (vgl. Tabelle 1). Dies spricht daher gegen einen möglichen Deckeneffekt.

Es lässt sich auch keine entsprechende Parallele zu der reduzierten P300-Amplitude im Classic- und Novelty Oddball Paradigma unter tVNS mit 4 mA ziehen. Inhaltlich korrespondierend zu einer niedrigeren P300- Amplitude durch tVNS im Vergleich zu Sham wäre eine entsprechend verlängerte Antwortzeit zu erwarten. Weder in Richtung verlängerter noch verkürzter Antwortzeit konnte diesbezüglich ein signifikanter Zusammenhang ermittelt werden. Ginge man bei Reduktion der P300-Amplitude von einer qualitativen Einschränkung der Verarbeitung selektiver Aufmerksamkeitsprozesse aus, so manifestiert sich dies zumindest nicht in einer schlechteren Antwortzeit auf den Devianten. Auffällig in Bezug auf die Verhaltensdaten ist jedoch die verlängerte Antwortzeit im Novelty Oddball Paradigma, die intensitätsabhängig bei tVNS und Sham-Bedingung unter 4 mA Intensität zu beobachten ist. Bei tVNS und Sham-Bedingung unter 0,4 mA ist diese Signifikanz nicht nachzuweisen.

Grundsätzlich ist der paradigmengabhängige Effekt einer verlängerten Antwortzeit nicht überraschend. Sowohl im 0,4 mA- als auch im 4 mA-Durchgang ist die Antwortzeit der Probanden unabhängig vom Faktor Stimulation im Novelty- im Vergleich zum Classic Oddball Paradigma signifikant verlängert. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass der zusätzliche Reiz des Novelty-Stimulus als Störfaktor die Antwortzeit auf den relevanten, devianten Stimulus negativ beeinflusst. Bei diesem stimulationsunabhängigen Effekt kann eine kausale Verknüpfung zum LC-NE-Mechanismus ausgeschlossen werden. Die intensitätsabhängigen Effekte auf die Antwortzeit stehen in keiner Relation zu den durch tVNS erzielten elektrophysiologischen Veränderungen.

Aston-Jones et al. (1994) konnten im Tiermodell am Affen einen Zusammenhang kürzerer Latenz der phasischen Entladung von LC-Neuronen und kürzerer Latenz der Verhaltensreaktion auf Reize herstellen. Geht man von der Entstehung der P300 als Äquivalent phasischer LC-Neuronenaktivität aus, so hätte man bei verkürzter Latenz der P300 durch tVNS gemäß Aston-Jones et al. (1994) auch kürzere Antwortzeiten erwarten können. Die nicht signifikanten Effekte der tVNS auf die Latenz der P300 und die Unabhängigkeit der Antwortzeiten vom Faktor Stimulation sind vor diesem Hintergrund daher schlüssig.

Offen bleibt die Frage, warum der intensitätsabhängige Effekt der tVNS und Sham-Stimulation mit 4 mA nur im Novelty-, nicht aber im Classic Oddball Paradigma zu beobachten ist. Ein mutmaßlicher Erklärungsansatz wäre folgender: Die Antwortzeit ist nur im Novelty- und nicht im Classic Oddball

Paradigma signifikant verlängert, da nur in diesem Szenario die möglicherweise entscheidende Summe an Einflussfaktoren vorliegt. Neben dem Novelty-Stimulus, welcher als alleiniger Faktor die Antwortzeit zwischen Classic- und Novelty Oddball Paradigma bereits verlängert, ist nun ein weiterer diesbezüglich aggravierender Faktor vorhanden. Bei einer so spürbaren Stimulationsintensität, die sich bei 4 mA bei einigen Probanden kurz vor der Schwelle der Schmerzempfindung befand, ist dieser rein physikalische Faktor sicher nicht zu unterschätzen. In diesem Falle -unabhängig von der Elektrodenposition im Bereich der Cymba conchae oder wie in der Sham-Bedingung am Ohrläppchen- zieht eine Elektrostimulation in dieser Höhe sehr wahrscheinlich Konzentrationseinbußen nach sich. Es ist anzunehmen, dass diese Einbußen so ausgeprägt sind, dass sich die Antwortzeit der Probanden auf den Devianten signifikant verzögert. Der Störfaktor der Elektrostimulation ist alleinig im Classic Oddball Paradigma ohne ablenkenden Novelty-Stimulus u.U. nicht groß genug, als dass man diesen signifikanten intensitätsabhängigen Effekt der Antwortzeit auch im Classic Oddball Paradigma beobachten könnte.

4.2 Ausblick

Der Einfluss, der mittels tVNS unterschiedlicher Dauer und Intensität auf das EKP P300 in diesen beiden Studien erzielt werden konnte, wirft verschiedene Fragen auf:

Führt man sich vor Augen, dass bei tVNS mit 0,4 mA über 90 Minuten vor Beginn und während eines Classic Oddball Paradigmas eine signifikante Amplitudenerhöhung der P300 erzielt werden konnte (Rufener et al. 2018), während mit 4 mA über 45 Minuten eine Reduktion der P300 stattgefunden hat, so stellt sich die Frage nach idealen Stimulationsparametern. Es ist noch unklar, bei welcher Dauer und Intensität man sich also am Scheitelpunkt der Yerkes-Dodson-Parabel befände. Dabei stellt sich die Frage nach dem goldenen mittleren Maß der tonischen LC-Aktivität, welche die effektivste phasische LC-Entladungswort gewährleistet. Mit Hilfe optimaler tonischer LC-Aktivität könnte die P300-Amplitude möglicherweise am stärksten in Richtung Amplitudenerhöhung und ggf. auch Latenzverkürzung bewegt werden. Rufener et al. (2018) konnten eine signifikante Amplitudenerhöhung der P300 unter erwähnten Stimulationsbedingungen erzielen. Ventura-Bort et al. (2018) konnten auch ohne Vorstimulation mit einer Stimulationsintensität von 1,3 mA (0,4-3,3 mA) eine signifikante P300-Amplitudenerhöhung feststellen. Dies wirft weiterhin die Frage auf, inwiefern man überhaupt eine vorangehende Stimulation vor Beginn eines Oddball Paradigmas benötigt, um Effekte auf die P300 zu erzielen. Denkbar wäre, dass es bei ausreichender Stimulationsintensität genügt, ausschließlich während des Paradigmas die tVNS zu applizieren. Die gegensätzlichen Ergebnisse aus Rufener et al. (2018) und der ersten dieser Studien, in der es misslang eben diese Ergebnisse zu replizieren, sprechen für die Notwendigkeit einer ausreichend langen Stimulation vor Beginn des Paradigmas. Unter sonst sehr ähnlichen Versuchsbedingungen konnte eine P300-Amplitudenerhöhung im Classic Oddball Paradigma bei kürzerer Vorstimulation nicht repliziert werden. Denkbar wäre es, dass diese Ergebnisse durch eine erhöhte Stimulationsintensität, die sich im Bereich zwischen 0,4 und 4 mA befindet, reproduzierbar wären. Bei verfehlter Signifikanz unter tVNS bei

0,4 mA über 45 Minuten und einem überschießenden Effekt bei 4 mA über 45 Minuten, jeweils vor Beginn des Classic Oddball Paradigmas, lässt sich folgendes vermuten: Abbildung 16 vor Augen befindet man sich im Erregungsniveau der tonischen LC-Aktivität in Studie 1 womöglich auf der linken Seite der Parabel und in der zweiten auf der rechten. So hat man in diesem Fall also das ideale Maß an Stimulation bei einer fixen Dauer von 45 Minuten in puncto Stimulationsintensität jeweils unter- bzw. überschritten. In diesen Studien war der Stimulationszeitraum vor Beginn des Classic Oddball Paradigmas mit 45 Minuten eine unabhängige Variable. Der Versuch der Annäherung an die maximale tonische LC-Aktivität mittels angepasster Stimulationsintensität müsste in künftigen Studien bei identischem Stimulationszeitraum stattfinden. Nur so können die elektrophysiologischen Daten dieser Studien als Referenz genutzt werden. Zweifelsohne ist die Zeit der Stimulation, gemessen an den unterschiedlichen Ergebnissen bezüglich P300-Amplitude aus Rufener et al. (2018) und diesen beiden Studien, eine gleichermaßen entscheidende Stellgröße. Um sich jedoch zunächst dem optimalen Maß an Stimulationsintensität anzunähern, bräuchte es vor dem Hintergrund der Ergebnisse dieser Studien also zunächst weitere Studien, die über 45 Minuten vor Beginn des Classic Oddball Paradigmas die tVNS beginnen. Sollte die Theorie der überschießenden/unterschreitenden Aktivierung der tonischen LC-Aktivität bei 4 mA bzw. 0,4 mA stimmen, so wären die Ergebnisse eines ähnlichen Studiendesigns mit einer Stimulationsintensität, die sich zwischen diesen beiden Werten befindet, sicher aufschlussreich. Anhand signifikanter Effekte auf die Amplitude der P300 könnte dieses vermutete Abhängigkeitsverhältnis zwischen Intensität der tVNS und tonischer LC-Aktivität weiter gestützt werden.

Ideal, jedoch sicherlich sehr aufwendig, wäre eine kleinschrittige Annäherung von 0,4 mA aufsteigend bis zu Beginn einer Amplitudenerhöhung der P300, fortgeführt bis zu beginnend einsetzender Amplitudenreduktion. Der Beginn der P300-Amplitudenreduktion entspräche dann dem ersten Punkt rechts des Scheitelpunktes der umgekehrten Yerks-Dodson-Parabel in Abbildung 16. Dies wäre also eine sinnvolle Annäherung der optimalen Stimulationsintensität bei vorangehender Stimulation über 45 Minuten. Nach Suchen und Finden der idealen Stimulationsintensität, gälte es im Anschluss konsequenterweise die Stimulationsdauer zu optimieren. Hierbei stellt sich die Frage, ob bei verlängerter Stimulationsdauer der Effekt optimaler Stimulationsintensität auf die P300 weiter verbessert werden kann. Andersherum könnte man versuchen, sich zeitlich in die entgegengesetzte Richtung zu bewegen. Dies mit der Fragestellung, ob und wenn ja, ab wann man bei Reduktion vorangegangener Stimulationsdauer definierter Intensität mit Einbußen in der P300-Amplitude rechnen müsste. Diese sukzessive Annäherung hätte die Absicht, die optimalen zeitlichen und intensitätsbezogenen Stimulationsparameter zu finden. Parallel dazu wäre zusätzlich ein Vergleich der Effekte zwischen on/off-Stimulation und kontinuierlicher Stimulation als unterschiedlicher Stimulationsmodus mit zu berücksichtigen.

Ein ebenfalls elementarer Ansatz für zukünftige tVNS-Studien wäre der Versuch, die Suszeptibilität, die interindividuell sehr variierend erscheint, im Vorfeld ausfindig zu machen. Diese Variabilität lässt sich anhand von Abbildung 14 und 15 deutlich ausmachen. Sämtliche Probanden zeigen in den Grafiken unterschiedlich ausgeprägte Veränderlichkeit ihrer P300-Amplitude unter dem Einfluss von tVNS. Ein

möglicherweise geeignetes Instrument zur Erfassung der tVNS-Suszeptibilität könnten sog. Vagus Somatosensorisch Evozierte Potentiale (VSEPs) darstellen: Fallgatter et al. konnten 2003 zeigen, dass mittels transkutaner elektrischer Stimulation an der Innenseite des Tragus, welche ebenfalls dem Innervationsgebiet des ABVN entspricht (Peuker und Filler 2002), Potentiale mittels EEG-Elektroden nachweisbar sind. Genauer gesagt reproduzierbare Fernfeldpotentiale, die mit einer Latenz von 2-5 ms auftreten (Fallgatter et al. 2003). Diese sind intra- und interindividuell reproduzierbar (Fallgatter et al. 2003). Derartige Fernfeldpotentiale konnten bei Stimulation außerhalb des Innervationsgebietes des Nervus vagus nicht beobachtet werden. Dies lässt einen Entstehungsursprung dieser Fernfeldpotentiale innerhalb von Vaguskernegebieten im Hirnstamm mit hoher Wahrscheinlichkeit vermuten (Fallgatter et al. 2003, S. 1440–1441). Für einen Ursprung im Hirnstamm spricht ergänzend die Latenz der VSEPs (Polak et al. 2009). Diese ist der Latenz akustisch evozierter Potentiale (AEP), welche ebenfalls im Hirnstamm entspringen (Jewett et al. 1970), sehr ähnlich. Polak et al. konnten 2009 bei einer Intensität von 10 mA und 8 mA verglichen mit 5 mA an gesunden Probanden geschlechter- und seitenunabhängig die höchsten Amplituden der VSEPs erzielen.

Die Entstehung der VSEPs auf der einen und der P300 gemäß LC-P3-Hypothese auf der anderen Seite zeigt also eine entscheidende Gemeinsamkeit.

Sowohl die P300 als auch die VSEPs fußen auf der Aktivierung von Vaguskernen im Bereich des Hirnstamms. Dies führt zu folgender Hypothese: Die VSEPs könnten in ihrer morphologischen Ausprägung ein prädiktiver Marker für Funktionsweise und Effektivität des funktionellen Zusammenhangs zwischen tVNS, der LC-NE-Aktivierung und deren Einfluss auf die P300 sein. Dem entspräche also bei einer hohen Amplitude des VSEPs auch eine hohe Amplitude der P300 bzw. durch tVNS eine höhere Amplitude als in der Sham-Kontrolle. Die ideale individuelle Intensität zur Ermittlung maximaler Amplituden der VSEPs wäre womöglich auch die jeweils beste Intensität, um den LC-NE-Mechanismus in seiner modulierenden Wirkung auf die P300 so effektiv wie möglich zu aktivieren. Bei einer Intensität, die zu niedrig ist, um eindeutige VSEPs entstehen zu lassen, könnte vielleicht korrespondierend dazu auch keine Signifikanz im Zusammenhang zwischen tVNS und der P300 verzeichnet werden. Die untere Schwelle zur Entstehung der VSEPs läge u.U. im Bereich der unteren Schwelle signifikanter P300-Amplitudenunterschiede durch tVNS.

Die VSEPs könnten daher ein prädiktives Werkzeug darstellen, mit dem man individuell und im Vorfeld von tVNS verschiedene Parameter bestimmt:

Zum einen die Schwelle der nötigen Stimulationsintensität, um ein VSEP überhaupt auszulösen. Zum anderen die Intensität, bei der die VSEPs am höchsten sind und im Zuge dessen auch die ideale Intensität, mit der man aufgrund des potenziellen Zusammenhangs zwischen VSEPs und tVNS die individuell beste Wirkung auf die P300 erzielt.

Insgesamt konnten diese beiden Studien zeigen, dass der LC-NE-Mechanismus durch tVNS modulierbar ist. Anhand der LC-P3-Hypothese und der P300 als elektrophysiologisches Korrelat selektiver Aufmerksamkeitsprozesse kann tVNS ein mächtiges Werkzeug in dessen Optimierung sein. Das

architektonische Konstrukt der tVNS bestehend aus Stimulationsdauer, -intensität und -modus bleibt in Gänze jedoch nicht entschlüsselt. Um das Zusammenspiel dieser Einzelkomponenten zu verstehen und die Optimierung derer weiter voranzutreiben, bleibt nur die schrittweise Annäherung durch Modifizierung und anschließender Evaluation der einzelnen Stimulationsparameter. Zukünftige Studien müssen spezifischer darlegen, welche Stimulationsparameter einen Bereich abdecken, in dem ein eindeutig positiver Effekt auf die P300 erzielt wird, und in welchem Bereich dieser positive Effekt maximal ist. Weiterhin ist nicht klar, inwiefern diese Stimulationsparameter interindividuell variieren und inwiefern man dies im Vorfeld detektieren könnte. In diesem Kontext muss in Zukunft der Zusammenhang zwischen tVNS und VSEPs auf Kausalität geprüft werden. Er könnte dabei ein spannendes Werkzeug darstellen, um prognostische Aussagen über den Nutzen der tVNS und die optimale Konstellation der Stimulationsparameter auf individueller Ebene machen zu können.

5. Zusammenfassung

Ziel dieser Studien war es, mittels tVNS die Verarbeitung selektiver Aufmerksamkeitsprozesse in Sham-kontrollierten auditorischen Oddball Paradigmen zu verbessern. Die EKPs P300 und P3a dienten als entsprechende EEG-Korrelate solch selektiver Aufmerksamkeitsprozesse. Neurophysiologisch fußte die Idee der Einflussnahme dieser Aufmerksamkeitsprozesse mittels tVNS auf folgenden neuronalen Interaktionen:

1. Die beiden neuroanatomischen Bahnsysteme, NTS – LC als direkten Pfad und NTS – PGi – LC als indirekten Pfad, die man durch Stimulation afferenter Fasern des Nervus vagus aktivieren kann.
2. Das LC-NE-System mit seinem divergenten Projektionsnetzwerk, welches im gesamten ZNS als Lieferant von NE fungiert.
3. Die LC-P3 Hypothese, die der Entstehung der EKPs P300 und P3a phasische Entladungsmuster des LC als Entstehungskomponente zuschreibt.

Die Wirkung von tVNS auf das LC-NE-System wurde versucht mit Hilfe von EEG-Veränderungen darzustellen. Als LC-NE abhängige EEG-Korrelate boten sich zur Analyse Veränderungen der EKPs P300 und P3a an. Die Interaktionen tVNS – LC-Aktivität – Generierung/Modulation der P300 und P3a konnten so in ihrer Verknüpfung anhand von EEG-Daten indirekt untersucht werden. Um Auswirkungen der tVNS auf Verhaltensdaten zu analysieren, wurde die Antwortzeit der Probanden auf den Devianten der auditorischen Oddball Paradigmen untersucht. Signifikante Ergebnisse konnten sowohl für EEG- als auch für Verhaltensdaten ermittelt werden: Für die Verhaltensdaten besteht ein intensitätsabhängiger, jedoch stimulationsunabhängiger Effekt auf die Antwortzeit in einem Novelty Oddball Paradigma. Die Antwortzeit ist bei einer Intensität der tVNS von 4 mA im Vergleich zu 0,4 mA signifikant verlängert. Dies kann sowohl unter tVNS ($F_{1,43} = 0,650$, $t(22) = 2,043$, $p = 0,047$) als auch unter Sham-Bedingung ($F_{1,43} = 0,345$, $t(22) = 2,101$, $p = 0,042$) beobachtet werden. In den EEG-Daten konnte ein signifikanter stimulations- und intensitätsabhängiger Effekt der Amplitude der P300 im Classic Oddball Paradigma erzielt werden. Unter tVNS mit 4 mA ist die Amplitude der P300 im Classic Oddball Paradigma signifikant ($t(21) = -3,385$, $p = 0,003$) und im Novelty Oddball Paradigma marginal signifikant ($t(21) = -1,880$, $p = 0,074$) reduziert. Die P3a blieb sowohl bei 4 mA als auch bei 0,4 mA Intensität der tVNS stimulationsunabhängig. Die Ergebnisse der P3a sind vor dem Hintergrund bereits veröffentlichter Literatur als weiterer Hinweis auf eine dopaminerg gesteuerte P3a-Theorie anzusehen. Die LC-Aktivität scheint in seiner Beeinflussung der P300 einer umgekehrt U-förmigen Abhängigkeit gemäß dem Yerkes-Dodson-Gesetz zu gehorchen. Sowohl bei zu niedriger als auch bei zu hoher tonischer LC-Aktivität ist die phasische LC-Aktivität als Erzeuger der P300 vermutlich zu Lasten einer niedrigeren Amplitude beeinträchtigt. Zukünftige Studien müssen Licht in die Dunkelheit der Frage nach optimalen Stimulationsparametern der tVNS bringen. Die Beziehung zwischen tVNS und VSEPs könnte künftig spannend zur Detektion individueller Aberrationen der tVNS-Suszeptibilität sein.

Literaturverzeichnis

- 1) Aston-Jones, G.; Bloom, F. E. (1981): Activity of norepinephrine-containing locus coeruleus neurons in behaving rats anticipates fluctuations in the sleep-waking cycle. In: *J. Neurosci.* 1 (8), S. 876–886.
- 2) Aston-Jones, G.; Rajkowski, J.; Kubiak, P. (1997): Conditioned responses of monkey locus coeruleus neurons anticipate acquisition of discriminative behavior in a vigilance task. In: *Neuroscience* 80 (3), S. 697–715. DOI: 10.1016/s0306-4522(97)00060-2.
- 3) Aston-Jones, G.; Rajkowski, J.; Kubiak, P.; Alexinsky, T. (1994): Locus coeruleus neurons in monkey are selectively activated by attended cues in a vigilance task. In: *J. Neurosci.* 14 (7), S. 4467–4480.
- 4) Aston-Jones, Gary; Rajkowski, Janusz; Cohen, Jonathan (1999): Role of locus coeruleus in attention and behavioral flexibility. In: *Biological psychiatry* 46 (9), S. 1309–1320. DOI: 10.1016/S0006-3223(99)00140-7.
- 5) Beaumont, J. Graham; Kenealy, Pamela M.; Rogers, Marcus J. C. (Hg.) (1999): *The Blackwell dictionary of neuropsychology*. Malden, Mass.: Blackwell.
- 6) Ben-Menachem, E.; Revesz, D.; Simon, B. J.; Silberstein, S. (2015): Surgically implanted and non-invasive vagus nerve stimulation: a review of efficacy, safety and tolerability. In: *European journal of neurology* 22 (9), S. 1260–1268. DOI: 10.1111/ene.12629.
- 7) Berridge, C. W.; Page, M. E.; Valentino, R. J.; Foote, S. L. (1993): Effects of locus coeruleus inactivation on electroencephalographic activity in neocortex and hippocampus. In: *Neuroscience* 55 (2), S. 381–393. DOI: 10.1016/0306-4522(93)90507-C.
- 8) Berridge, Craig W. (2008): Noradrenergic modulation of arousal. In: *Brain Research Reviews* 58 (1), S. 1–17. DOI: 10.1016/j.brainresrev.2007.10.013.
- 9) Berridge, Craig W.; Waterhouse, Barry D. (2003a): The locus coeruleus-noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes. In: *Brain research. Brain research reviews* 42 (1), S. 33–84.
- 10) Berridge, Craig W.; Waterhouse, Barry D. (2003b): The locus coeruleus–noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes. In: *Brain Research Reviews* 42 (1), S. 33–84. DOI: 10.1016/S0165-0173(03)00143-7.
- 11) Beste, Christian; Steenbergen, Laura; Sellaro, Roberta; Grigoriadou, Stamatoula; Zhang, Rui; Chmielewski, Witold et al. (2016): Effects of Concomitant Stimulation of the GABAergic and Norepinephrine System on Inhibitory Control - A Study Using Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation. In: *Brain stimulation* 9 (6), S. 811–818. DOI: 10.1016/j.brs.2016.07.004.
- 12) Bouret, Sebastien; Sara, Susan J. (2005): Network reset: a simplified overarching theory of locus coeruleus noradrenaline function. In: *Trends in neurosciences* 28 (11), S. 574–582. DOI: 10.1016/j.tins.2005.09.002.
- 13) Brown, Stephen B. R. E.; van der Wee, Nic J. A.; van Noorden, Martijn S.; Giltay, Erik J.; Nieuwenhuis, Sander (2015): Noradrenergic and cholinergic modulation of late ERP responses to deviant stimuli. In: *Psychophysiology* 52 (12), S. 1620–1631. DOI: 10.1111/psyp.12544.
- 14) Chokroverty, Sudhansu; Hening, Wayne A.; Walters, Arthur S. (2003): *Sleep and movement disorders*. Philadelphia: Butterworth-Heinemann.
- 15) Colzato, Lorenza S.; Sellaro, Roberta; Beste, Christian (2017): Darwin revisited: The vagus nerve is a causal element in controlling recognition of other's emotions. In: *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior* 92, S. 95–102. DOI: 10.1016/j.cortex.2017.03.017.

- 16) Dorr, Adrienne E.; Debonnel, Guy (2006): Effect of vagus nerve stimulation on serotonergic and noradrenergic transmission. In: *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 318 (2), S. 890–898. DOI: 10.1124/jpet.106.104166.
- 17) Duncan, John (1980): The locus of interference in the perception of simultaneous stimuli. In: *Psychological Review* 87 (3), S. 272–300. DOI: 10.1037//0033-295X.87.3.272.
- 18) Fallgatter, A. J.; Neuhauser, B.; Herrmann, M. J.; Ehlis, A-C; Wagener, A.; Scheuerpflug, P. et al. (2003): Far field potentials from the brain stem after transcutaneous vagus nerve stimulation. In: *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)* 110 (12), S. 1437–1443. DOI: 10.1007/s00702-003-0087-6.
- 19) Foote, S. L.; Aston-Jones, G.; Bloom, F. E. (1980): Impulse activity of locus coeruleus neurons in awake rats and monkeys is a function of sensory stimulation and arousal. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 77 (5), S. 3033–3037. DOI: 10.1073/pnas.77.5.3033.
- 20) Foote, S. L.; Bloom, F. E.; Aston-Jones, G. (1983): Nucleus locus ceruleus: new evidence of anatomical and physiological specificity. In: *Physiological reviews* 63 (3), S. 844–914. DOI: 10.1152/physrev.1983.63.3.844.
- 21) Foote, S. L.; Morrison, J. H. (1987): Extrathalamic modulation of cortical function. In: *Annual review of neuroscience* 10, S. 67–95. DOI: 10.1146/annurev.ne.10.030187.000435.
- 22) Frangos, Eleni; Ellrich, Jens; Komisaruk, Barry R. (2015): Non-invasive Access to the Vagus Nerve Central Projections via Electrical Stimulation of the External Ear: fMRI Evidence in Humans. In: *Brain stimulation* 8 (3), S. 624–636. DOI: 10.1016/j.brs.2014.11.018.
- 23) Goadsby, Peter J.; Coo, Ilse F. de; Silver, Nicholas; Tyagi, Alok; Ahmed, Fayyaz; Gaul, Charly et al. (2018): Non-invasive vagus nerve stimulation for the acute treatment of episodic and chronic cluster headache: A randomized, double-blind, sham-controlled ACT2 study. In: *Cephalalgia : an international journal of headache* 38 (5), S. 959–969. DOI: 10.1177/0333102417744362.
- 24) Jewett, D. L.; Romano, M. N.; Williston, J. S. (1970): Human auditory evoked potentials: possible brain stem components detected on the scalp. In: *Science* 167 (3924), S. 1517–1518. DOI: 10.1126/science.167.3924.1517.
- 25) Kahneman, Daniel (1973): Attention and effort. Englewood Cliffs: Prentice Hall (Prentice Hall series in experimental psychology).
- 26) Knight, R. T. (1984): Decreased response to novel stimuli after prefrontal lesions in man. In: *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 59 (1), S. 9–20. DOI: 10.1016/0168-5597(84)90016-9.
- 27) Kraus, Thomas; Kiess, Olga; Hösl, Katharina; Terekhin, Pavel; Kornhuber, Johannes; Forster, Clemens (2013): CNS BOLD fMRI effects of sham-controlled transcutaneous electrical nerve stimulation in the left outer auditory canal - a pilot study. In: *Brain stimulation* 6 (5), S. 798–804. DOI: 10.1016/j.brs.2013.01.011.
- 28) Levitt, P.; Rakic, P.; Goldman-Rakic, P. (1984): Region-specific distribution of catecholamine afferents in primate cerebral cortex: a fluorescence histochemical analysis. In: *J. Comp. Neurol.* 227 (1), S. 23–36. DOI: 10.1002/cne.902270105.
- 29) Mello-Carpes, Pâmela Billig; Izquierdo, Ivan (2013): The Nucleus of the Solitary Tract → Nucleus Paragigantocellularis → Locus Coeruleus → CA1 region of dorsal hippocampus pathway is important for consolidation of object recognition memory. In: *Neurobiology of learning and memory* 100, S. 56–63. DOI: 10.1016/j.nlm.2012.12.002.

- 30) Morrison, J. H.; Foote, S. L. (1986): Noradrenergic and serotonergic innervation of cortical, thalamic, and tectal visual structures in Old and New World monkeys. In: *J. Comp. Neurol.* 243 (1), S. 117–138. DOI: 10.1002/cne.902430110.
- 31) Morrison, J. H.; Molliver, M. E.; Grzanna, R. (1979): Noradrenergic innervation of cerebral cortex: widespread effects of local cortical lesions. In: *Science* 205 (4403), S. 313–316.
- 32) Morrison, John H.; Foote, Stephen L.; O'Connor, Daniel; Bloom, Floyd E. (1982): Laminar, tangential and regional organization of the noradrenergic innervation of monkey cortex: Dopamine- β -hydroxylase immunohistochemistry. In: *Brain Research Bulletin* 9 (1-6), S. 309–319. DOI: 10.1016/0361-9230(82)90144-7.
- 33) Nemeroff, Charles B.; Mayberg, Helen S.; Krahl, Scott E.; McNamara, James; Frazer, Alan; Henry, Thomas R. et al. (2006): VNS Therapy in Treatment-Resistant Depression: Clinical Evidence and Putative Neurobiological Mechanisms. In: *Neuropsychopharmacology*. DOI: 10.1038/sj.npp.1301190.
- 34) Nieuwenhuis, Sander; Aston-Jones, Gary; Cohen, Jonathan D. (2005): Decision making, the P3, and the locus coeruleus-norepinephrine system. In: *Psychological bulletin* 131 (4), S. 510–532. DOI: 10.1037/0033-2909.131.4.510.
- 35) Patel, Salil H.; Azzam, Pierre N. (2005): Characterization of N200 and P300: Selected Studies of the Event-Related Potential. In: *Int. J. Med. Sci.*, S. 147–154. DOI: 10.7150/ijms.2.147.
- 36) Petersen, Steven E.; Posner, Michael I. (2012): The attention system of the human brain: 20 years after. In: *Annual review of neuroscience* 35, S. 73–89. DOI: 10.1146/annurev-neuro-062111-150525.
- 37) Peuker, Elmar T.; Filler, Timm J. (2002): The nerve supply of the human auricle. In: *Clinical anatomy (New York, N.Y.)* 15 (1), S. 35–37. DOI: 10.1002/ca.1089.
- 38) Pineda, J. A. (1995): Are neurotransmitter systems of subcortical origin relevant to the electrogenesis of cortical ERPs? In: *Electroencephalography and clinical neurophysiology. Supplement* 44, S. 143–150.
- 39) Pineda, J. A.; Foote, S. L.; Neville, H. J. (1989): Effects of locus coeruleus lesions on auditory, long-latency, event-related potentials in monkey. In: *J. Neurosci.* 9 (1), S. 81–93. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.09-01-00081.1989.
- 40) Polak, Thomas; Markulin, Falko; Ehlis, Ann-Christine; Langer, Julia B. M.; Ringel, Thomas M.; Fallgatter, Andreas J. (2009): Far field potentials from brain stem after transcutaneous vagus nerve stimulation: optimization of stimulation and recording parameters. In: *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)* 116 (10), S. 1237–1242. DOI: 10.1007/s00702-009-0282-1.
- 41) Polich, John (2007): Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. In: *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 118 (10), S. 2128–2148. DOI: 10.1016/j.clinph.2007.04.019.
- 42) Polich, John; Criado, José R. (2006): Neuropsychology and neuropharmacology of P3a and P3b. In: *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology* 60 (2), S. 172–185. DOI: 10.1016/j.ijpsycho.2005.12.012.
- 43) Posner, M. (1990): The Attention System Of The Human Brain. In: *Annual review of neuroscience* 13 (1), S. 25–42. DOI: 10.1146/annurev.neuro.13.1.25.
- 44) Rajkowski, J.; Kubiak, P.; Aston-Jones, G. (1994): Locus coeruleus activity in monkey: phasic and tonic changes are associated with altered vigilance. In: *Brain Research Bulletin* 35 (5-6), S. 607–616. DOI: 10.1016/0361-9230(94)90175-9.

- 45) Redgrave, J.; Day, D.; Leung, H.; Laud, P. J.; Ali, A.; Lindert, R.; Majid, A. (2018): Safety and tolerability of Transcutaneous Vagus Nerve stimulation in humans; a systematic review. In: *Brain stimulation*. DOI: 10.1016/j.brs.2018.08.010.
- 46) Rong, Peijing; Liu, Aihua; Zhang, Jianguo; Wang, Yuping; He, Wei; Yang, Anchao et al. (2014): Transcutaneous vagus nerve stimulation for refractory epilepsy: a randomized controlled trial. In: *Clinical science (London, England : 1979)*. DOI: 10.1042/CS20130518.
- 47) Rong, Peijing; Liu, Jun; Wang, Liping; Liu, Rupeng; Fang, Jiliang; Zhao, Jingjun et al. (2016): Effect of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation on major depressive disorder: A nonrandomized controlled pilot study. In: *Journal of affective disorders* 195, S. 172–179. DOI: 10.1016/j.jad.2016.02.031.
- 48) Rufener, Katharina S.; Geyer, Ulrike; Janitzky, Kathrin; Heinze, Hans-Jochen; Zaehle, Tino (2018): Modulating auditory selective attention by non-invasive brain stimulation: Differential effects of transcutaneous vagal nerve stimulation and transcranial random noise stimulation. In: *The European journal of neuroscience*. DOI: 10.1111/ejn.14128.
- 49) Sara, Susan J.; Bouret, Sebastien (2012): Orienting and reorienting: the locus coeruleus mediates cognition through arousal. In: *Neuron* 76 (1), S. 130–141. DOI: 10.1016/j.neuron.2012.09.011.
- 50) Sellaro, Roberta; van Leusden, Jelle W. R.; Tona, Klodiana-Daphne; Verkuil, Bart; Nieuwenhuis, Sander; Colzato, Lorenza S. (2015): Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation Enhances Post-error Slowing. In: *Journal of cognitive neuroscience* 27 (11), S. 2126–2132. DOI: 10.1162/jocn_a_00851.
- 51) Snyder, Elaine; Hillyard, Steven A. (1976): Long-latency evoked potentials to irrelevant, deviant stimuli. In: *Behavioral Biology* 16 (3), S. 319–331. DOI: 10.1016/S0091-6773(76)91447-4.
- 52) Spencer, K. M.; Dien, J.; Donchin, E. (2001): Spatiotemporal analysis of the late ERP responses to deviant stimuli. In: *Psychophysiology* 38 (2), S. 343–358.
- 53) Squires, Nancy K.; Squires, Kenneth C.; Hillyard, Steven A. (1975): Two varieties of long-latency positive waves evoked by unpredictable auditory stimuli in man. In: *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 38 (4), S. 387–401. DOI: 10.1016/0013-4694(75)90263-1.
- 54) Steenbergen, Laura; Sellaro, Roberta; Stock, Ann-Kathrin; Verkuil, Bart; Beste, Christian; Colzato, Lorenza S. (2015): Transcutaneous vagus nerve stimulation (tVNS) enhances response selection during action cascading processes. In: *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 25 (6), S. 773–778. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2015.03.015.
- 55) Swick, D.; Pineda, J. A.; Schacher, S.; Foote, S. L. (1994): Locus coeruleus neuronal activity in awake monkeys: relationship to auditory P300-like potentials and spontaneous EEG. In: *Experimental brain research* 101 (1), S. 86–92. DOI: 10.1007/bf00243219.
- 56) van Bockstaele, Elisabeth J.; Peoples, James; Telegan, Patti (1999): Efferent projections of the nucleus of the solitary tract to peri-locus coeruleus dendrites in rat brain: Evidence for a monosynaptic pathway. In: *J. Comp. Neurol.* 412 (3), S. 410–428. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9861(19990927)412:3<410::AID-CNE3>3.0.CO;2-F.
- 57) Ventura-Bort, Carlos; Wirkner, Janine; Genheimer, Hannah; Wendt, Julia; Hamm, Alfons O.; Weymar, Mathias (2018): Effects of Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation (tVNS) on the P300 and Alpha-Amylase Level: A Pilot Study. In: *Frontiers in human neuroscience* 12, S. 202. DOI: 10.3389/fnhum.2018.00202.
- 58) Xuan, Bin; Mackie, Melissa-Ann; Spagna, Alfredo; Wu, Tingting; Tian, Yanghua; Hof, Patrick R.; Fan, Jin (2016): The activation of interactive attentional networks. In: *NeuroImage* 129, S. 308–319. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2016.01.017.

59) Yerkes, Robert M.; Dodson, John D. (1908): The relation of strength of stimulus to rapidity of habit-formation. In: *J. Comp. Neurol. Psychol.* 18 (5), S. 459–482. DOI: 10.1002/cne.920180503.

6. Danksagungen

In erster Linie möchte ich mich ganz herzlich bei meiner Betreuerin Dr. Katharina Rufener bedanken. Sie stellte mir das Promotionsthema zur Verfügung und konnte mich mit großer Zuverlässigkeit und großem Engagement stets unterstützen und motivieren, diese Promotionsarbeit kontinuierlich fortzusetzen und zu einem Ende zu bringen. Stets war sie mir eine vertrauensvolle Ansprechpartnerin und Motivatorin, mich mit Inbrunst diesen beiden Studien zuzuwenden. Der regelmäßige und enge Austausch war einer der wichtigsten Grundsteine für mich, die nötige Geduld und das nötige Durchhaltevermögen zu beweisen.

Ein großes Dankeschön gilt außerdem PD Dr. phil. Tino Zähle, dem Arbeitsgruppenleiter der Neuropsychologie des Universitätsklinikums Magdeburg, der mir als mein offizieller Doktorvater diese Promotion überhaupt erst ermöglichte und mir die zur Promotion notwendigen materiellen Ressourcen zur Verfügung stellte. Auch der gesamten Arbeitsgruppe Neuropsychologie, von deren wissenschaftlicher Anregung und Expertise ich während der Arbeit an dieser Promotion profitieren konnte, möchte ich danken.

Großer Dank gilt meiner Mutter, die mir während der gesamten Zeit dieser Promotion eine große Säule der Unterstützung war. Dies gilt insbesondere für die persönliche und emotionale Ebene der Unterstützung, die eine unabdingbare Voraussetzung für mich darstellte. Nicht weniger danke ich meinem Vater und meinem Bruder, die für mich genauso emotionaler Rückhalt und sehr wichtige Energiequellen waren.

7. Eidesstattliche Erklärung

Ich, Andreas Velling, erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke- Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel:

“Einfluss transkutaner Vagusnervstimulation (tVNS) auf selektive Aufmerksamkeitsprozesse im Kontext der ereigniskorrelierten Potentiale P300 und P3a“

in der Klinik für Neurologie (Leiter Herr Prof. Dr. med. Heinze) ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in - oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Andreas' followed by a stylized, circular flourish.

Köln, 25.01.21

8. Darstellung des Bildungsweges

Persönliche Daten:

Name: Andreas Günter Velling
Geburtsdaten: 14.01.1992 in Freiburg im Breisgau
Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulausbildung:

Grundschule: 1998-2000: Weiherhof Grundschule Freiburg
2000-2002: Paul-Klee-Grundschule Bonn- Bad Godesberg
Gymnasium: 2002-2011: Otto-Kühne-Schule Bonn- Bad Godesberg
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife, Abitur-Durchschnittsnote 1,9
Studium: Vorklinischer Studienabschnitt: 10/2013 – 09/2015 Medizinische Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Klinischer Studienabschnitt: 10/2015 – 10/2020 Medizinische Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Famulaturen: Zentrale Notaufnahme am Marienkrankenhaus Hamburg (23.01.17-21.02.17)
Innere Medizin am Asklepios Klinikum St.Georg, Hamburg (27.02.17-28.03.17)
Neurologie/Epileptologie am Ev. Krankenhaus Alsterdorf, Hamburg (04.09.17-08.10.17)
Anästhesiologie/Intensivmedizin Heilig Geist- Krankenhaus Köln (30.07.2018 – 13.08.2018)
Allgemeinmedizin im Ärztehaus Gundelfingen (18.02.2019 – 22.03.2019)
Praktisches Jahr: Innere Medizin im Kantospital Nidwalden (18.11.2019 – 08.03.2020)
Chirurgie im Clemenshospital Münster (09.03.2020 – 28.06.2020)
Neurologie an der Uniklinik Köln (29.06.2020 – 18.10.2020)

Abschluss des Studiums der Humanmedizin: 11/2020

Köln, 25.01.21

