

Aus der Sektion Neuropsychologie der Universitätsklinik für Neurologie

der Medizinischen Fakultät

der Otto-von-Guericke-Universität

**Einflüsse transkutaner Vagusnervstimulation und transkranialer
Random Noise Stimulation auf die selektive Aufmerksamkeit**

DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät

der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Ulrike Geyer

aus Berlin

Magdeburg 2021

Dokumentationsblatt

Bibliographische Beschreibung:

Geyer, Ulrike: Einflüsse transkutaner Vagusnervstimulation und transkranieller Random Noise Stimulation auf die selektive Aufmerksamkeit. - 2021. - 52 Seiten, 14 Abbildungen

Kurzreferat:

Die transkutane Vagusnervstimulation (tVNS) und die transkranielle Random Noise Stimulation (tRNS) als einfache und nicht-invasive Verfahren wurden systematisch auf ihre Beteiligung an der Regulation der selektiven Aufmerksamkeit bewertet. Methodik: Mit einem randomisierten, einfach verblindeten, sham-kontrollierten Cross-over-Studiendesign wurden die Effekte von tVNS am linken Ohr und tRNS über dem linken dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) an 20 gesunden jungen Testpersonen während einer visuellen Reaktionszeitaufgabe (SRT), eines auditiven Oddball-Paradigmas mit Ermittlung der P3 und eines intra- und extradimensionalen Set Shift (IED) überprüft. Ergebnisse: Sowohl auf Verhaltens- als auch auf elektrophysiologischer Ebene zeigte die Studie signifikante stimulationsabhängige Modulationen der auditiven und visuellen selektiven Aufmerksamkeit. Im Vergleich zur sham-Stimulation erreichten beide Stimulationen eine Verkürzung der P3-Latenz, wobei nur tVNS die P3-Amplitude erhöhte. Die tRNS verkürzte zusätzlich die Reaktionszeiten (RZ) auf Zielreize im SRT und Oddball-Paradigma. Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse zeigen, dass tVNS und tRNS die selektive Aufmerksamkeit auf unterschiedliche Weise positiv beeinflussen können. Es wurden weitere Hinweise für die LC-P3-Hypothese geliefert und gezeigt, wie tVNS über das noradrenerge System Einfluss auf die selektive Aufmerksamkeit nimmt. tRNS ist hingegen in der Lage, zeitliche Verbesserungen in der neuronalen Verarbeitungsgeschwindigkeit zu erzielen. Dabei wurde der frontale Kortex als Schlüsselregion der Reizerkennung und -verarbeitung herausgestellt. Beide Stimulationen bieten als nicht-invasive Verfahren einen vielversprechenden Behandlungsansatz neuropsychiatrischer Erkrankungsbilder.

Schlüsselwörter: Transkutane Vagusnervstimulation, tVNS, Elektrostimulation, random noise, tRNS, Locus caeruleus, Noradrenalin, selektive Aufmerksamkeit, Oddball, P3, Reaktionszeit, IED.

Inhaltsverzeichnis

Dokumentationsblatt	II
Inhaltsverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis	V
1 Einleitung	1
1.1 Selektive Aufmerksamkeit	1
1.2 Der Locus caeruleus als Grundlage der selektiven Aufmerksamkeit.....	2
1.3 Elektrophysiologisches Korrelat der selektiven Aufmerksamkeit	4
1.4 LC-P3-Hypothese	6
1.5 Aufmerksamkeitsverschiebungen als Marker der kognitiven Flexibilität.....	7
1.6 Reaktionszeit als Verhaltensmaß der Aufmerksamkeit.....	10
1.7 TVNS als vielversprechende Therapie von Aufmerksamkeitsdefiziten.....	11
1.8 TRNS als zukunftsweisende Elektrostimulation	13
2 Zielsetzungen und Hypothesen	16
3 Material und Methoden	21
3.1 Stichprobe	21
3.2 Testaufgaben.....	21
3.2.1 Einfache Reaktionszeitaufgabe	21
3.2.2 Oddball-Paradigma.....	22
3.2.3 Intra-Extradimensionaler Set Shift.....	23
3.3 Stimulationsverfahren und EEG	26
3.3.1 Transkutane Vagusnervstimulation.....	26
3.3.2 Transkranielle Random Noise Stimulation	27
3.3.3 Elektroenzephalographie	27
3.4 Versuchsablauf	29
3.5 Statistische Auswertung	30
4 Ergebnisse	31

4.1	Elektrophysiologische Daten	31
4.2	Verhaltensdaten	32
5	Diskussion	35
5.1	Elektrophysiologische Stimulationseffekte	36
5.2	Stimulationseffekte auf Verhaltensparameter der Aufmerksamkeit	41
5.2.1	Reaktionszeiten	41
5.2.2	Aufmerksamkeitsverschiebungen	44
5.3	Zusätzliche Fehleranalyse.....	47
5.4	Ausblick.....	50
6	Zusammenfassung.....	52
	Veröffentlichung.....	53
	Literaturverzeichnis.....	54
	Danksagungen.....	74
	Ehrenerklärung	75
	Darstellung des Bildungsweges	Fehler! Textmarke nicht definiert.

Abkürzungsverzeichnis

ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
ASST	<i>Attentional set shifting task</i> , Äquivalent des IED im Tiermodell
a-tDCS	Anodale transkranielle Gleichstromstimulation
CANTAB	<i>Cambridge neuropsychological test automated battery</i> , neuropsychologische Bewertungsbatterie
cm	Zentimeter
c-tDCS	Kathodale transkranielle Gleichstromstimulation
dB/oct	Dezibel pro Oktave
DLPFC	Dorsolateraler präfrontaler Kortex
EDS	Extradimensionaler Wechsel, Stufe 8 des IED
EEG	Elektroenzephalographie
EKP	Ereigniskorreliertes Potential
GABA	γ -Aminobuttersäure
Hz	Hertz
IDS	Intradimensionaler Wechsel, Stufe 6 des IED
IED	Intra-Extradimensionaler Set Shift
iVNS	Invasive Vagusnervstimulation
k Ω	Kiloohm
LC	Locus caeruleus
mA	Milliampere
min	Minuten
ms	Millisekunden
μ s	Mikrosekunden
μ V	Mikrovolt
NA	Noradrenalin
OFC	Orbitofrontaler Kortex
PFC	Präfrontaler Kortex
RZ	Reaktionszeit / Reaktionszeiten
s	Sekunden
sham	Placebo-Stimulation
SRT	<i>Simple reaction time task</i> , einfache Reaktionszeitaufgabe

tACS	<i>Transcranial alternating current stimulation,</i> Transkranielle Wechselstromstimulation
tDCS	<i>Transcranial direct current stimulation,</i> Transkranielle Gleichstromstimulation
tES	Transkranielle Elektrostimulation
tRNS	<i>Transcranial random noise stimulation,</i> Transkranielle Random Noise Stimulation („Zufallsrauschen“)
tVNS	Transkutane Vagusnervstimulation
VLPFC	Ventrolateraler präfrontaler Kortex
VNS	Vagusnervstimulation

1 Einleitung

1.1 Selektive Aufmerksamkeit

Unsere Aufmerksamkeit ist begrenzt. In einer schnelllebigen Umwelt ist es daher für den Menschen heute wie früher essenziell, relevante Reize von irrelevanten zu trennen, um rasch und flexibel auf seine Umgebung reagieren zu können. Wir werden häufig dann aufmerksam, wenn sich etwas um uns herum verändert. Ein Alarmton, wie die Sirene eines Krankenwagens, zieht trotz Stadtlärm innerhalb von kürzester Zeit die Aufmerksamkeit aller Menschen auf sich und löst eine Reaktionsbereitschaft aus. Auch visuell sind wir in der Lage, zügig innerhalb einer großen Menschenmenge nahestehende Personen anhand kleinster Merkmale auszumachen. Aber zum Fokussieren unserer Aufmerksamkeit benötigen wir die Fähigkeit, störende Nebengeräusche oder vorbeigehende Personen auszublenden, wenn wir uns zum Beispiel in der Bibliothek auf das Schreiben einer Arbeit konzentrieren wollen.

Selektive Aufmerksamkeit beschreibt den Prozess, bei dem nur eine Teilmenge der eingehenden Informationen bevorzugt zur Weiterverarbeitung genutzt wird (Behrmann et al. 2004, Moore und Zirnsak 2017). Diese Fähigkeit erfordert ein komplexes Zusammenspiel von ziel- und stimulusgesteuerten Mechanismen (Petrucci und Pecchinenda 2017), die über das dorsale frontoparietale Netzwerk gesteuert werden (Hampshire und Owen 2006). Dieses ist in der Lage, die aktuelle kognitive Aktivität für verhaltensrelevante Reize zu unterbrechen (Corbetta und Shulman 2002). Corbetta und Shulman (2002) postulierten, dass einerseits über ein bilaterales dorsales Netzwerk Top-Down-Prozesse ausgelöst werden, die kognitive Informationen für die Auswahl relevanter Ziele nutzen. Dazu gehören z.B. die Erwartungshaltung und das bestehende Vorwissen. Andererseits können über ein rechtslateralisiertes ventrales (frontotemporoparietales) Netzwerk hervorstechende sensorische Stimuli Bottom-Up-Prozesse hervorrufen, die die Aufmerksamkeit unabhängig von der derzeitigen Konzentration auf sich ziehen können (Corbetta und Shulman 2002, Desimone und Duncan 1995). Dieses ventrale Netzwerk wird demnach auch zum Teil von noradrenergen Projektionen des Locus caeruleus (LC) beeinflusst (Corbetta und Shulman 2002), der eine große Bedeutung bei der Regulierung der kortikalen Funktion hat (Aston-Jones und Cohen 2005). Gleichzeitig kann die Aktivität des LC neben lokalen Mechanismen auch von Top-Down-Prozessen verändert werden (Chamberlain und Robbins 2013). Im Gegensatz zur visuellen Aufmerksamkeit steuern bei der auditiven sowohl die kognitiven Top-Down- als auch

die sensorischen Bottom-Up-Prozesse ähnliche neuronale Netzwerke an, was nahelegt, dass auditive Netzwerke mehrere Funktionen gleichzeitig bedienen können (Alho et al. 2015, Duncan 2010).

Beeinträchtigungen der selektiven Aufmerksamkeit können für betroffene Personen eine deutliche Einschränkung der Bewältigung alltäglicher Aktivitäten und damit auch der Lebensqualität bedeuten. Ein erheblicher Anteil der Bevölkerung ist davon betroffen, wenn man bedenkt, dass zahlreiche, insbesondere neurologische Erkrankungen mit einer Einschränkung der Aufmerksamkeit einhergehen (Vecchio und Määttä 2011). Dazu gehören neben hirnrorganischen Störungen nach Schlaganfall (Kang et al. 2009) oder Schädel-Hirn-Traumata (Brouwer et al. 1989, Collins und Long 1996) unteren anderem die Parkinson-Krankheit (Tard et al. 2015, Maidan et al. 2019), die Alzheimer-Krankheit (Khedr et al. 2014), die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) (Luna-Rodriguez et al. 2018), Schlafstörungen (Berridge und Waterhouse 2003) und Depressionen (Beats et al. 1996, Heinzl et al. 2010). Die Inzidenz der genannten Erkrankungen ist steigend, unter anderem auch im Zuge des demographischen Wandels. Daher ist es an der Zeit, einfache und wirksame Behandlungsweisen zur Reduktion dieser relevanten Symptomatik zu finden, um für die vielen betroffenen Personen Abhilfe zu schaffen.

1.2 Der Locus caeruleus als Grundlage der selektiven Aufmerksamkeit

Der Locus caeruleus (LC) liegt in der dorsorostralen Pons des Hirnstamms und besteht aus einer Ansammlung von ca. 15.000 Neuronen, die Noradrenalin (NA) enthalten und diesen Transmitter zur Umschaltung sensorischer Erregungen nutzen (Aston-Jones und Cohen 2005, Berridge und Waterhouse 2003). Er projiziert in die Großhirnrinde, den Thalamus, das Mittelhirn, das Kleinhirn und das Rückenmark und stellt die Hauptquelle von NA für den Hippocampus und den Neocortex dar (Aston-Jones und Cohen 2005, Nieuwenhuis et al. 2005, Berridge und Waterhouse 2003). NA hat neben seinen kurzfristigen Rezeptorwirkungen als Sympathomimetikum (Samuels und Szabadi 2008) auch langfristig fördernde Effekte auf die synaptische Plastizität (Harley 2004). Nieuwenhuis et al. (2005) vermuteten, dass NA zu verlängerten Depolarisationen in kortikalen Neuronen führen kann, die wiederum die Reaktionsbereitschaft auf andere einkommende Informationen stärken könnte, wie bereits für Dopamin gezeigt werden konnte (Gorelova et al. 2002). Den Zusammenhang vom LC als Ursprung von NA und dessen vielseitige Wirkung im Gehirn bezeichnet man als Locus

caeruleus-Noradrenalin-System (LC-NA-System). Diesem LC-NA-System wird eine wesentliche Rolle bei der positiven Modulation von Aufmerksamkeits-, Wahrnehmungs- und Gedächtnisvorgängen zugesprochen (Samuels und Szabadi 2008). Daher kann es bei Dysregulationen dieses Systems, wozu sowohl zu hohe als auch zu niedrige NA-Spiegel zählen, zu Erkrankungen wie ADHS, Narkolepsie oder stressassoziierten Störungen kommen (Berridge und Waterhouse 2003).

Der LC verfügt über zwei verschiedene Aktivitätsmodi, die ein Umschalten zwischen explorativem und zielgerichtetem Verhalten ermöglichen (Usher et al. 1999). Eine basale spontane Entladungsrate von NA bei ca. 0 - 5 Hz zeigt sich im tonischen Modus, der im Schlaf, bei Müdigkeit, aber auch bei explorativen Phasen aktiv ist (Nieuwenhuis et al. 2005). Er ist charakterisiert durch eine anhaltende und breite neuronale Empfindlichkeit gegenüber ankommenden Reizen, sodass der Körper bereit ist, auf unterschiedlichste Ereignisse zu reagieren. Gleichzeitig zeigt sich in diesem Modus außerdem eine höhere Ablenkbarkeit und ein vermindertes Fokussieren auf Aufgaben (Aston-Jones und Cohen 2005).

Bei aufgabenrelevanten Reizen, starken Umweltreizen oder zielgerichtetem Verhalten kommt es im LC zu einem phasischen Modus mit einer kurzen und schnellen Entladungsrate von NA bei ca. 20 Hz, der eine Abhängigkeit zum tonischen Modus zeigt (Nieuwenhuis et al. 2005). Dabei sind sowohl zu hohe als auch zu niedrige tonische LC-Aktivitäten mit geringen bzw. fehlenden phasischen Entladungen assoziiert (Nieuwenhuis et al. 2005). Nur im Zusammenspiel mit einer moderaten tonischen Entladung erleichtert der phasische Modus die anhaltende Konzentration auf eine aktuelle Aufgabe (Aston-Jones et al. 1994) und auf stimulusgetriggerte kognitive Verschiebungen (Bouret und Sara 2005). Dabei kommt es zu einer Verstärkung kortikaler Verarbeitungseinheiten, die z.B. mittels o.g. Top-Down-Signale wie ein Aufmerksamkeitsfilter zur Selektion relevanter Ziele beitragen, womit eine höhere Aufgabenleistung erzielt werden kann (Aston-Jones und Cohen 2005). Bouret und Sara (2005) entwickelten anhand von Untersuchungen bei wirbellosen Tieren die Reset-Theorie. Demnach kommt es bei neuen Umweltaforderungen nach phasischer Entladung des LC zum Zurücksetzen bestehender funktioneller sowie neuronaler Netzwerke und gleichzeitig zur Reorganisation mit Aufbau von neuen Netzwerken. So werden eine Adaption und Neuorientierung an neue Gegebenheiten ermöglicht. Sie schlussfolgerten auch, dass eine geringere LC-Aktivität solche Übergangsphasen mit Neuorientierung verhindern kann, wenn diese z.B. unerwünscht sind. Phasische LC-Entladungen zeigen unabhängig von der Stimulusart eine topographisch immer gleiche, stereotype, LC-weite Reaktion auf auslösende Ereignisse (Nieuwenhuis et al. 2005). Sie treten erst nach zerebralen Entscheidungsprozessen,

aber etwa 200 ms vor einer Verhaltensreaktion auf (Aston-Jones et al. 1994), und scheinen weniger an den Zeitpunkt des Stimulus als vielmehr an das zeitliche Auftreten der Verhaltensreaktion gekoppelt zu sein. Phasische LC-Reaktionen sind damit eher abhängig von internen Verarbeitungs- und Entscheidungsprozessen wie z.B. der Stimuluskategorisierung, erleichtern dafür aber die anschließende Verhaltensreaktion (Clayton et al. 2004, Rajkowski et al. 2004). Unabhängig vom Zeitpunkt scheinen sowohl zu niedrige als auch zu hohe NA-Freisetzungen mit verminderter Aufmerksamkeit einherzugehen (Berridge und Waterhouse 2003). Zudem konnte in einigen wenigen Studien mit Ratten eine zügige Gewöhnung bei häufigen LC-Reaktionen gezeigt werden (Sara und Segal 1991, Vankov et al. 1995, Hervé-Minvielle und Sara 1995).

Insgesamt stellt das LC-NA-System einen wichtigen Regulationsmechanismus dar, um die Aufmerksamkeit zwischen explorativem und zielgerichtetem Verhalten entsprechend der aktuellen Anforderungen anpassen zu können (Usher et al. 1999, Nieuwenhuis et al. 2005).

1.3 Elektrophysiologisches Korrelat der selektiven Aufmerksamkeit

Ein objektives Maß zur Bestimmung der selektiven Aufmerksamkeit stellt die elektrophysiologische Untersuchung ereigniskorrelierter Potentiale (EKP) dar. Dabei wurde in dieser Arbeit die P3 untersucht. Nach einem Ereignis tritt sie bei Messung an der Kopfhaut als dritte positive Spannung nach ca. 300 ms auf. Es wird angenommen, dass sie eine Informationsverarbeitungskaskade widerspiegelt, die bei Aktivierung von Aufmerksamkeits- und Gedächtnismechanismen abläuft (Polich 2007, Khedr et al. 2014). Entsprechend der *Context Updating Theory* zeigt die P3 jene Hirnaktivitäten an, die für die sensorische Verarbeitung und Einordnung neuer Stimuli zuständig sind und dabei mithilfe von Vergleichsprozessen Änderungen bisheriger Aufmerksamkeitsmuster durchführen (Donchin 1981). Im Vergleich zu anderen EKP, wie den sensorisch evozierten Potentialen (N1, P2, N2), die auch bei bekannten Reizschemata messbar sind, tritt die P3 nur dann auf, wenn bei merkbarer Reizänderung eine Reizunterscheidung erforderlich wird (Polich 2007). Interessanterweise konnten Ritter und Vaughan (1969) aber feststellen, dass die P3 nach nicht erkannten Zielreizen (sog. Fehlalarmen) fehlt. Die P3 spiegelt viele Aspekte der Wahrnehmung wider und geht unter anderem aus der orientierenden Reaktion hervor (Polich 2007).

Sutton et al. (1965) konnten die P3 bereits 1965 nachweisen, wenn bei zwei möglichen Reizen geraten werden sollte, welcher als nächstes auftreten wird. Desmedt et al. (1965) zeigten die

P3, wenn sie zwei verschiedene Reize in zufälliger Reihenfolge abspielten, jedoch nur auf einen der beiden reagiert werden sollte. Dies kommt dem Oddball-Paradigma recht nahe, das heute zur Untersuchung der P3 am häufigsten genutzt wird (Nieuwenhuis et al. 2005). Das klassische Zwei-Stimulus-Oddball stellt einen seltenen Zielreiz vor dem Hintergrund häufiger Standardreize dar. Dabei präsentiert sich die P3 als ein positives Potential im EEG, das 300 - 700 ms nach Zielreizpräsentation seine maximale Amplitude von ca. 15 - 30 V zentroparietal über der Ableitung PZ (entsprechend des 10-20-Systems für Elektrodenpositionen) zeigt. Die P3 ist ein stabiles Maß und weist eine hohe Retest-Reliabilität auf (Williams et al. 2005). Die individuelle Morphologie der P3 wird vor allem durch die Anatomie des jeweiligen Menschen bestimmt, so z.B. durch die Dicke des Schädelknochens (Frodal et al. 2001) oder die morphologischen Merkmale des Corpus callosum (Huster et al. 2011). Im Gegensatz zum visuellen Oddball-Paradigma scheinen bei der auditiven Variante, bei der die Stimuli unterschiedlich hohe Töne darstellen, sowohl Top-Down- als auch Bottom-Up-Prozesse ähnliche kortikale Netzwerke zu aktivieren (Alho et al. 2015).

Die P3 setzt sich aus zwei verschiedenen Komponenten zusammen, der P3a und der P3b. Dabei entspricht die P3b der beschriebenen P3 mit typischerweise eher langer Latenzzeit, hoher Amplitude und zentraler temporoparietaler Verteilung, die noradrenerge Abhängigkeiten zeigt (Polich 2007). Die P3a hingegen zeigt niedrigere Amplituden-Spitzenwerte im frontozentralen Bereich schon 60 - 80 s vor der P3b (Squires et al. 1975) und wird durch dopaminerge Aktivität vermittelt (Marco-Pallarés et al. 2010, Solís-Vivanco et al. 2015). Bei unerwarteten Stimuli, die zu Änderungen im Arbeitsgedächtnis führen, tritt sie auch alleinstehend auf (Pineda et al. 1989, Nieuwenhuis et al. 2005). Es wird angenommen, dass P3a und P3b einen Schaltweg zwischen frontalen und temporoparietalen Hirnarealen darstellen (Polich 2007).

Die P3-Amplitude ist abhängig von der Auftretenswahrscheinlichkeit eines Zielstimulus und auch von der Menge der Aufmerksamkeitsressourcen, die für die Verarbeitung eines bestimmten Reizes benötigt werden (Johnson, 1988). Sie zeigen am ehesten die neuronale Leistung bzw. die kognitiven Kapazitäten an, die mit zunehmender Hirnreife ansteigen (van Dinteren et al. 2014). Große P3-Amplituden entstehen aber auch bei selten auftretenden Reizen, weil diese biologisch wichtig sein könnten (Polich 2007). Dafür werden unwichtige Aktivitäten gehemmt, um Aufmerksamkeitsressourcen für eine mögliche Gefahr zu bündeln und die Verarbeitungseffizienz zu fördern. Häufigere Zielreize hintereinander gehen daher auch mit kleineren P3-Amplituden einher und umgekehrt (Nieuwenhuis et al. 2005, Gonsalvez und Polich 2002). Bramon et al. (2008) zeigten eine signifikante Reduktion der P3-Amplitude bei Schizophrenie-Erkrankten, allerdings auch bei gefährdeten Personen mit Schizophrenie-

ähnlichen psychischen Zuständen und schlugen die P3-Amplitude als Biomarker der Schizophrenie vor. Turetsky et al. (2015) gingen sogar davon aus, dass der Grad der Minderung der P3-Amplitude den zeitlichen Abstand zum Übergang von Prodromal- zu Frühstadium der Schizophrenie widerspiegeln und damit vorhersagen kann.

Die Latenz hingegen ist von der Schwierigkeit der Aufgabe und damit von der Dauer der Reizauswertung abhängig (Donchin und Coles 1988). Sie bildet wahrscheinlich die kognitive Leistungsfähigkeit und damit einhergehend die neuronale Verarbeitungsgeschwindigkeit ab (van Dinteren et al. 2014) und ist umso kürzer, je seltener die Zielstimuli auftreten (Gonsalvez und Polich 2002). Typischerweise ist sie bei älteren Personen mit der Alzheimer-Erkrankung verlängert. (Pedroso et al. 2012). Die P3-Latenz liegt den Prozessen der Aufmerksamkeitszuweisung und des unmittelbaren Gedächtnisses zugrunde (Vecchio und Määttä 2011, Polich und Herbst 2000).

Insgesamt zeigen sich daher bei leichten Aufgaben, wofür viele Aufmerksamkeitsressourcen vorhanden sind, eine eher hohe Amplitude mit einer kurzen Latenz. Umgekehrt werden bei schwierigen Aufgaben, die viele Aufmerksamkeitsressourcen bündeln, niedrige Amplituden und längere Latenzen beobachtet (Polich 2007).

1.4 LC-P3-Hypothese

Pineda et al. (1989) stellten erstmals einen Zusammenhang zwischen dem LC-NA-System und der P3 her, nachdem sie eine isolierte Reduktion P3-ähnlicher Potentiale bei Affen mit LC-Läsionen feststellten. Sie konnten sogar eine starke positive Korrelation zwischen histologischem Ausmaß der LC-Läsionen und prozentualer P3-Reduktion zeigen. Nach dieser LC-P3-Hypothese trägt die Freisetzung von NA an den Neuronen des LC entscheidend zur Erzeugung der P3 bei (Nieuwenhuis et al. 2005, Polich 2007). Die Amplitude der P3b stellt dabei das elektrophysiologische Korrelat zur phasischen NA-Ausschüttung des LC nach aufmerksamsrelevanten Reizen dar (Nieuwenhuis et al. 2005). Auslösende Reize führen zu einer höheren NA-Ausschüttung mit einer phasenweise größeren Anzahl von erregten Neuronen auch in kortikalen Arealen, was sich in einer erhöhten P3-Amplitude messen lässt. Untermauert wird diese Hypothese durch pharmakologische Studien an Menschen und an Affen, in denen der NA-Rezeptor-Agonist Clonidin, der die NA-Aktivität im LC und auf neuronaler Ebene abschwächt, eine Erniedrigung der P3-Amplitude (Duncan und Kaye 1987, Joseph und Sitaram 1989, Swick et al. 1994) und hinzu eine Verlängerung der P3-Latenz in

einem auditiven Oddball-Paradigma zur Folge hatte (Swick et al. 1994). Turetsky und Fein (2002) fanden unter Clonidin eine verringerte allgemeine Erregung. Ventura-Bort et al. (2018) konnten unter Stimulation des LC über den Vagusnerv neben einer erhöhten P3-Amplitude auch eine erhöhte α -Amylase im Speichel feststellen, die als indirekter Biomarker für die Aktivität des LC-NA-Systems gilt. Mithilfe der LC-P3-Hypothese erklärten Nieuwenhuis et al. (2005) die fehlenden P3 nach nicht erkannten Zielreizen (Ritter und Vaughan 1969) als Konsequenz einer LC-Refraktärphase, in der der phasische Modus zeitweilig nicht verfügbar ist und die P3 wegen fehlender NA-Ausschüttung nicht entstehen kann. Zur weiteren Begründung dieser LC-P3-Hypothese zeigten Nieuwenhuis et al. (2005) verschiedene Betrachtungspunkte auf, bei denen die P3 und der phasische Modus des LC gleiche Merkmale aufweisen. So treten beide mit kurzer Latenzzeit nach neuartigen Umweltreizen oder nach einem aufgabenrelevanten Reiz auf, wie z.B. nach einem Zielreiz (Deviant) im Oddball-Paradigma. Für letzteres ist aber sowohl für die P3 als auch für die phasische Entladung des LC ein Bezug zur aktuellen Aufgabe von Nöten. Die P3-Dauer kann die Dauer der direkten NA-Ausschüttung auch etwas übersteigen, am ehesten wegen intraneuronal verlangsamter Impulsweiterleitung in kortikalen Neuronen (Nieuwenhuis et al. 2005). Bezüglich der kortikalen Topographie zeigen die P3 und die LC-NA-Aktivierung eine ähnliche zentrale temporoparietale Verteilung (Polich 2007). Auch in stark NA-innervierten Gebieten wie Thalamus, Amygdala und Hippocampus (Morrison und Foote 1986) treten sowohl P3-Aktivitäten als auch zeitlich überlappende phasische NA-Entladungen auf (Berridge und Waterhouse 2003, Nieuwenhuis et al. 2005). Auf Grundlage der LC-P3-Hypothese ist es möglich, die selektive Aufmerksamkeit durch Manipulation des NA-Haushalts zu beeinflussen und dies anhand der P3 messbar zu machen.

1.5 Aufmerksamkeitsverschiebungen als Marker der kognitiven Flexibilität

Die Exekutivfunktion, als eine Teilfunktion der Aufmerksamkeit (Posner und Petersen 1990), beschreibt kognitive Fähigkeiten höherer Ordnung, die notwendig sind, um ein gesetztes Ziel erreichen und sich in seiner Umwelt anpassen zu können. Dazu zählen Planung, Arbeitsgedächtnis, Reaktionshemmung sowie kognitive Flexibilität und Handlungsüberwachung (Chan et al. 2008, Leeson et al. 2009). Mithilfe des Intra-Extradimensionalen Set Shift (IED) kann über neun verschiedene Stufen mittels Feedback-Lernen die kognitive Flexibilität der visuellen Aufmerksamkeit als eine Exekutivfunktion

getestet werden. Zur kognitiven Flexibilität gehören der Regelerwerb, das Diskriminations- und Umkehrlernen sowie die Regelabstraktion mit der Aufmerksamkeitsverschiebung (Leeson et al. 2009). Diese aufwendigen Prozesse benötigen neben einer wirkungsvollen Aktivierung relevanter Aufgaben auch eine Hemmung nicht mehr relevanter Aufgaben, was als inhibitorische Kontrolle bezeichnet wird (Mayr und Keele 2000, Beste et al. 2016). Die Beurteilung des IED erfolgt über die Anzahl der Versuche, die für das Abschließen der jeweiligen Stufen benötigt wurden.

Drei Fähigkeiten sind dabei von besonderer Bedeutung und wurden in dieser Arbeit untersucht. Dazu gehören der intradimensionale Wechsel (*intradimensional shift*, IDS) in Stufe 6, das Umkehrlernen (Stufen 2, 5, 7, 9) sowie der extradimensionale Wechsel (*extradimensional shift*, EDS) in Stufe 8.

Der IDS beinhaltet die Bildung eines Aufmerksamkeits-Sets, indem die Aufmerksamkeit innerhalb der gleichen, relevanten Reizdimension bei neu präsentierten Reizen richtig zugeordnet werden kann (Potter et al. 2012). Defizite in dieser Stufe treten selten auf und sind erst bei stark gestörter Aufmerksamkeitsfunktion zu erwarten, wie bei geriatrischen Personen mit Depressionen (Beats et al. 1996), bei schwerer chronischer Schizophrenie (Pantelis et al. 1999) oder bei männlichen Personen mit fragilem X-Syndrom (van der Molen et al. 2012). Das Umkehrlernen im IED testet die Fähigkeit, ob bei Regeländerung innerhalb einer Dimension, die Reaktion angepasst werden kann (Potter et al. 2012). Dies ist beispielsweise der Fall, wenn relevante und irrelevante Reize invertiert werden. Das Umkehrlernen wird typischerweise durch den orbitofrontalen Kortex (OFC) vermittelt (Hampshire und Owen 2006), aber auch im Nucleus caudatus konnte während des Umkehrlernens ein erhöhter Blutstrom nachgewiesen werden (Rogers et al. 2000). Robbins (2014) konnte zudem zeigen, dass das Umkehrlernen stärker von Serotonin als von NA abhängig zu sein scheint. Viele Fehlversuche bei Stufen des Umkehrlernens können sensitiv für frontotemporale Demenz sein (Rahman et al. 1999).

Der schwierigste Teil des IED und gleichzeitig wichtiger Teil der Exekutivfunktion ist der EDS (Kos et al. 2011, Potter et al. 2012). Hierbei muss eine Verschiebung des gebildeten Aufmerksamkeits-Sets erfolgen (Potter et al. 2012). Die hemmende Kontrolle des Verhaltens muss dafür das Vernachlässigen der aktuellen Reizdimension initiieren, damit die Aufmerksamkeit auf eine zuvor irrelevante Reizdimension gelenkt werden kann (Leeson et al. 2009, Dias et al. 1996). Auffallende Defizite beim EDS, auch im Vergleich zu anderen Teststufen, zeigten Personen mit Frontallappenschäden (Owen et al. 1991), Schizophrenie-Erkrankte der ersten Episode (Leeson et al. 2009), Parkinson-Erkrankte (Downes et al. 1989)

sowie Depressive (Potter et al. 2012). Zusätzlich konnte zunehmendes Alter sowie ein abnehmender Intelligenzquotient mit einem Rückgang in der EDS-Leistung assoziiert werden (Owen et al. 1991, Leeson et al. 2009). In zahlreichen Studien wurde ein Anstieg der Schwierigkeit von IDS über Umkehrlernen zum EDS mittels zunehmender Anzahl benötigter Versuche sowie zunehmender Reaktionszeiten dokumentiert (Isaacs und Duncan 1962, Sutherland und Mackintosh 1971, Roberts et al. 1988, Rogers et al. 2000).

Der IED stellt eine Weiterentwicklung des *Wisconsin Card Sorting Tests* dar (Rogers et al. 2000) und besitzt diesem gegenüber den Vorteil, dass er einerseits computerbasiert funktioniert und andererseits neben dem EDS auch den IDS bewerten kann (Cambridge Cognition Ltd 2019, Owen et al. 1991). Der IED ist einer von vielen Subtests der häufig genutzten neuropsychologischen Bewertungsbatterie *Cambridge neuropsychological test automated battery* (CANTAB) (van der Molen et al. 2012). Der IED findet klinische Anwendung in der Diagnostik und Beurteilung kognitiver Funktionen bei obsessiven Zwangsstörungen, Autismus-Spektrum-Störungen, Aufmerksamkeitsdefizit-Störungen und beim Down-Syndrom (Cambridge Cognition Ltd 2019).

Der IED reagiert sensibel gegenüber Veränderungen in präfrontalen Bereichen, genau wie auch Exekutivfunktionen überwiegend dem präfrontalen Kortex (PFC) zugeordnet werden (Rogers et al. 2000, Hampshire und Owen 2006, Heinzl et al. 2010). Der PFC setzt sich aus dem orbitofrontalen Kortex (OFC), dem ventrolateralen präfrontalen Cortex (VLPFC) und dem dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) zusammen. Vielfache Datenerhebungen an Menschen und Tieren zeigten zunächst über Läsionsstudien (Owen et al. 1991, Dias et al. 1996, Birrell und Brown 2000) und später über bildgebende Verfahren (Rogers et al. 2000), dass der PFC, insbesondere der DLPFC, maßgeblich an der erfolgreichen Durchführung des EDS beteiligt ist. Hampshire und Owen (2006) sprachen von einer übergeordneten koordinierenden Rolle des DLPFC bei der Suche nach Lösungsansätzen und bei der Aufmerksamkeitskontrolle insgesamt, wozu auch die hemmende Kontrolle gehört (Dias et al. 1996). Barbey et al. (2013) sahen den DLPFC an der Bearbeitung von logischem, verbalem und räumlichem Wissen beteiligt und erkannten, wie auch schon Lapid und Morilak (2006), dass er zusätzlich auch für die Funktion des Arbeitsgedächtnisses als weitere Exekutivfunktion von Bedeutung ist.

Der LC zeigt sich nicht nur als relevant für die allgemeine Erregung (Lapid und Morilak 2006), sondern beeinflusst über seine Neuronen auch die Aktivität des PFC (Chandler und Waterhouse 2012). Durch die Ausschüttung von NA kann die kognitive Flexibilität im PFC beeinflusst werden, messbar anhand der EDS-Leistung (Lapid und Morilak 2006, McGaughy et al. 2008, Chamberlain und Robbins 2013). Auch Janitzky et al. (2015) belegten diese Hypothese, als sie

bei Mäusen mithilfe der Optogenetik den LC gezielt in Phasen des Regelerwerbs stilllegten und dabei schlechtere EDS Leistungen sahen. Pajkossy et al. (2018) teilten den IED zusätzlich in explorative und exploitative Phasen ein, maßen während dieser Phasen die Pupillengröße und konnten damit eine Verbindung zum LC-NA-System herstellen. Erstere explorative Phasen liegen dabei nach einer Regeländerung und damit während des Regelerwerbs vor, bei der die Aufmerksamkeit bei der Suche nach der richtigen Reizdimension breit aufgestellt sein muss. Wie in 1.2 beschrieben, liegt diesen explorativen Phasen typischerweise der tonische Entladungsmodus des LC zugrunde. Exploitative Phasen im IED entsprechen zielgerichtetem Verhalten und herrschen nach Entwicklung eines Aufmerksamkeits-Sets, wenn aufgabenspezifische Antworten gegeben werden können. Der phasische Modus des LC ermöglicht hierbei die Koordination aufgabenrelevanter Netzwerke, sodass schnellere Reaktionen erfolgen können. Pajkossy et al. (2018) vermuteten, dass NA und Dopamin beim EDS beteiligt sind und die Aktivität des LC-NA-System direkt durch die Pupillengröße ablesbar ist.

1.6 Reaktionszeit als Verhaltensmaß der Aufmerksamkeit

Einen weiteren wichtigen Aspekt der Aufmerksamkeit stellt die Wachsamkeit bzw. Reaktionsbereitschaft dar (Posner und Petersen 1990). Wie im o.g. Beispiel müssen wir auf Alarmtöne eine schnelle Reaktion zeigen können, um Gefahrensituationen entkommen zu können. Zur Überprüfung der Aufmerksamkeit im Sinne der Wachsamkeit bietet es sich an, die Reaktionszeiten (RZ) bei einer einfachen Reaktionszeitaufgabe (*Simple reaction time task*, SRT) zu bestimmen (Sturm et al. 1999). Wiederholt müssen Testpersonen dabei auf einen immer gleichen visuellen Stimulus schnellstmöglich reagieren, damit die Zeit ab Stimuluspräsentation bis zur Vollendung der erforderlichen motorischen Reaktion gemessen werden kann, was der Verarbeitungsgeschwindigkeit entspricht (Woods et al. 2015b). Je kürzer die RZ ist, desto schneller ist die Verarbeitungsgeschwindigkeit und desto besser ist die Aufmerksamkeit. Die Schwierigkeit besteht in einem wechselnden Intervall der Stimuluspräsentation, sodass Testpersonen nicht wissen, wann genau der Stimulus erscheinen wird. Trotz dieser zeitlichen Unsicherheit kann durch die Wiederholung gleicher Reizmuster die entsprechende Reaktion vorbereitet und schneller abgerufen werden (Luce 1991, Frith und Done 1986), was einen wichtigen Bestandteil der Aufmerksamkeit darstellt (Posner und Petersen 1990). Bei hoher Wachsamkeit kann während der gesamten Aufgabe besonders häufig

eine schnelle Reaktion abgerufen werden, was zu einer charakteristischen dichten Verteilung im Bereich der kurzen RZ führt (Luce 1991). Der Test reagiert empfindlich auf Ablenkungen, da die beschriebene Vorprogrammierung nur bei fokussierter Aufmerksamkeit abgerufen werden kann (Frith und Done 1986, Godefroy 2002). Bei Personen mit einer ADHS lässt sich eine erhöhte Variabilität der RZ mit eher flacher und breiter Verteilung verzeichnen (Salum et al. 2019). Auch im zunehmenden Alter kann diese Variabilität zusätzlich zu verlängerten minimalen und mittleren RZ festgestellt werden (Dykiert et al. 2012, van Breukelen et al. 1995). Die RZ scheinen eine ähnliche zirkadiane Rhythmik wie die Körpertemperatur oder der Kortisolspiegel zu haben, wobei sie über den Tag am kürzesten und in der Nacht bis zum Morgen verlängert sind (Posner 1975). Deary et al. (2001) stellten auch eine Korrelation zwischen der RZ im SRT und der Fluidintelligenz her, welche die kognitive Fähigkeit zur Problemlösung darstellt. Der SRT besitzt zwei wesentliche Vorteile: Er zeigt unter den meisten Bedingungen keine Lerneffekte, auch nicht nach wiederholter Testung (Woods et al. 2015) und zusätzlich ist kein Vortäuschen schlechter Ergebnisse möglich, was es als zuverlässigen Test zur Einschätzung der Aufmerksamkeitsfunktion macht (Willison und Tombaugh 2006). Verlängerungen der RZ treten vor allem bei vielen neurologischen Krankheitsbildern auf (Woods et al. 2015). Dazu gehören das Schädel-Hirn-Trauma (Stuss et al. 1989, Willison und Tombaugh 2006), die Parkinson-Krankheit (Camicioli et al. 2008) oder zerebrovaskuläre Erkrankungen (D'Erme et al. 1992).

Vor allem frontale Kortextbereiche scheinen für die Reaktionsbereitschaft beim SRT entscheidend zu sein, wie in Läsionsstudien (Tartaglione et al. 1987, Godefroy 2002) und mithilfe von bildgebenden Verfahren (Pardo et al. 1991, Sturm et al. 1999) gezeigt werden konnte. Dabei könnten auch noradrenerge Strukturen des LC beteiligt sein (Sturm et al. 1999), da der LC bei der Verarbeitung aufgabenrelevanter Reize beteiligt ist (Aston-Jones und Cohen 2005). Auch in medikamentösen Tierstudien wurde eine positive Korrelation zwischen Beeinflussung der NA-Freisetzung und der Leistung in einfachen Aufmerksamkeitsstests nachgewiesen (Marrocco und Davidson 1998).

1.7 TVNS als vielversprechende Therapie von Aufmerksamkeitsdefiziten

Der Vagusnerv ist der 10. Hirnnerv und der wichtigste viszerale Sinnesnerv. Er besteht zu 80% aus Afferenzen, die zunächst vor allem in den Nucleus tractus solitarii des Hirnstamms münden, der wiederum in den LC projiziert (Raedt et al. 2011). Über diese Verbindung konnte mittels

elektrischer Stimulation des Vagusnervs im Tiermodell ein Anstieg des kortikalen NA-Gehalts nachgewiesen werden (Dorr und Debonnel 2006, Roosevelt et al. 2006, Raedt et al. 2011), was unter anderem zu einer verbesserten Gedächtnisleistung führt (Ghacibeh et al. 2006). Daher erscheint auch eine Beeinflussung der Aufmerksamkeitsfunktion, so z.B. auch der P3, über den Vagusnerv und das LC-NA-System realistisch.

Die invasive Vagusnervstimulation (iVNS) wird seit ca. 20 Jahren klinisch angewandt. Erstmals konnten 1988 bei der Behandlung refraktärer Epilepsie Erfolge nachgewiesen werden (Penry und Dean 1990). Für diese Form der Neurostimulation muss operativ ein Generator in die vordere Brustwand implantiert werden, der an den linken zervikalen Vagusnerv intermittierend elektrische Impulse über eine bipolare Elektrode abgibt (Shahwan et al. 2009, Clancy et al. 2014). In 13 Studien der Klasse III konnte bei medikamentenresistenter generalisierter Epilepsie in 55% der Fälle eine Krampfanfallsreduktion von über 55% mit iVNS verknüpft werden (Morris et al. 2013). Mittlerweile konnten schon über 100.000 Personen bei insgesamt guter Gesamtverträglichkeit davon profitieren (Schulze-Bonhage 2015). Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (2017) ordnete in ihrer Leitlinie zu Epilepsien im Erwachsenenalter die iVNS als palliativ ein, da eine Anfallsfreiheit nur in wenigen Fällen erreicht werden konnte. Zudem sind ein weitreichender Einsatz und weitere Forschung limitiert durch Operationsrisiken wie Infektionen und Vagusnervschädigung bei Implantation oder Batteriewechsel, durch hohe Kosten der chirurgischen Eingriffe sowie durch Nebenwirkungen wie Heiserkeit, Dysphagie und Kurzatmigkeit (Kraus et al. 2007, Carreno und Frazer 2016).

Ein Lösungsansatz zeigte sich, nachdem Fallgatter et al. (2003) auch bei elektrischer Stimulation der Haut im Bereich der Tragusinnenseite ein klares, reproduzierbares sensorisch evoziertes Potential des Vagusnervs aufzeichnen konnten. Es wurde eine nicht-invasive Methode der Vagusnervstimulation (VNS) entwickelt: Die transkutane Vagusnervstimulation (tVNS) (Carreno und Frazer 2016). Die Firma Cerbomed produzierte als erste eine CE-zertifizierte Vorrichtung namens NEMOS. Sie besteht, wie in Abbildung 5 dargestellt, aus einer Smartphone-ähnlichen Generatoreinheit, einer Ohreinheit mit bipolarer Elektrode und einem verbindenden Kabel (Schulze-Bonhage 2015). Die Stimulation erfolgt dabei über die Haut der Cyma conchae des linken Ohres, die alleinig vom afferenten aurikulären Zweig des Vagusnervs innerviert wird (Howland 2014, Frangos et al. 2015). MRT-Studien konnten nachweisen, dass die Aktivierungsmuster im Gehirn bei tVNS weitgehend mit den Veränderungen bei iVNS übereinstimmen (Kraus et al. 2007, Dietrich et al. 2008, Frangos et al. 2015). Denn auch bei tVNS kommt es zur Aktivierung des Nucleus tractus solitarii, der

wiederum eine NA-Freisetzung im LC zur Folge hat, die ihre Wirkung in vielen kortikalen und subkortikalen Hirnarealen zeigt (Jacobs et al. 2015). So ist die VNS in der Lage, die kortikale Erregbarkeit zu verbessern (Capone et al. 2015). Roosevelt et al. (2006) konnten an Ratten nachweisen, dass der NA-Spiegel nur vorübergehend erhöht ist und nach Beendigung der VNS zu seinem Ausgangswert zurückkehrt und dass EEG- und Lerneffekte von der Intensität abhängig sind. Jedoch gibt es auch Hinweise, dass die tVNS neben den Modulationen noradrenerger Projektionen auch den Haushalt der γ -Aminobuttersäure (GABA) beeinflusst (Marrosu et al. 2003, Steenbergen et al. 2015, Keute et al. 2018), welche den wichtigsten inhibitorischen Neuromodulator des Gehirns darstellt und eine erhebliche Rolle bei neuropsychologischen Erkrankungen spielt (Barnard et al. 1998).

Als Nebenwirkungen unter tVNS wurden u.a. Kopf- und Ohrenschmerzen, Hautirritationen sowie Schwindel und Müdigkeit in leichter bis mittelschwerer Intensität angegeben (Bauer et al. 2016). Jedoch blieb eine denkbare sympathische Aktivierung (Samuels und Szabadi 2008) durch tVNS in vielen Studien aus (Clancy et al. 2014, Sellaro et al. 2015, Ventura-Bort et al. 2018). Gleichzeitig zeigten sich jedoch positive Auswirkungen auf die Stimmung, die Vigilanz und die Lebensqualität (Schulze-Bonhage 2015), was sich auch in einer hohen Therapietreue von 84% widerspiegelte (Bauer et al. 2016). Die tVNS ist seit 2010 für die Therapie von Epilepsien und Depressionen sowie seit 2012 für die Schmerztherapie zugelassen (Howland 2014). Sie zeigte außerdem Potential bei der Behandlung von Prädiabetes und damit verbundenen Stoffwechselstörungen (Huang et al. 2014) sowie in der Behandlung von Tinnitus-Erkrankten (Ylikoski et al. 2017).

Die tVNS stellt eine vergleichsweise kostengünstige, nicht-invasive und leicht zu applizierende Möglichkeit dar, um die Gehirnfunktion schnell beeinflussen zu können (Carreno und Frazer 2016), wovon auch das frontoparietale Aufmerksamkeitsnetzwerk profitieren kann. Die Chancen einer solch vergleichsweise breit anwendbaren Therapiemöglichkeit sind groß, aber über die Auswirkungen der gesteigerten NA-Ausschüttung durch tVNS auf einfache Aufmerksamkeitsfunktionen des Menschen ist bisher wenig bekannt.

1.8 TRNS als zukunftsweisende Elektrostimulation

Die transkranielle Stimulation mit *random noise* (tRNS = *transcranial random noise stimulation*) gehört zur Gruppe der nicht-invasiven transkraniellen elektrischen Stimulationen (tES) (Fertonani et al. 2011). Über die Kopfhaut wird Strom mit unterschiedlichen Amplituden

und Frequenzen zwischen 0.1 und 640 Hz appliziert, die sich ständig in zufälliger normalverteilter Abfolge wechseln, sodass eine Art elektrisches weißes Rauschen entsteht (Vanneste et al. 2013, Rufener et al. 2018). Dabei werden sowohl niederfrequente (0.1 - 100 Hz) als auch hochfrequente (100 - 640 Hz) Bereiche eingesetzt (Pirulli et al. 2013). Das Gehirn, als ein nichtlineares System, ist in der Lage, seine Leistung unter Rauschen zu verbessern. Der wahrscheinlich zugrundeliegende Prozess ist die stochastische Resonanz (Moss et al. 2004, Rufener et al. 2017). Dabei werden schwache, unterschwellige Reize durch Rauschen verstärkt und können besser wahrgenommen werden (Moss et al. 2004, Antal und Herrmann 2016). Gleichzeitig zeigten van Koningsbruggen et al. (2016), dass überschwellige Reize, die für die Aufgabenbewältigung nützlich sind, unter tRNS schlechter wahrgenommen wurden. Entscheidend für die verbesserte Wahrnehmung ist ein optimales Verhältnis zwischen Signal und Rauschen, denn bei übermäßiger Erhöhung des Rauschens lässt dieser Effekt wieder nach (Moss et al. 2004, Antal und Herrmann 2016). Die Grundlage dafür sei die Gleichrichtung und damit Aktivierung spannungsgesteuerter Natriumkanäle, postulierte Bromm (1968). Durch repetitive Stimulationen in kurzen Abständen können Natriumkanäle länger offengehalten werden, wodurch die Membranwand stärker depolarisiert wird. Dies kann zu einem Aktionspotential führen, das ohne diesen Effekt nicht ausgelöst worden wäre (Terney et al. 2008). Weitere Beweise für diese Theorie lieferten Schoen und Fromherz (2008). Sie konnten in Rattenneuronen unter Hochfrequenz-Stimulation nach innen gerichtete Natriumströme und konsekutive Depolarisationen zeigen. Diese Potenzierung der Natriumkanäle, vor allem jener Zellpopulationen, die an kognitiven Aufgaben beteiligt sind, stärkt die synaptischen Übertragungswege und trägt zur Plastizität des Gehirns bei (Fertonani et al. 2011). Neuroplastizität bezeichnet dabei Umstrukturierungsprozesse des Gehirns, bei denen als Antwort auf in- und extrinsische Anforderungen, neue synaptische Verbindungen hergestellt und alte Verbindungen getrennt werden können (Nitsche et al. 2012). Erstmals wiesen Bliss und Lomo (1973) Neuroplastizität im Tierversuch nach. Sie ist notwendig für kognitive Funktionen wie Lernen und Gedächtnisbildung (Nitsche et al. 2012). Auch die durch tRNS erhöhte kortikale Erregung kann den Lernprozess erleichtern (Terney et al. 2008). Leistungssteigerungen durch tRNS konnten z.B. in einer visuellen Lernaufgabe (Fertonani et al. 2011) und in einer Go/No-Go-Reaktionszeitaufgabe erzielt werden (Brevet-Aeby et al. 2019). Letztere zeigten auch Langzeiteffekte nach mehrmaliger Stimulation. Auch andere Studien konnten tRNS-Effekte nach Wochen bis Monaten nachweisen, wobei nicht klar ist, wie tRNS die langfristigen Veränderungen erreichen kann (Cappelletti et al. 2013, Snowball et al. 2013). Zudem zeigten Moliadze et al. (2012), dass sehr geringe Intensitäten von 0.4 mA tRNS

sogar hemmende Nachwirkungen haben, wofür möglicherweise niedrigere Depolarisationsschwellen inhibitorischer Neurone verantwortlich waren. Bei Terney et al. (2008) zeigte sich die hochfrequente tRNS der niederfrequenten deutlich überlegen. Dies deckt sich mit der Annahme von Pirulli et al. (2013), dass sich der Frequenzbereich der hochfrequenten tRNS der Zeitkonstante von Zellkörper und Dendrit zwischen 1 und 10 ms annähert.

Vor allem mit langwirksamen Funktionen bietet die tRNS ein großes Potential für neuropsychiatrische Erkrankungen mit Defiziten in Lern-, Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsbereichen. So konnte sie Schlaganfallerkrankten beim Wiedererlernen motorischer Funktionen helfen (Nitsche et al. 2012), bei der Behandlung des essentiellen Tremors der Parkinson-Krankheit behilflich sein (Chaieb et al. 2009) oder zur Symptomlinderung bei Depressionen beitragen (Evans et al. 2018). Bei Tinnitus-Erkrankten konnte tRNS bereits signifikante Lautstärkereduktionen hervorrufen (Joos et al. 2015) und zeigte dabei bessere Wirksamkeit im Gegensatz zu anderen tES-Verfahren (Vanneste et al. 2013).

Die tRNS ist abzugrenzen von der weitaus stärker erforschten transkraniellen Gleichstromstimulation (tDCS = *transcranial direct current stimulation*), bei der ein Gleichstrom in Abhängigkeit von der Polarität die neuronale Aktivität durch Veränderungen des Ruhemembranpotentials beeinflussen kann (Antal und Herrmann 2016). Anodale tDCS (a-tDCS) kann neuronale Feuerraten erhöhen, kathodale tDCS (c-tDCS) verringert sie (Nitsche et al. 2008). Dies ist ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal und ein Vorteil der tRNS, die keine Richtungsabhängigkeit des angelegten Stroms aufzeigt und unabhängig von der Elektrodenposition eine vergleichbare Wirksamkeit wie a-tDCS hat (Pirulli et al. 2013, Chaieb et al. 2009). Pirulli et al. (2013) zeigten, dass tRNS zu größeren Verbesserungen führte, wenn es während einer Aufgabe appliziert wurde, a-tDCS musste für gleiche Ergebnisse vor Aufgabenbearbeitung verabreicht werden. Auch wenn es unter tDCS sporadisch zu Nebenwirkungen der Haut kam (Nitsche und Paulus 2011), traten diese unter tRNS seltener auf, was sie besser geeignet in Bezug auf eine Blindungskontrolle macht (Ambrus et al. 2010). All diese Vorteile gegenüber tDCS setzen die tRNS immer mehr in den Fokus aktueller Forschungen (Ambrus et al. 2011). Sie stellt eine preiswerte Möglichkeit dar, um schmerzfrei, selektiv, nicht-invasiv und reversibel eine fokale kortikale Aktivität zu erzeugen (Terney et al. 2008, Chaieb et al. 2009, Miniussi und Ruzzoli 2013).

Neben der Stimulationsart und der Stimulationsdauer zeigte sich auch der Stimulationsort als entscheidend für die Auswirkung der tRNS (Antal und Herrmann 2016). Applikationen über

dem primär motorischen Kortex verbesserten das motorische Lernen in einer impliziten Aufgabe (Terney et al. 2008). Eine tRNS über visuellen Arealen des Gehirns verbesserte das visuelle Wahrnehmungslernen in einer Orientierungs- und Diskriminationsaufgabe, während die Stimulation über dem Vertex, als eine an der Aufgabe unbeteiligte Hirnregion, keine Auswirkungen zeigte (Fertonani et al. 2011). Die Arbeitsgruppe um Fertonani postulierte daher auch auf Grundlage der Natriumkanal-Theorie, dass eine Verhaltensleistung nur dann verbessert werden kann, wenn Neuronen stimuliert werden, die aktiv an der jeweiligen Aufgabenausführung mitwirken. Weil viele neurologische und psychiatrische Erkrankungen mit frontalen Dysfunktionen einhergehen, tritt insbesondere die frontale Stimulation mit tES immer mehr in den Vordergrund (Wörsching et al. 2016). Der DLPFC ist dabei von besonderem Interesse, weil er eine wichtige Rolle bei höhergeordneten kognitiven Prozessen spielt (Tremblay et al. 2014). Über dem DLPFC applizierte a-tDCS konnte die Aufmerksamkeit von Schlaganfall-Erkrankten deutlich verbessern und wird seither als mögliche hilfreiche Therapie bei der Rehabilitation gehandelt (Kang et al. 2009). Der DLPFC nimmt unter anderem auch Einfluss auf die hemmende Kontrolle (Garavan et al. 2006, Dias et al. 1996), die bei psychiatrischen Erkrankungen mittels tES verstärkt werden kann und so unter anderem zu verkürzten RZ führen kann (Brevet-Aeby et al. 2019, Fiene et al. 2018). Verschiedene Subbereiche des frontoparietalen Kortex scheinen auch an der auditiven und visuellen Aufmerksamkeit beteiligt zu sein (Michalka et al. 2015, Alho et al. 2015, Salo et al. 2017). Der DLPFC stellt sich als wichtige Schlüsselregion bei Aufmerksamkeitsprozessen dar. Trotzdem sind insbesondere die Auswirkungen von tRNS über dem DLPFC bisher weitgehend unerforscht, bieten aber die Hoffnung auf eine effektive Beeinflussung der Aufmerksamkeit.

2 Zielsetzungen und Hypothesen

In dieser Arbeit sollen die Auswirkungen von tVNS und tRNS bei jungen, gesunden Personen auf verschiedene Bereiche der selektiven Aufmerksamkeit untersucht werden. Mittels drei unterschiedlicher Testverfahren sollen mögliche Effekte sowohl auf Verhaltens- als auch auf neuronaler Ebene untersucht und die Auswirkungen subkortikaler und kortikaler Einflüsse durch tVNS (Jacobs et al. 2015) sowie rein kortikaler Beeinflussung durch tRNS miteinander verglichen werden. Mit Hinblick auf bisher vielversprechende Studien und Therapieansätze für zahlreiche Erkrankungen, soll bei beiden Stimulationsverfahren, auch wegen ihrer breiten

Anwendbarkeit als einfache, preiswerte und nicht-invasive Verfahren, ihr Potential zur Verbesserung von Aufmerksamkeitsdefiziten als häufiges Begleitsymptom vieler Erkrankungen eingeschätzt werden. Bisher gibt es nur wenige Studien, die bei der Anwendung von tVNS oder tRNS den Fokus auf die selektive Aufmerksamkeit junger gesunder Testpersonen richteten (Ventura-Bort et al. 2018, Brevet-Aeby et al. 2019). Zudem ist ein direkter Vergleich beider Stimulationsarten bisher noch nicht erfolgt.

Bei grundlegenden Aufmerksamkeitsprozessen ist ein breites Netzwerk beteiligt, zu dem unter anderem der Frontal- und Parietalkortex, der Thalamus und der Hirnstammbereich einschließlich der *Formatio reticularis* und des LC gehören (Sturm et al. 1999). Ausgehend vom LC-NA-System besteht Grund zur Annahme, dass die tVNS über sensorische Afferenzen des Vagusnervs den LC zur vermehrten NA-Ausschüttung anregt (Jacobs et al. 2015). Es kann dadurch zu einer Art Imitation des phasischen Modus des LC kommen, was den Aufmerksamkeitsfokus zuverlässiger auf aufgabenrelevante Reize lenken lässt, wie es in zielgerichteten Lernphasen nötig ist (Nieuwenhuis et al. 2005). Sowohl Bottom-Up-Prozesse des ventralen (Corbetta und Shulman 2002) als auch Top-Down-Prozesse des dorsalen Aufmerksamkeitsnetzwerks (Aston-Jones und Cohen 2005) könnten davon profitieren und so die selektive Aufmerksamkeit stärken. Auf Grundlage dieser Überlegungen wird davon ausgegangen, dass die tVNS die selektive Aufmerksamkeit in ihren unterschiedlichen Bereichen positiv beeinflussen kann.

Die tRNS ist in der Lage, durch eine Art weißes Rauschen eine Aktivierung spannungsgesteuerter Natriumkanäle zu verursachen, was die Gehirnleistung verbessern kann (Bromm 1968, Moss et al. 2004). So kann sie beispielsweise über dem primären Motorkortex zu anhaltender kortikaler Erregbarkeit führen (Terney et al. 2008, Chaieb et al. 2011, Moliadze et al. 2012, Qi et al. 2019), wobei tRNS im Vergleich zu anderen tES, gemessen an evozierten Potentialen, bessere Ergebnisse erzielt (Inukai et al. 2016). Dieser Effekt tritt insbesondere dann auf, wenn hochfrequentes Rauschen appliziert wird (Terney et al. 2008) und die Stimulation über Arealen erfolgt, die an der aktuellen Aufgabe mit beteiligt sind (Fertonani et al. 2011). Der DLPFC ist eine Region höhergeordneter Koordination kognitiver Vorgänge auch in der Aufmerksamkeitskontrolle (Tremblay et al. 2014, Hampshire und Owen 2006). Eine Stimulation über dieser Region könnte über Top-Down-Projektionen, die vom Frontalkortex zur *Formatio reticularis* des Hirnstamms ziehen (Sturm et al. 1999), auch zu einer NA-Freisetzung im Aufmerksamkeitsnetzwerk führen. Die hochfrequente tRNS über dem DLPFC bietet daher die Möglichkeit, Einfluss auf visuelle und auditive Aufmerksamkeitsprozesse zu nehmen, wie sie in dieser Studie getestet werden sollen.

Für die Erhebung neuronaler Daten soll die P3 als elektrophysiologisches Korrelat der selektiven Aufmerksamkeit genutzt werden (Polich 2007). Dabei soll im Sinne der LC-P3-Hypothese mithilfe von tVNS kausal die Relevanz von NA auf die P3 untersucht werden, da bisherige Studien diesen Zusammenhang vor allem im Tiermodell zeigen konnten. Am Menschen konnten dies nur Ventura-Bort et al. (2018) nachweisen. Sie ließen junge gesunde Testpersonen ein visuelles Oddball-Paradigma durchführen und stellten eine signifikante Erhöhung der P3-Amplitude unter tVNS im Vergleich zu einer Placebo-Stimulation (sham) fest. Diese Daten sollen in dieser Studie bei einem auditiven Oddball-Paradigma repliziert werden. Aussagen zur Beeinflussung der P3-Latenz wurden von Ventura-Bort et al. nicht getroffen. Dennoch wird erwartet, dass tVNS auch positive Auswirkungen auf die kognitive Leistung und die neuronale Geschwindigkeit hat und damit die P3-Latenz verkürzen kann. Daten für Auswirkungen von tRNS auf die P3 gibt es den Recherchen nach bisher nicht. Jedoch wurde bei Personen mit Multipler Sklerose mittels a-tDCS über dem linken DLPFC eine Erhöhung der P3-Amplitude erreicht (Fiene et al. 2018). Es lässt sich daher vermuten, dass sich auch bei jungen gesunden Testpersonen die Verstärkung von Aufmerksamkeitsprozessen und -ressourcen unter tRNS in einer erhöhten P3-Amplitude widerspiegelt. Eine Verkürzung der P3-Latenz konnten z.B. Khedr et al. (2014) bei Alzheimer-Erkrankten unter wiederholter tDCS über dem linken DLPFC zeigen. In Anlehnung daran lässt sich vermuten, dass die tRNS-induzierte kortikale Erregung und die verbesserten Lernprozesse auch bei jungen gesunden Testpersonen und einmaliger Applikation eine verkürzte P3-Latenz zur Folge haben wird.

Hypothese 1:

Unter tVNS kommt es im Vergleich zur sham-Bedingung zu einer erhöhten P3-Amplitude und einer verkürzten P3-Latenz.

Hypothese 2:

Unter tRNS kommt es im Vergleich zur sham-Bedingung zu einer erhöhten P3-Amplitude und einer verkürzten P3-Latenz.

Als Verhaltensmaß der Wachsamkeit, die einen wichtigen Teilaspekt der selektiven Aufmerksamkeit darstellt, wurden die RZ mittels SRT und Oddball-Paradigma erhoben. Ersteres testet dabei die Reaktionsbereitschaft auf visuelle Zielstimuli, die in unregelmäßigen Abständen, aber zügig hintereinander auftreten. Im Oddball-Paradigma müssen Testpersonen hingegen nur auf auditive Zielstimuli reagieren, die vereinzelt neben vielen Standard-Tönen vorkommen.

Mit der Vermutung, dass auch noradrenerge Strukturen bei der Durchführung des SRT, bei der Verarbeitung aufgabenrelevanter Reize und bei der Aufmerksamkeit im Allgemeinen beteiligt sind (Sturm et al. 1999, Aston-Jones und Cohen 2005, Berridge und Waterhouse 2003), wird davon ausgegangen, dass die tVNS über eben diese Strukturen die RZ positiv beeinflussen kann.

Es gibt bereits einige wenige Studien, die bei gesunden Testpersonen eine verkürzte RZ nach tRNS zeigen konnten (Terney et al. 2008, Popescu et al. 2016, Brevet-Aeby et al. 2019). Eine Meta-Analyse von Brunoni und Vanderhasselt (2014) konnte zeigen, dass auch tDCS gegen sham zu verkürzten RZ führen. Zudem zeigen neben dem DLPFC auch andere frontoparietale Bereiche Einflüsse auf die auditive und visuelle Aufmerksamkeit, die hier mittels Oddball-Paradigma und SRT getestet wurden (Michalka et al. 2015, Alho et al. 2015, Salo et al. 2017). Daher wird erwartet, dass eine gesteigerte kortikale Erregung durch tRNS zu einer Verbesserung der Wachsamkeit führt, messbar anhand der RZ in auditiven und visuellen Testverfahren.

Hypothese 3:

Unter tVNS kommt es im Vergleich zur sham-Bedingung zu einer verkürzten RZ im SRT und im Oddball-Paradigma.

Hypothese 4:

Unter tRNS kommt es im Vergleich zur sham-Bedingung zu einer verkürzten RZ im SRT und im Oddball-Paradigma.

Zur Überprüfung der Exekutivfunktion, als weiteren Bereich der selektiven Aufmerksamkeit, wurde der IED genutzt. Dabei wurden neben dem IDS und dem Umkehrlernen insbesondere der EDS getestet, welcher die kognitive Flexibilität überprüft.

IDS spiegeln die Bildung eines Aufmerksamkeits-Sets wider, was zu den Grundkompetenzen der Aufmerksamkeit zählt. Über das LC-NA-System sollte die tVNS einen positiven Effekt auf das ventrale Netzwerk und die allgemeine Aufmerksamkeit haben können und damit auch die Leistung im IDS verbessern können. Zu möglichen Einwirkungen von tES auf die Leistungen im IED gibt es bislang noch keine Daten. Es wird aber angenommen, dass auch die fördernden Effekte auf die Gehirnleistung durch tRNS eine IDS-Leistungsverbesserung bewirken können. Das Umkehrlernen wird vornehmlich durch den OFC gesteuert (Hampshire und Owen 2006) und benötigt neben serotonergen auch noradrenerge Einflüsse (Robbins 2014). Da der LC den Neocortex und damit auch den OFC mit NA versorgt, könnte eine NA-Spiegel-Erhö-

mittels tVNS das Umkehrlernen positiv beeinflussen. Defizite beim Umkehrlernen bei Personen mit frontotemporaler Demenz (Rahman et al. 1999) könnten so auch durch mangelnde Versorgungsstrukturen mit NA begründet werden. Es ist denkbar, dass die tRNS über dem DLPFC auch in der Lage ist, erregende Prozesse im anliegenden OFC verursachen zu können und so zu einer Verbesserung des Umkehrlernens zu führen.

EDS stellen die größte Herausforderung des IED dar. In mehreren Studien konnte die Hypothese bestätigt werden, dass NA aus dem PFC für die Leistung beim EDS und damit für die kognitive Flexibilität verantwortlich ist (Tait et al. 2007, McGaughy et al. 2008, Chamberlain und Robbins 2013, Janitzky et al. 2015, Pajkossy et al. 2018). Sie bieten Grund zur Annahme, dass auch durch tVNS eine positive Beeinflussung der kognitiven Flexibilität möglich ist. Auch der DLPFC, als Teil des PFC, hat maßgeblich Einfluss auf den EDS (Rogers et al. 2000), auf die kognitive Flexibilität (Cools et al. 2004) und auf die Exekutivfunktion allgemein (Khedr et al. 2014). Für die tDCS konnten bereits positive Einflüsse auf Aufmerksamkeitsverschiebungen bei linksfrontaler Applikation gezeigt werden (Leite et al. 2013). Eine erregende Stimulation mittels tRNS direkt über dem linken DLPFC, als wichtige Region, sollte daher eine deutliche Leistungssteigerung beim EDS hervorrufen.

Hypothese 5:

Unter tVNS kommt es im Vergleich zur sham-Bedingung zu einer Verringerung der Versuchsanzahl beim IDS, Umkehrlernen und EDS.

Hypothese 6:

Unter tRNS kommt es im Vergleich zur sham-Bedingung zu einer Verringerung der Versuchsanzahlen beim IDS, Umkehrlernen und EDS.

Aufgrund fehlender Studien zur direkten Gegenüberstellung von tVNS und tRNS bezüglich selektiver Aufmerksamkeit, kann keine gerichtete Hypothese zur Überlegenheit einer der beiden Stimulationsverfahren formuliert werden.

3 Material und Methoden

3.1 Stichprobe

Für die vorliegende Studie wurden 21 gesunde Personen (11 weibliche) im Alter von 21 bis 30 Jahren untersucht ($M = 24,85$ Jahre, $SD = 2,62$ Jahre). Als Ausschlusskriterien galten ein aktives Implantat, Hörschädigungen, eine neurologische oder psychiatrische Störung sowie eine bestehende Schwangerschaft. Alle Testpersonen gaben vor Beginn der Studie und nach ausführlicher Aufklärung über deren Ablauf sowie möglichen Nebenwirkungen ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme. Das Mitwirken an dieser Studie wurde finanziell nicht entlohnt. Eine Testperson zeigte bei der statistischen Auswertung der elektrophysiologischen Oddball-Daten Ausreißer-Tendenzen, weshalb die weitere Analyse mit nur 20 Personen erfolgte (10 weibliche). Die Ethikkommission der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg bewilligte 2015 die Durchführung der Studie mit dem Ethikvotum 168/15 "Auswirkungen der Vagusnervstimulation auf Konzentration und sensomotorische Filterfunktion".

3.2 Testaufgaben

3.2.1 Einfache Reaktionszeitaufgabe

Um die Reaktionsgeschwindigkeiten der Testpersonen erfassen zu können, wurde die einfache Reaktionszeitaufgabe (*Simple reaction time task*, SRT) durchgeführt. Angelehnt an den Reaktionszeittest von Woods et al. (2015) sollten die Testpersonen bei Erscheinen eines visuellen Stimulus auf dem Bildschirm so schnell wie möglich über einen linken Mausklick reagieren. Eine schematische Darstellung des Testablaufs ist in Abbildung 1 zu sehen. Der Stimulus bestand aus abwechselnd schwarzen und weißen zunehmenden konzentrischen Kreisen entsprechend eines Bullauges mit einem Maximaldurchmesser von 6 cm. Nach Erläuterung der Aufgabe wurden 120 Stimuli jeweils für eine Dauer von 120 ms gezeigt. Das Antwortzeitfenster lag zwischen 110 - 1000 ms. Reaktionen außerhalb dieses Bereiches wurden nicht berücksichtigt. Zwischen der individuellen Antwort der Testpersonen und der Präsentation des nachfolgenden Stimulus lagen 1000 bis 2000 ms, variierend in Schritten von 250 ms. Diese fünf möglichen Zeitintervalle wurden zu gleichen Anteilen in pseudorandomisierter Reihenfolge verwendet. Innerhalb dieser Zeitintervalle wurde ein

schwarzes Fixationskreuz auf weißem Hintergrund präsentiert. Die Gesamtdauer der Aufgabe betrug 4.5 min.

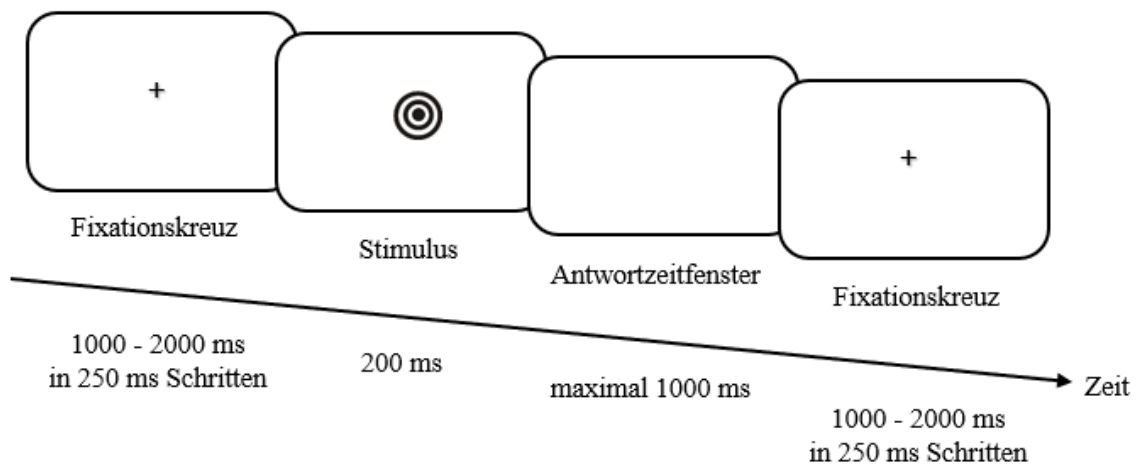


Abbildung 1: Schematische Darstellung des zeitlichen Ablaufs der einfachen Reaktionszeitaufgabe (SRT).

3.2.2 Oddball-Paradigma

Zur Erhebung der P3 wurde ein auditives Oddball-Paradigma verwendet, das in Abbildung 2 dargestellt ist. Hierfür wurden neben häufig präsentierten Standard-Tönen (1000 Hz, 80 %) seltenere Deviant-Töne (2000 Hz, 20 %) akustisch dargeboten. Die Aufgabe der Testpersonen war es, bei Devianten schnellstmöglich die linke Maustaste zu drücken. Reaktionen auf Standard-Töne wurden nicht berücksichtigt. Die Darbietung der Töne erfolgte über Kopfhörer in einer Lautstärke von 70 dB. Der Deviant wurde zur Demonstration vor Beginn gezeigt, nach einem Mausklick begann dann der Test zunächst mit Standard-Tönen. In pseudorandomisierter Reihenfolge wurden insgesamt 240 Standard- und 60 Deviant-Töne präsentiert. Zwischen zwei aufeinanderfolgenden Devianten lagen mindestens zwei und maximal neun Standardreize. Die Dauer aller Töne betrug 70 ms, inklusive je 10 ms Anstiegs- sowie Abstiegszeit und eines Plateaus von 50 ms. Zwischen den einzelnen Stimuli lag ein Intervall von 2000 ms. Die Gesamtdauer des Oddball-Paradigmas betrug 10.5 min. Durchgehend wurde hierbei ein weißes Fixationskreuz auf einem grauen Hintergrund gezeigt, um Artefakte im EEG durch Augenbewegungen zu vermeiden.

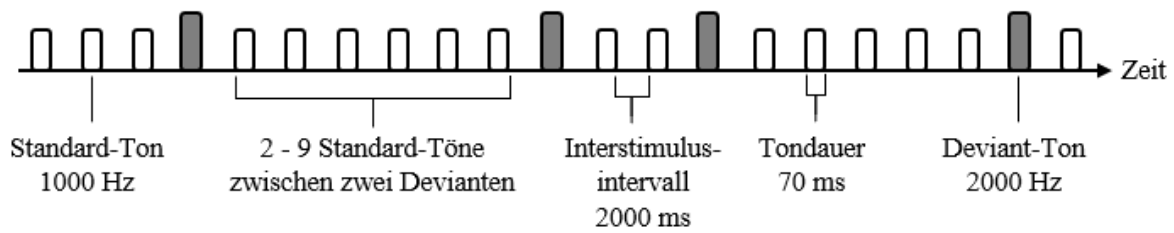


Abbildung 2: Schematische Darstellung des zeitlichen Ablaufs des auditiven Oddball-Paradigmas.

3.2.3 Intra-Extradimensionaler Set Shift

In Anlehnung an den ASST (*Attentional set shifting task*) im Tiermodell (Janitzky et al. 2015) wurde der Intra-Extradimensionale Set Shift (IED) durchgeführt. Für die Durchführung wurde *Cambridge neuropsychological tests automated battery* (CANTABeclipse, Sahakian & Owen, 1992) genutzt und der IED auf dem dazugehörigen Tablet abgespielt.

Auf dem Tabletbildschirm waren vier rechteckige weiße Fenster auf schwarzem Hintergrund zu sehen. Durchweg wurde jeweils ein visueller Stimulus gleichzeitig in zwei verschiedenen Fenstern gezeigt. Die Testpersonen sollten erlernen, welcher Stimulus der korrekte ist, und diesen über den Touchscreen anklicken. Nach der Auswahl gab es direkt eine Rückmeldung in Form einer Markierung der Stimuli mit „richtig“ und grünem Hacken (siehe Abbildung 3) oder „falsch“ und rotem Kreuz.

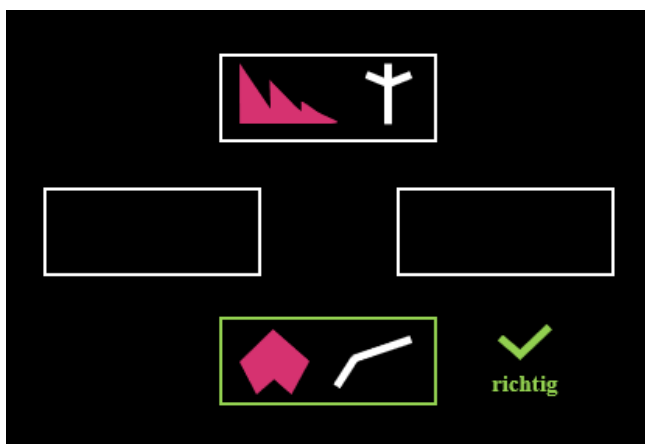


Abbildung 3: Typischer Bildausschnitt des Intra-Extradimensionalen Set Shift (IED) nach korrekter Antwortabgabe während Stufe 3.

Fenstern. Sobald 6 aufeinanderfolgende Male die richtige Antwort gegeben wurde, war ein vorher gesetztes Lernkriterium erfüllt und die nächste Stufe startete. Den Beginn einer neuen Stufe bzw. eine Regeländerung konnten Testpersonen nur anhand der erhaltenen Rückmeldungen erkennen. Insgesamt gab es 9 Stufen, in denen jeweils Regel- bzw. Stimulusänderungen erfolgten. Bei über 50 falschen Antworten hintereinander wurde

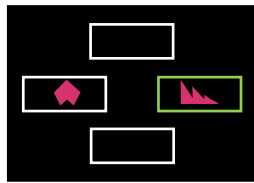
der Test vorzeitig beendet. Die Testpersonen wurden zu Beginn angewiesen, die Rückmeldungen vorangegangener Versuche in ihre Entscheidungen mit einfließen zu lassen. Zudem wurden sie darüber informiert, dass es nach aufeinanderfolgenden korrekten Antworten

zu Regeländerungen kommen werde.

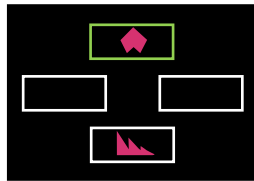
Die Stimuli beinhalteten zwei Dimensionen. Die erste Dimension bestand aus verschiedenen einfarbigen Formen, die zweite aus weißen Streifen mit unterschiedlichen Krümmungen. Einfache Stimuli bestanden nur aus der ersten Dimension, komplexe Stimuli setzten sich aus beiden Dimensionen zusammen, wobei die zweite die erste überlagerte. Keine Form der ersten Dimension war an einen bestimmten weißen Streifen der zweiten Dimension gekoppelt, sie wurden ständig neu kombiniert. Beim intradimensionalen Wechsel (*intradimensional shift*, IDS) mussten die Testpersonen zeigen, dass sie gelernte Regeln auf neue Gegebenheiten anwenden konnten. Der extradimensionale Wechsel (*extradimensional shift*, EDS) prüfte die Fähigkeit, die eigene Aufmerksamkeit auf bisher irrelevante Informationen zu lenken.

In Stufe 1 wurden nur einfache Stimuli gezeigt, was der einfachen Diskrimination entsprach. Zur zweiten Stufe wechselte der Zielstimulus innerhalb der ersten Dimension. In Stufe 3 wurde die zusammengesetzte Diskrimination geprüft, bei der zusätzlich die zweite Dimension als noch irrelevante Dimension präsentiert wurde, jedoch die erste Dimension noch nicht überlagerte (vergleiche Abbildung 3). In Stufe 4 wurden sie als komplexer Stimulus dargeboten. Der Zielstimulus blieb von Stufe 2 bis Stufe 4 gleich. Das Umkehrlernen der zusammengesetzten Diskrimination erfolgte in Stufe 5, indem der Zielstimulus innerhalb der ersten Dimension erneut wechselte. Stufe 6 entsprach dem IDS. Es wurden hierbei neue, bisher unbekannte zusammengesetzte Stimuli der gleichen Dimensionen präsentiert und der Zielstimulus musste von den Testpersonen neu bestimmt werden, lag aber weiterhin innerhalb der ersten Dimension. In Stufe 7 wechselte der Zielstimulus erneut innerhalb der ersten Dimension. Bis zu diesem Zeitpunkt war nur die erste Dimension zur Beantwortung der Fragen relevant. In Stufe 8 erfolgte der EDS. Auch jetzt wurden neue zusammengesetzte Stimuli präsentiert, erstmals jedoch wurde der Zielstimulus durch die zweite Dimension bestimmt. Stufe 9 beinhaltete einen Wechsel des Zielstimulus innerhalb der zweiten Dimension. Eine beispielhafte Darstellung der einzelnen Stufen des IED ist in Abbildung 4 zu sehen.

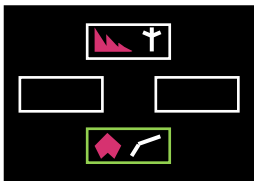
Je nachdem, wie viele Versuche und wie viel Zeit die Testpersonen für das Erreichen der einzelnen Stufen benötigten, dauerte die gesamte Aufgabe 4 - 8 min. Da CANTABeclipse über mehrere Präsentationsmodi verfügt, konnte in den drei Sitzungen einer Testperson jeweils mit unterschiedlichen Formen- und Streifenkonfigurationen gearbeitet und so möglichen Erinnerungseffekten entgegengewirkt werden. Es gab einen weiteren Modus, um in der ersten Sitzung einen kurzen Einblick in den Aufbau des Tests zu geben. Dabei konnten die Testpersonen etwa vier Antworten abgeben, was bei allen ausreichte, um die Aufgabe zu verstehen.



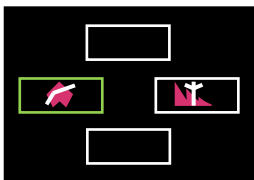
Stufe 1: einfache Diskrimination



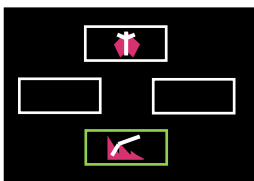
Stufe 2: Umkehrung der einfachen Diskrimination



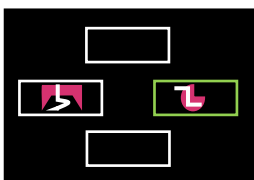
Stufe 3: zusammengesetzte Diskrimination 1



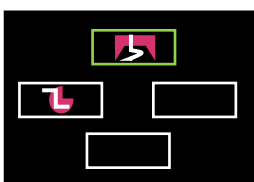
Stufe 4: zusammengesetzte Diskrimination 2



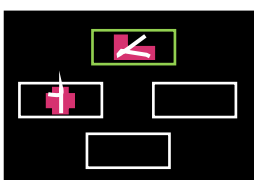
Stufe 5: Umkehrung der zusammengesetzten Diskrimination



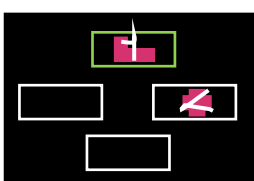
Stufe 6: intradimensionaler Wechsel (IDS)



Stufe 7: Umkehrung des intradimensionalen Wechsels



Stufe 8: extradimensionaler Wechsel (EDS)



Stufe 9: Umkehrung des extradimensionalen Wechsels

Abbildung 4: Darstellung beispielhafter Bildausschnitte der 9 Stufen des Intra-Extradimensionalen Set Shift (IED). Rosa Formen stellen die erste Dimension der Stimuli dar, die weißen Streifen die zweite Dimension. Gesuchte Antworten sind jeweils grün markiert.

3.3 Stimulationsverfahren und EEG

3.3.1 Transkutane Vagusnervstimulation

Für die transkutane Vagusnervstimulation (tvNS) wurde der NEMOS-Stimulator (Delta Surgical Ltd 2019) verwendet. Die Stimulation erfolgte über die obere bipolare Ohreinheit, die in die vorher mittels Hautdesinfektion gereinigte Cymba conchae des linken Ohres eingesetzt wurde (vergleiche Abbildung 5). Entsprechend der Empfehlungen von Dietrich et al. (2008) wurde für eine optimale Stimulation eine Frequenz von 25 Hz, eine Pulsbreite von 250 μ s und eine Stromstärke von 0.5 mA genutzt, die bei allen Testpersonen ein merkbares Kribbeln ohne Schmerzgefühl auslöste. Die Gerät-Voreinstellung, die für die klinische Anwendung bei Epilepsie und Depression genutzt wird, sieht eine alternierende Stimulation von 30 s mit nachfolgender Pause von 30 s vor, die ebenfalls angewandt wurde. Die Applikation erfolgte während der Vorbereitungen für 60 min vor Beginn der Testungen und durchgehend bis zum Abschluss des letzten Versuchs mit einer Gesamtstimulationszeit von zirka 85 - 90 min. Die Kontrolle der Impedanz erfolgte durch das Gerät. Auch in der tRNS- sowie der sham-Bedingung wurde der Stimulator in der Ohrmuschel platziert und für 30 s eingeschaltet, sodass die Testpersonen das anfängliche Kribbeln wahrnahmen. Innerhalb der Stimulationspause nach den anfänglichen 30 s wurde er wieder ausgeschaltet.



Abbildung 5: Transkutane Vagusnervstimulator mit Generatoreinheit, verbindendem Kabel und bipolarer Ohreinheit (links) und Platzierung letzterer in der Cymba conchae des linken Ohres (rechts).
(Quelle: <https://www.nemos.uk.com>, 21.10.2019)

3.3.2 Transkranielle Random Noise Stimulation

Mithilfe eines strombetriebenen Stimulators (DC-Stimulator Plus, NeuroConn, Ilmenau, Deutschland), der in Abbildung 6 dargestellt ist, wurde die Random Noise Stimulation über zwei vorher in 0.9 % Kochsalzlösung getränkte Schwammelektroden transkraniell appliziert. Die aktive Elektrode (5 x 5 cm) wurde über dem linken DLPFC positioniert, der nach dem internationalen 10-20-System der Position F3 entspricht. Die Gegenelektrode (5 x 7 cm) wurde auf der rechten Schulter befestigt. Es wurde hochfrequente tRNS (100 - 640 Hz) genutzt, da



Abbildung 6: DC-Stimulator Plus, Schwammelektroden und Verbindungskabel zur Applikation von transkranieller Random Noise Stimulation (tRNS).
(Quelle: https://www.neurocaregroup.com/dc_stimulator_plus.html, 21.10.2019)

diese eine stärkere kortikale Erregbarkeit auslöst als niederfrequente tRNS (Terney et al. 2008). Zusätzlich wurde die tRNS mit einer Stromstärke von 1.5 mA appliziert, was bei Tinnituskranken therapeutische Wirksamkeit erzielte (Bauer et al. 2016). Um sensible Phänomene zu vermeiden und eine Verblindung zu gewährleisten, wurde die Stromintensität zu Beginn und zum Ende über 10 s hoch- bzw. herunterreguliert (Nitsche et al. 2008). Die Impedanz lag stets unter 20 k Ω . Die Stimulation erfolgte während der drei Testverfahren (Pirulli et al. 2013) mit einer Vorstimulationszeit von 5 min und dauerte

in Abhängigkeit von der benötigten Zeit für den IED 25 bis maximal 30 min. In der tVNS- und der sham-Bedingung wurde tRNS lediglich für 30 s mit 1.5 mA inklusive Hoch- und Runterregulation appliziert, ohne aber eine wirkungsvolle Stimulation zu erzielen (Dissanayaka et al. 2018).

3.3.3 Elektroenzephalographie

Zur Aufzeichnung elektrischer Hirnaktivität wurden EEG-Hauben der Firma EasyCap GmbH (Deutschland) benutzt. Mittels Ringelektroden aus Silber/Silberchlorid wurde an acht Positionen (Fz, Cz, Pz, POz, P4, P3, PO4, PO3 entsprechend des internationalen 10-20-

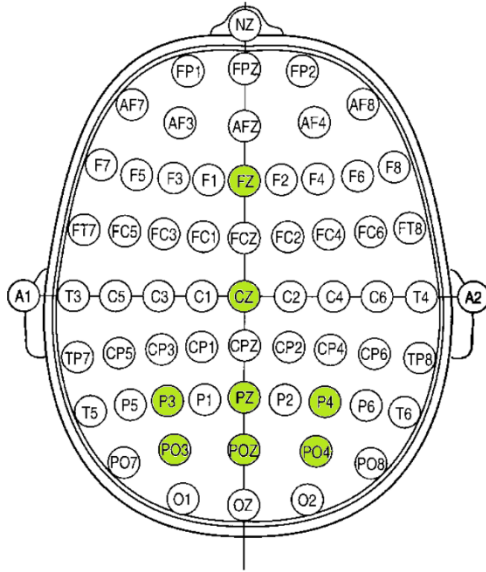


Abbildung 7: Elektrodenpositionen entsprechend des 10-20-Systems der International Federation of Clinical Neurophysiology. Über grün markierte Elektroden erfolgte die Aufzeichnung der Elektroenzephalographie.

Quelle: (Nuwer et al. 1998)

Systems, siehe Abbildung 7) das EEG-Signal abgeleitet. Die Ground-Elektrode wurde an CP6 und die Referenzelektrode am rechten Nasenflügel platziert. Die Ableitung eines Elektrookulogramms zur nachträglichen Korrektur von Augenartefakten im EEG erfolgte am rechten Auge über zwei Elektroden. Die erste lag unterhalb des Unterlids in einer Linie mit der Pupille beim Blick nach vorn, die zweite wurde auf gleicher Höhe ca. 5 cm lateral davon neben dem rechten Auge platziert. Der Kontakt zwischen der Haut und den Elektroden wurde mittels Elektrolytgel (Abralyt 2000 salt free) hergestellt. Das EEG-Signal wurde kontinuierlich während der Bearbeitung des Oddball-Paradigmas aufgezeichnet. Die Aufzeichnung der Daten erfolgte mithilfe des BrainVision Recorder,

Version 1.20 (BrainProducts GmbH, München, Deutschland). Als Abtastrate wurden 1000 Hz gewählt. Die Impedanz der Elektroden wurde unter 10 k Ω gehalten.

Die Auswertung der Daten erfolgte mit der Software BrainVision Analyzer Version 2.1 (Brain Products GmbH, München, Deutschland). Offline wurde das EEG-Signal mit einem Notch-Filter von 50 Hz, einem 60 Hz Tiefpass-Filter (48 dB/oct) und einem 0.01 Hz Hochpass-Filter (48 dB/oct) bearbeitet. Es folgte eine automatische Artefaktkorrektur für Augen- und Muskelartefakte anhand der Kanäle des Elektrookulogramms. Der maximal und minimal zulässige Spannungswert der Amplituden betrug $\pm 100 \mu\text{V}$.

Für jede Versuchsbedingung (tVNS, tRNS, sham) wurde jeweils die P3 analysiert. Dafür erfolgte eine Einteilung der Daten in Segmente von -200 ms vor bis 800 ms nach Darbietung eines Standard- oder Deviant-Tons. Innerhalb einer Bedingung sollten, wie in vorangegangenen Studien auch, mindestens 20 artefaktfreie Segmente liegen, um eine sinnvolle Mittelung der Daten durchführen zu können (Gonsalvez und Polich 2002, Polich und Bondurant 1997). Nach einer Baseline-Korrektur in einem Intervall von -100 ms vor Stimulusbeginn wurde die Mittelung der evozierten Potentiale getrennt für Standard- und Deviant-Töne vorgenommen. Die Peak-Erkennung der P3 erfolgte automatisch und ausschließlich über die Elektrodenposition POz. Die Daten wurden schließlich exportiert und mit IBM SPSS Version 22 analysiert.

3.4 Versuchsablauf

In drei verschiedenen Sitzungen im Abstand von mindestens 24 Stunden erhielten die Testpersonen tVNS, tRNS oder eine Placebo-Stimulation (sham). Die Testungen erfolgten zwischen 8:00 und 18:00 Uhr. Die Reihenfolge der Stimulationen wurde zwischen den Testpersonen balanciert. Diese wurden angewiesen, 2 Stunden vor einer Sitzung kein Koffein oder größere Mahlzeiten zu sich zu nehmen sowie ausgeschlafen zur Sitzung zu erscheinen (Koshino et al. 1993).

Zu Beginn der ersten Sitzung wurden die Testpersonen über die angewandten Methoden, deren möglichen Nebenwirkungen und den Ablauf der Testungen aufgeklärt. Nach Ausschluss möglicher Kontraindikationen gaben sie ihr schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme. Um eine bestmögliche Verblindung der Testpersonen zu gewährleisten, erfolgte in jeder Sitzung der gleiche Ablauf (Cappelletti et al. 2013), welcher in Abbildung 8 abgebildet ist. Zunächst wurde der transkutane Vagusnervstimulator in der linken Ohrmuschel platziert und eingeschaltet. Daraufhin erfolgte die Platzierung der EEG-Elektroden und zuletzt die Montage der tRNS-Elektroden. Insgesamt 60 min nach Einschalten der tVNS begann die erste Aufgabe. 5 min vor Beginn der ersten Aufgabe wurde die tRNS eingeschaltet. SRT, Oddball-Paradigma und IED wurden nacheinander mit kurzen Umbauphasen absolviert, wobei alle Testpersonen die Aufgaben in der gleichen Reihenfolge lösten.

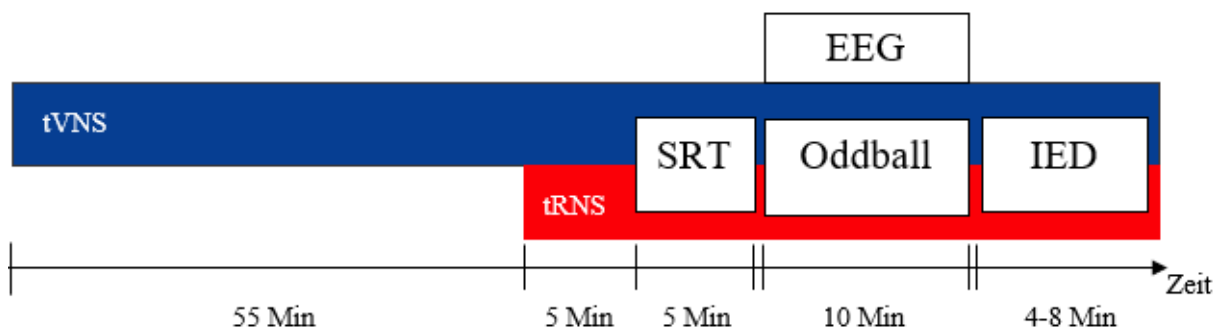


Abbildung 8: Schematische Darstellung des Versuchsablaufs. EEG = Elektroenzephalogramm, SRT = Einfache Reaktionszeitaufgabe, IED = Intra-Extradimensionaler Set Shift, tRNS = Transkranielle Random Noise Stimulation (rot), tVNS = Transkutane Vagusnervstimulation (blau)

Die Testpersonen wurden in einem ruhigen Raum, in sitzender Position auf einem Stuhl mit Armlehnen getestet. Der Abstand zum Monitor lag bei zirka 60 cm. Der 24-Zoll-Monitor hatte eine Auflösung von 1680 x 1050 Pixel und eine Bildwiederholungsrate von 59 Hz. Alle akustischen Stimuli wurden über Kopfhörer der Firma Sennheiser (HD 205) dargeboten. Der

SRT und das Oddball-Paradigma wurden unter dem Betriebssystem Microsoft Windows 7 mit dem Programm Presentation Version 18.1 der Firma Neurobehavioral Systems inc. (USA) wiedergegeben.

3.5 Statistische Auswertung

Für jede Stimulationsbedingung wurde für den SRT die mittlere Reaktionszeit (RZ) pro Testperson berechnet. RZ über 2,5 Standardabweichungen vom individuellen Mittelwert der Testperson wurden nicht berücksichtigt. Es erfolgte eine einfaktorische Varianzanalyse (ANOVA) mit Messwiederholung und dem Innersubjektfaktor *Stimulation* (tVNS, tRNS, sham). Anschließend wurden die Mittelwerte der RZ für die einzelnen Stimulationsbedingungen mithilfe von drei t-Tests mit gepaarten Stichproben verglichen.

Zur Analyse des Oddball-Paradigmas erfolgte für jede Stimulationsbedingung und pro Testperson die Ermittlung der mittleren RZ nach einem Devianten. Auch hier wurden RZ über 2,5 Standardabweichungen ausgeschlossen. Zusätzlich wurden an der POz-Elektrode die mittleren Amplituden der P3 über ein Zeitfenster von 200 ms (200 - 400 ms nach Devianten) und die mittleren Latenzen der P3 erhoben. Eine einfaktorische Varianzanalyse (ANOVA) mit Messwiederholung mit dem Innersubjektfaktor *Stimulation* (tVNS, tRNS, sham) und eine nachfolgende gepaarte t-Testung wurde jeweils mit den mittleren RZ, den mittleren Amplituden und den mittleren Latenzen durchgeführt.

Zur Datenanalyse des IED wurden für jede Stimulationsbedingung die mittlere Anzahl von Versuchen pro Stufe für den IDS (Stufe 6), den EDS (Stufe 8) sowie für das Umkehrlernen (Stufen 2, 5, 7, 9) ermittelt. Zunächst wurde die Verteilungsform der Stichproben mithilfe des Kolmogorow-Smirnow-Tests bestimmt. Bei fehlender Normalverteilung wurde als nicht-parametrisches Verfahren die Friedman-Rang-Varianzanalyse gewählt und die mittleren Versuchsanzahlen je Stufe nach dem Faktor *Stimulation* berechnet.

Die Auswertung der IED-Daten konnte aufgrund technischer Probleme nur von 18 Testpersonen durchgeführt werden.

4 Ergebnisse

4.1 Elektrophysiologische Daten

Die mittleren Amplituden der P3 zeigten in der Varianzanalyse mit wiederholten Messungen einen Haupteffekt für den Faktor *Stimulation* ($F_{2,18} = 3.947$, $p = 0.038$, $\eta^2 = 0.305$). TVNS hat im Vergleich zu sham die Amplitude der P3 vergrößert ($T(18) = 2.869$, $p = 0.010$). Keine Unterschiede konnten zwischen tVNS und tRNS ($T(18) = -1.446$, $p = 0.164$) sowie zwischen tRNS und sham ($T(18) = 0.153$, $p = 0.880$) festgestellt werden (siehe Abbildung 9 und 10).

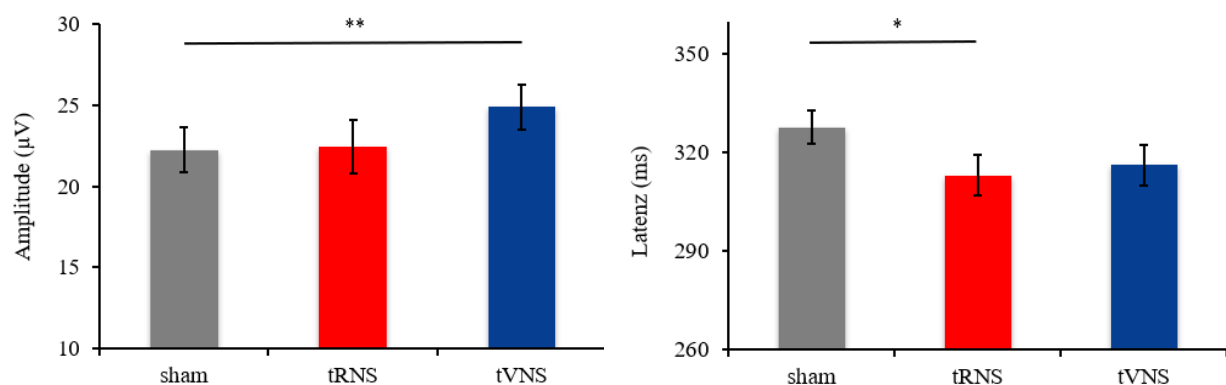


Abbildung 9: P3-Amplituden (links) und P3-Latenzen (rechts) nach auditiven Devianten über POz mit Standardabweichungen unter sham-Stimulation (grau), tRNS (rot) und tVNS (blau). Statistisch signifikante Unterschiede zwischen zwei Stimulationsbedingungen sind mit * markiert, sehr signifikante Unterschiede sind mit ** markiert.

Auch die Analyse der P3-Latenzen ergab einen Haupteffekt für den Faktor *Stimulation* ($F_{2,17} = 4.142$, $p = 0.024$, $\eta^2 = 0.179$). Wie in Abbildung 9 erkennbar, konnten die Spitzen-Latenzzeiten mittels tRNS im Vergleich zu sham signifikant reduziert ($T(18) = 2.659$, $p = 0.015$) und mittels tVNS geringfügig reduziert werden ($T(18) = -1.827$, $p = 0.083$). Zwischen tVNS und tRNS wurde kein Unterschied festgestellt ($T(18) = -0,781$, $p = 0,444$).

Abbildung 10 zeigt zudem die topographische Verteilung der P3-Spannungsverteilung mit Maximum im parietalen Bereich unter allen Stimulationsbedingungen.

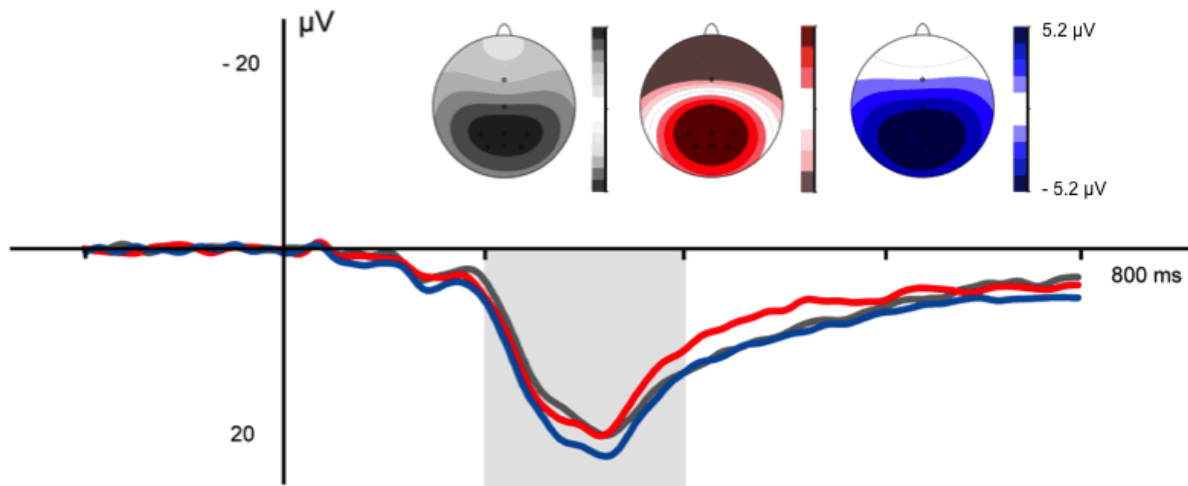


Abbildung 10: Ereigniskorrelierte Potentiale als Differenzkurven der Deviant- und Standard-Töne im auditiven Oddball-Paradigma gemessen an Elektrodenposition POz. Dargestellt sind gemittelte Potentiale sowie die topographische Verteilung 200 - 400 ms nach Deviant-Tönen unter sham-Stimulation (grau), tRNS (rot) und tVNS (blau). Es zeigt sich ein typisches parietales Spannungsmaximum der P3 in der topographischen Ansicht.

4.2 Verhaltensdaten

Für die RZ des SRT zeigte sich ein Haupteffekt für den Faktor *Stimulation* ($F_{2,18} = 3,604$, $p = 0,037$, $n^2 = 0.159$). Der gepaarte t-Test stellte heraus, dass es nur unter tRNS im Vergleich zu sham zu kürzeren RZ kam ($T(19) = -3.033$, $p = 0.007$). Zwischen tRNS und tVNS sowie zwischen tVNS und sham konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden. Die Daten der Auswertung sind nachfolgend in Abbildung 11 dargestellt.

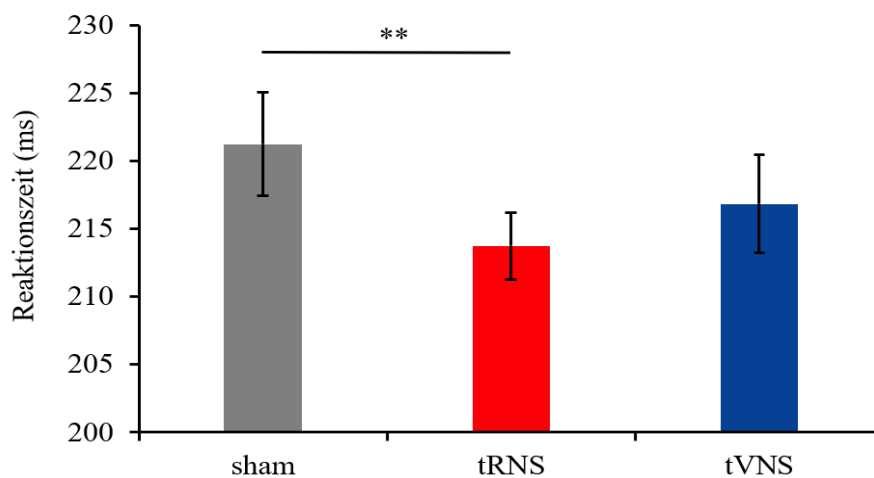


Abbildung 11: Mittlere Reaktionszeiten mit Standardabweichung nach visuellen Stimuli während der einfachen Reaktionszeitaufgabe (SRT) über 20 Testpersonen unter sham-Stimulation (grau), tRNS (rot) und tVNS (blau). Statistisch sehr signifikante Unterschiede zwischen zwei Stimulationsbedingungen sind mit ** markiert.

Bei den RZ des Oddball Paradigmas ergab sich ein Haupteffekt für den Faktor *Stimulation* ($F_{2,18} = 3.850, p = 0.030, n^2 = 0.169$). Abbildung 12 stellt die Ergebnisse des gepaarten t-Tests dar. Dieser konnte zeigen, dass es unter tRNS zu kürzeren RZ kam, insbesondere im Vergleich zu sham ($T(19) = -2.978, p = 0.008$), aber auch im Vergleich zu tVNS ($T(19) = 2.241, p = 0.037$). Zwischen tVNS und sham konnte kein statistisch signifikanter Unterschied gefunden werden ($T(19) = -0.328, p = 0.747$). Im Oddball-Paradigma wurden von allen Testpersonen und unter allen Stimulationsbedingungen 98% der Devianten erkannt. Eine Analyse der Anzahl der Fehllarmer erfolgte bei einer Rate von unter 2% nicht.

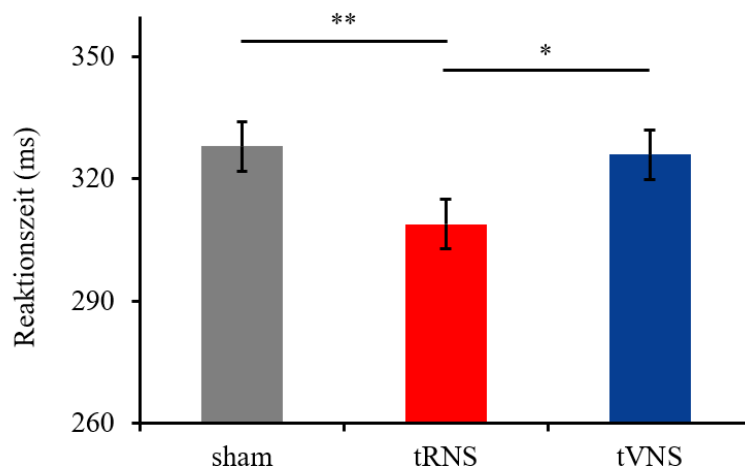


Abbildung 12: Mittlere Reaktionszeiten mit Standardabweichungen nach Devianten während des Oddball-Paradigmas über 20 Testpersonen unter sham-Stimulation (grau), tRNS (rot) und tVNS (blau). Statistisch signifikante Unterschiede zwischen zwei Stimulationsbedingungen sind mit * markiert, sehr signifikante Unterschiede sind mit ** markiert.

Wie in Abbildung 13 dargestellt, zeigte sich bei der Auswertung des IED für die Anzahl an Versuchen weder im IDS oder EDS noch in den Stufen des Umkehrlernens ein Stimulationseffekt.

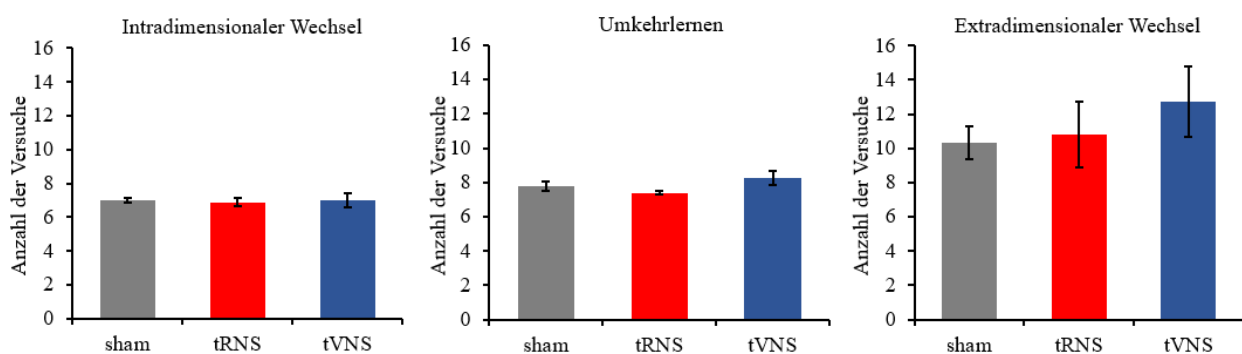


Abbildung 13: Mittlere Anzahlen der Versuche des IDS (links), der Stufen des Umkehrlernens (Mitte) und des EDS (rechts) mit Standardabweichungen über 18 Testpersonen unter sham-Stimulation (grau), tRNS (rot) und tVNS (blau).

Aufgrund der vorliegenden Daten erschien es jedoch wahrscheinlich, dass es zu einem Lerneffekt über die drei verschiedenen Sitzungen gekommen war. Wir führten die Friedman-Rang-Varianzanalyse mit den mittleren Versuchsanzahlen von IDS, EDS und der Stufen des Umkehrlernens mit dem Faktor *Sitzung* durch. Nur in der Stufe des EDS konnte ein Effekt festgestellt werden ($\text{Chi}^2(2) = 12.209, p = 0.002, n = 18$). Mithilfe des Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests wurde im Vergleich von Sitzung 3 ($M = 9.0$) zu Sitzung 1 ($M = 14.89$) ein Lerneffekt nachgewiesen ($z = -3.119, p = 0.002$), der nicht durch die Stimulation moduliert wurde. Sitzung 2 ($M = 10.0$) hingegen zeigte keinen signifikanten Lerneffekt zu Sitzung 1 ($z = -1.762, p = 0.078$). Die Ergebnisse sind nachfolgend in Abbildung 14 dargestellt.

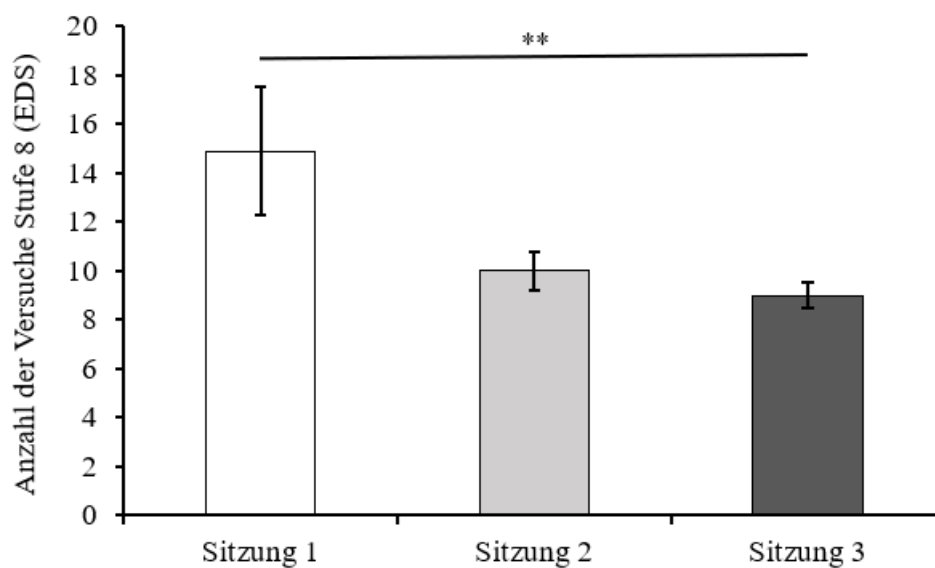


Abbildung 14: Mittlere Anzahlen der Versuche beim Extradimensionalen Wechsel (EDS) während Sitzung 1 (weiß), Sitzung 2 (hellgrau) und Sitzung 3 (dunkelgrau) mit Standardabweichungen über 18 Testpersonen. Statistisch sehr signifikante Unterschiede sind mit ** markiert.

5 Diskussion

Diese Studie sollte den Einfluss von tVNS und tRNS auf die selektive Aufmerksamkeit mithilfe elektrophysiologischer Maße sowie mit Verhaltensmaßen untersuchen. Der Fokus der Untersuchungen lag nicht auf klinischen Populationen, sondern auf gesunden jungen Menschen und wie die tVNS und die tRNS deren selektive Aufmerksamkeit beeinflussen können. Die Aufmerksamkeit sollte im Falle von tVNS durch eine Modulation der NA-Ausschüttung des LC und im Falle von tRNS durch eine Aktivierung spannungsgesteuerter Natriumkanäle in einer Schlüsselregion für Aufmerksamkeitsprozesse, dem linken DLPFC, positiv beeinflusst werden. Mit Hinblick auf mögliche fördernde Einflüsse stellen beide Stimulationsverfahren eine alternative Therapiemethode dar, um kostengünstig, nicht-invasiv und mit einfacher Handhabung Defizite der selektiven Aufmerksamkeit bei einem breiten Feld von insbesondere neurologischen Erkrankungen zu verbessern. Dafür führten 20 gesunde Testpersonen an drei verschiedenen Messtagen jeweils drei Aufmerksamkeits-tests in der Reihenfolge SRT, Oddball, IED durch und erhielten währenddessen bei immer gleichem Versuchsaufbau in pseudorandomisierter Reihenfolge entweder tVNS, tRNS oder sham-Stimulation. Die erhobenen Aufmerksamkeitsparameter wurden unter den verschiedenen Stimulationsbedingungen miteinander verglichen. Für die tVNS konnten nur Effekte auf elektrophysiologischer Ebene nachgewiesen werden. Hierbei wurde eine Zunahme selektiver Aufmerksamkeit anhand einer signifikant erhöhten P3-Amplitude sowie reduzierter P3-Latenz im Gegensatz zur sham-Bedingung gezeigt. Die tRNS hatte sowohl auf elektrophysiologischer Ebene im Sinne einer verkürzten P3-Latenz als auch auf Verhaltensebene im Rahmen einer reduzierten RZ im visuellem SRT sowie im auditiven Oddball-Paradigma einen aufmerksamkeitsfördernden Effekt. Demgegenüber konnten weder tVNS noch tRNS einen Effekt auf die Verhaltensdaten des IED ausüben. Insgesamt liefert diese Arbeit Hinweise auf das Potential von tVNS und tRNS zur positiven Beeinflussung der auditiven selektiven Aufmerksamkeit. Im Folgenden wird auf die unterschiedlichen Untersuchungsergebnisse auch in Bezug auf die formulierten Hypothesen und deren wissenschaftlicher Einordnung eingegangen.

5.1 Elektrophysiologische Stimulationseffekte

Die Einflüsse von tVNS und tRNS auf die selektive Aufmerksamkeit wurden unter anderem über elektrophysiologische Parameter erfasst. Dafür erfolgte die Ermittlung der P3, die als objektives Maß häufig zur Untersuchung von Aufmerksamkeitsprozessen genutzt wird (Duncan-Johnson 1981). Es wurde ein auditives Oddball-Paradigma benutzt, da bei diesem, im Gegensatz zur visuellen Modalität, die gleichen kortikalen Areale sowohl von Top-Down als auch von Bottom-Up-Prozessen erregt werden (Alho et al. 2015). Erwartet wurde im Sinne einer verstärkten selektiven Aufmerksamkeit sowohl eine Zunahme der P3-Amplitude als auch die Abnahme der P3-Latenz nach Präsentation eines Devianten unter beiden Stimulationsarten (Hypothesen 1 und 2).

Unter tVNS zeigte sich im Vergleich zu sham eine statistisch signifikante Erhöhung der P3-Amplitude begleitet von einer nicht signifikanten Reduktion der P3-Latenz. Damit kann die Hypothese 1 bestätigt werden. Der Einfluss des noradrenergen Systems auf die Erzeugung der P3 ist vielfach gezeigt worden (Brown et al. 2015, Taeye et al. 2014, Nieuwenhuis et al. 2005). Den konkreten Einfluss von tVNS auf die P3 untersuchten bisher jedoch nur drei verschiedene Studien (Ventura-Bort et al. 2018, Fischer et al. 2018, Warren et al. 2019).

Die vorliegenden Ergebnisse sind vergleichbar mit den Ergebnissen von Ventura-Bort et al. (2018). Sie konnten im Rahmen eines visuellen Oddball-Paradigmas mit vier verschiedenen Stimuli bei gesunden Testpersonen eine Erhöhung der P3-Amplitude nach einfachen Stimuli zeigen, ohne Veränderungen der RZ. Mithilfe des Nachweises von dazu erhöhten α -Amylase-Titern im Speichel, die als indirekter Marker für noradrenerge Aktivität gelten (Warren et al. 2017), konnten sie die LC-P3-Hypothese bestätigen. Jedoch applizierten sie kontinuierlich deutlich höhere Stimulationsintensitäten bei durchschnittlich 1.3 mA ohne eine Vorstimulation. Insgesamt zeigen sich aber Überschneidungen mit den vorliegenden Ergebnissen, insbesondere weil die auditiven Stimuli des hier verwendeten Oddball-Paradigmas mit den leichten Stimuli bei Ventura-Bort et al. (2018) vergleichbar sind. Die Ergebnisse zeigen, dass die tVNS am ehesten über das LC-NA-System in der Lage ist, die P3 sowohl nach auditiven als auch nach visuellen Reizen zu modulieren.

Im Gegensatz dazu konnten Warren et al. (2019) keine Änderung der P3-Amplitude durch tVNS in zwei aufeinander aufbauenden Versuchsreihen bewirken. Vielmehr haben sie ihre Null-Hypothese bewiesen, dass die tVNS bei gängigen Stimulationsbedingungen, die ungefähr

den hier genutzten entsprechen, nicht in der Lage ist, die P3-Amplitude des visuellen Standard-Oddball-Paradigmas zu beeinflussen und widersprechen damit den Ergebnissen von Ventura-Bort et al. (2018).

Eine Ursache für die gegensätzlichen Ergebnisse könnte die Stimulationsintensität darstellen, die Ventura-Bort et al. (2018) mehr als doppelt so stark (durchschnittlich 1.3 mA) wie andere Studien ansetzten. Sie wählten zudem eine kontinuierliche Stimulation des Vagusnervs, im Gegensatz zur intermittierenden Stimulation. Zwar konnte die Effektivität letzterer für die langfristige Anwendung bei Epilepsie und der Depression nachgewiesen werden (Howland 2014, Schulze-Bonhage 2015), trotzdem könnte die intermittierende Stimulation für kurzzeitige Verbesserungen der Aufmerksamkeit ungeeignet sein. Denn in der Pause von 30 s könnte der NA-Gehalt schnell abfallen und die Aufmerksamkeit demzufolge in etwa der Hälfte der Zeit einer Testung nicht gestärkt sein, was zu nicht signifikanten Ergebnissen führt. Kontinuierliche Stimulationen können daher einen Vorteil bei kurzfristiger Wirkung bieten. Bei langfristiger Anwendung in klinischen Gruppen führen intermittierende Stimulationen eher zu einer stärkeren Compliance. Ob diese in der Lage sind, über einen längeren Zeitraum die Aufmerksamkeit zu steigern, bleibt noch zu untersuchen.

In Anbetracht der vorliegenden Ergebnisse dieser Studie bleibt die Frage offen, ob die Sinnesmodalität des Oddball-Paradigmas eine Rolle bei den Auswirkungen der tVNS spielt. Warren et al. (2019) haben festgestellt, dass die P3-Amplitude bei einem visuellem Oddball-Paradigma signifikant größer als beim auditiven ist. Größer angelegte Studien mit einer höheren Zahl an Testpersonen, unterschiedlichen Stimulationsintensitäten sowie verschiedenen Sinnesmodalitäten erscheinen daher sinnvoll, um den Einfluss der tVNS auf die P3 abschließend beurteilen zu können.

Fischer et al. (2018) ließen Testpersonen bei gleichem Versuchsaufbau und gleichen Stimulationsparametern wie bei Ventura-Bort et al. (2018) eine Reaktionskonfliktaufgabe durchführen, wobei die P3-Morphologie unter tVNS auch keine Veränderungen zeigte. Sie konnten aber nachweisen, dass die P3-Amplitude umso größer ist, desto größer der Konflikt ist. Sie stellten die Hypothese auf, dass die P3-Amplitude den Grad des zu lösenden Konflikts darstellt. Dies steht jedoch nicht im Einklang mit der Annahme von Polich (2007), dass bei schwierigen Verarbeitungsaufgaben nur noch begrenzte Aufmerksamkeitsressourcen zur Verfügung stehen, die sich in einer erniedrigten P3-Amplitude widerspiegeln. Sie nahmen daher an, dass bei der Konfliktbewältigung die P3a einen größeren Einfluss auf die P3-Morphologie hat als die P3b und die P3a als nicht NA-abhängiges EKP keine Veränderung unter tVNS zeigt.

Für die tRNS konnte eine statistisch signifikante Reduktion der P3-Latenz im Vergleich zur sham-Stimulation nachgewiesen werden ($T(18) = 2.659$, $p = 0.015$), während keine Veränderung der P3-Amplitude festgestellt wurde. Die Ergebnisse zeigen somit nur eine teilweise Übereinstimmung mit Hypothese 2. Es gibt bisher keine Studien, die den Einfluss von tRNS auf die P3 untersuchten. Jedoch liegt ein vergleichbares Ergebnis bei einer anderen Form der tES vor. So wandten Khedr et al. (2014) die tDCS über dem linken DLPFC für je 25 min an 10 aufeinanderfolgenden Tagen bei Alzheimer-Erkrankten an. Im Vergleich vor der ersten Stimulation und nach 10-maliger Stimulation konnten sie neben Aufmerksamkeits- und Gedächtnisverbesserungen auch eine verkürzte P3-Latenz sowie verkürzte RZ nach auditiven Devianten feststellen, ohne eine Veränderung der P3-Amplitude hervorzurufen. Sie ordneten die elektrophysiologischen Ergebnisse eher als mögliche Begleiterscheinung der auch beobachteten Aufmerksamkeits- und Gedächtniseffekte ein. Es muss beachtet werden, dass Alzheimer-Erkrankte generell eine erhöhte P3-Latenz aufweisen, die P3-Amplitude sich aber nicht klar von gesunden Gleichaltrigen unterscheidet (Pedroso et al. 2012). Eine Verbesserung einer verlängerten P3-Latenz scheint daher wahrscheinlicher. Zusätzlich erfolgten die Messungen nur vor und nach der 10-tägigen Stimulation, eine Messung nach einmaliger tDCS wäre interessant für den Vergleich mit den hier vorliegenden Ergebnissen.

Auch Popp et al. (2019) konnten keine P3-Amplituden-Reduktion nach tES erzielen. Sie führten bei gesunden Testpersonen eine temporoparietale transkranielle Wechselstromstimulation (tACS = *Transcranial alternating current stimulation*) durch, die die regelhaft bestehenden Oszillationen des Gehirns modulieren kann. Dafür wurden individuell bei den Testpersonen das zeitliche Auftreten und die Frequenz der P3 erhoben und die tACS-Parameter jeweils angepasst. Doch weder die P3-Amplitude noch die RZ konnten darunter gesteigert werden. Als Ursache vermutete die Arbeitsgruppe, dass neben messbaren exogenen Oszillationen auch nicht messbare endogene Oszillationen bestehen. Daher ist eine zeitliche Abstimmung mit der tACS nicht möglich und es traten keine Effekte auf.

Demgegenüber konnten Fiene et al. (2018) bei Betroffenen mit Multipler Sklerose nach Applikation von a-tDCS über dem linken DLPFC trotz Ermüdungseffekt bei mehrfacherer Aufgabendurchführung eine Erhöhung der P3-Amplitude im Vergleich zur sham-Stimulation hervorrufen, währenddessen die P3-Latenz keine signifikante Änderung zeigte.

Diese heterogenen Ergebnisse unter dem Einfluss verschiedener Arten der tES auf die P3-Morphologie spiegeln wahrscheinlich auch die unterschiedlichen Stimulationsbedingungen wider. Dazu gehören Stimulationsort, -art, -zeitpunkt und Testung von Erkrankten und Gesunden sowie Älteren und Jüngeren. Daher ist ein direkter Vergleich schwierig.

Die Morphologie der P3 wird seit mehreren Jahrzehnten erforscht und stellt einen festen Bestandteil der Aufmerksamkeitsforschung dar. Immer wieder wird die Bedeutung der P3-Amplitude und -Latenz erweitert oder neu definiert. Welche genauen Prozesse sie widerspiegeln, bleibt jedoch weitestgehend unklar. Für beide angewandten Stimulationsarten wurden in dieser Studie Einflüsse auf die P3 gefunden.

Die P3-Latenz wird als Zeit gewertet, die von Erkennung eines Reizes über dessen Auswertung und bis zur Generierung einer Antwort notwendig ist (Donchin und Coles 1988, Polich und Herbst 2000). Beide Stimulationsarten erzielten eine Verkürzung der Latenz. Sie verbesserten daher die neuronalen Kapazitäten der Zielreizerkennung und erhöhten die Verarbeitungsgeschwindigkeit. Dabei erreichte die tRNS einen deutlich stärkeren und signifikanten Effekt im Gegensatz zur tVNS.

Ein Erklärungsansatz könnte sein, dass die tVNS über die Erhöhung des Gesamt-NA-Gehalts durch den LC mit kortikalen und subkortikalen Wirkungen (Jacobs et al. 2015) nur unspezifisch die allgemeine Erregung erhöht, wohingegen tRNS eine spezifische Wirkung über dem DLPFC erreichen kann (Rufener et al. 2018). Denn tRNS-Effekte können nur dann erzielt werden, wenn jene Neuronenpopulationen stimuliert werden, die aktiv an der entsprechenden Aufgabe beteiligt sind (Wörsching et al. 2016, Antal und Herrmann 2016, Fertoni et al. 2011). Der DLPFC mit Zuständigkeit für die Zusammenstellung von Regeln, Stimulusmerkmalen und Antwortmustern sowie deren zeitlicher Abstimmung (Mansouri et al. 2009) scheint damit eine geeignete Zielregion für die Erhöhung der Gehirneffizienz und der neuronalen Geschwindigkeit zu sein. Am ehesten sind dafür verstärkte Depolarisationen und konsekutive Natrium-Eintröme verantwortlich, die zu früheren Aktionspotentialen führen (Terney et al. 2008). Denkbar ist aber auch eine fokale Zunahme der NA-Konzentration im DLPFC, die eine spezifische Wirkung im Sinne einer schnelleren Deviantenerkennung ermöglicht (Rufener et al. 2018).

Für die P3-Amplitude postulierten Nieuwenhuis et al. (2005), dass sie die erhöhte NA-Bereitstellung bei phasischen Reaktionen des LC und die damit verbundene Anzahl von aktivierten Neuronen widerspiegelt. Diese LC-P3-Hypothese konnte in der vorliegenden Studie mittels tVNS bestätigt werden. Damit werden auch weitere Hinweise geliefert, dass die tVNS über den LC zu einer NA-Ausschüttung führen kann. Gleichzeitig scheint der DLPFC nicht an der Regulation dieser phasischen LC-Reaktionen nach Zielreiz-Präsentation beteiligt zu sein oder der Effekt durch die tRNS war nicht ausreichend, um eine signifikante Erhöhung der P3-Amplitude zu erzeugen. Denn trotzdem ist es denkbar, dass tRNS über dem DLPFC durch Top-Down-Projektionen vermittelt zu einer NA-Erhöpfung im Aufmerksamkeitsnetzwerk führen

kann (Rufener et al. 2018).

Die P3-Amplitude steht auch für die Anzahl an freien Aufmerksamkeitsressourcen (Polich 2007). Diese Theorie entstand auf Grundlage der Ausführungen von Kahneman (1973) und weil man feststellte, dass leichte Aufgaben eine hohe Amplitude mit kurzer Latenz nach sich ziehen und im Gegenzug schwere Aufgaben von einer niedrigeren Amplitude mit längerer Latenz begleitet werden (Gonsalvez und Polich 2002, Vecchio und Määttä 2011). Die Aufgabenschwierigkeit kann jedoch für die hier vorliegenden Ergebnisse eher nicht ursächlich sein, weil beide Stimulationsarten Auswirkungen auf die P3-Morphologie hatten. Für die tVNS bestätigt sich in dieser Studie die Reset-Theorie nach Bouret und Sara (2005). Die Stimulationen ermöglichen häufigere phasische LC-Entladungen, die die aktuelle Aufmerksamkeit immer wieder zurücksetzen und dabei viele Aufmerksamkeitsressourcen zur Verfügung stellen, die sich in einer erhöhten P3-Amplitude zeigen. Messbar anhand verkürzter Latenz und verkürzter RZ konnte die tRNS zu einer verbesserten neuronalen Leistungsfähigkeit verhelfen, die wiederum fördernd auf das sofortige sensorische Gedächtnis und die Aufmerksamkeitszuweisung wirkt (Polich und Herbst 2000). Es ist denkbar, dass aber genau durch diese Verstärkung freie Ressourcen der Aufmerksamkeit gebündelt werden müssen und nicht mehr zur Verfügung stehen, was sich in einer nicht erhöhten P3-Amplitude zeigt.

Vecchio und Määttä (2011) sahen in der P3-Amplitude ein Maß für die Aktivität des zentralen Nervensystems, das für die Einordnung sensorischer Reize zuständig ist. Demnach zeige eine höhere Amplitude eine qualitativ höherwertige Informationsverarbeitung an. Die tVNS erhöht den NA-Gehalt in subkortikalen und kortikalen Bereichen und erreicht damit viele Strukturen, die zu einer Qualitätsverbesserung der Reizverarbeitung beitragen. Der LC als Kontrolleur der NA-Verfügbarkeit im gesamten Neokortex stellt eine gute Möglichkeit dar, um die Aufmerksamkeit zu beeinflussen. Für die tRNS kann man argumentieren, dass bei einer schnelleren Reizverarbeitung unter tRNS nicht noch eine höhere Qualität gewährleistet werden kann, weil entsprechend Polich (2007) vermehrt Aufmerksamkeitsressourcen dafür gebraucht werden. Um diese These zu bestätigen, müssten für gesunde junge Testpersonen anspruchsvollere Aufgaben genommen werden, die solche qualitativen Unterschiede der kognitiven Einordnung messbar machen.

5.2 Stimulationseffekte auf Verhaltensparameter der Aufmerksamkeit

Im zweiten Schritt der Arbeit wurden die Verhaltensdaten der drei verschiedenen Aufmerksamkeits-tests ausgewertet. Einerseits ging es dabei um den Einfluss von tVNS und tRNS auf die Reaktionszeiten sowohl nach visuellen Stimuli im SRT als auch nach auditiven Stimuli im Oddball-Paradigma. Andererseits sollten die Stimulationseffekte auf Aufmerksamkeitsverschiebungen innerhalb des IED untersucht werden. Es wurde erwartet, dass beide Stimulationsarten positive Effekte auf die selektive Aufmerksamkeit zeigen. Dies sollte messbar gemacht werden mithilfe verkürzter RZ (Hypothesen 3 und 4) sowie anhand geringerer Versuchsanzahlen in den verschiedenen Stufen des IED (Hypothesen 5 und 6).

5.2.1 Reaktionszeiten

In dieser Studie wurden Reaktionszeiten erhoben, die als messbares Äquivalent der Wachsamkeit bzw. der Reaktionsbereitschaft der Testpersonen dienen. Bei der Bewertung der Ergebnisse ist zu beachten, dass die Tests unterschiedlich aufgebaut waren. Der 5-minütige SRT erforderte Reaktionen auf ein immer gleiches visuelles Reizmuster bei zeitlicher Unsicherheit, während beim 10-minütigen Oddball-Paradigma unter zeitlich regelmäßiger auditiver Reizabgabe seltene unvorhersehbare auditive Zielreize erkannt werden mussten.

Die tVNS führte weder im SRT noch im Oddball-Paradigma zu einer Veränderung der RZ. Damit konnte kein statistischer Nachweis eines Stimulationseffektes nach Hypothese 3 erbracht werden. Dies ist in Übereinstimmung mit bisherigen Studienergebnissen (Jacobs et al. 2015, Steenbergen et al. 2015, Jongkees et al. 2018, Ventura-Bort et al. 2018). Keine der genannten Studien konnte bei gesunden Testpersonen eine Veränderung der RZ unter tVNS hervorrufen, wobei es jeweils Unterschiede in den Test- und Stimulationsbedingungen gab. Jongkees et al. (2018) konnten im seriellen SRT zwar nicht die einfache RZ verkürzen, aber der Effekt verlängerter RZ nach schnellen Aufgabenumkehrungen konnte unter tVNS eliminiert werden. Sie sprachen der tVNS eine Verbesserung der Handlungskontrolle zu. Steenbergen et al. (2015) führten ein Stop-Change-Paradigma durch und konnten nur dann verkürzte RZ zeigen, wenn während einer Aktionskaskade zwei aufeinanderfolgende Aktionen erforderlich waren. Einfache RZ nach Go-Signalen konnten dabei nicht verbessert werden. Beide Arbeitsgruppen nutzten abgesehen von kürzerer bzw. fehlender Vorstimulationszeit

gleiche tVNS-Bedingungen wie in der vorliegenden Arbeit. Darunter konnten einfache RZ nicht verkürzt werden, nur bei erschwerten Bedingungen mit regelhaft erhöhten RZ kann die tVNS eine Verbesserung erreichen. Auch in Hinblick auf geringe Fehlerraten bietet der Deckeneffekt eine Erklärung für diese Ergebnisse. Gesunde Testpersonen weisen bei einfachen Aufgaben bereits eine sehr schnelle RZ auf, die unter Stimulation kaum steigerbar ist. Ist hingegen bei schwierigeren Aufgaben die RZ regelhaft verlängert, kann diese positiv beeinflusst werden. Zumindest gegen einen Deckeneffekt beim Oddball-Paradigma spricht in dieser Studie jedoch, dass eine signifikante Verkürzung der Oddball-RZ durch tRNS möglich war. Auch Unterschiede in der Stimulationsintensität scheinen keinen Einfluss auf die RZ zu haben, da weder 1,3 mA bei Ventura-Bort et al. (2018) in einem Oddball-Paradigma noch 5 mA bei Jacobs et al. (2015) in einer assoziativen Gedächtnisaufgabe zu einer RZ-Verkürzung führten. Alle anderen Stimulationsparameter entsprachen der Betriebsanleitung des NEMOS®-Stimulators und führen nachweislich zur kortikalen NA-Ausschüttung und sind für die klinische Anwendung bei refraktärer Epilepsie und Depressionen zugelassen (van Leusden et al. 2015, Bauer et al. 2016).

Laut der Reset-Theorie des LC von Bouret und Sara (2005) folgt jeder phasischen Entladung ein Zurücksetzen bestehender neuronaler Verbindungen, um neue aufbauen zu können. Für sehr einfache Aufgaben, wie dem SRT, nutzt das Gehirn jedoch vorprogrammierte Motorreaktionen (Godefroy 2002). Werden nun in einer solchen Aufgabe durch tVNS neuronale Netzwerke zurückgesetzt, kann dies die RZ nicht beschleunigen. Jedoch ermöglicht dieser Vorgang eine verbesserte Zielreizselektion bei anspruchsvolleren Aufgaben über Top-Down-Signale und so eine bessere Aufgabenleistung (Aston-Jones und Cohen 2005). Da auch beim Oddball-Paradigma keine RZ-Verbesserung erreicht werden konnte, scheinen die dabei abverlangten Reizerkennungsmuster insbesondere für die jungen gesunden Testpersonen zu leicht zu sein, um von der tVNS profitieren zu können.

Insgesamt weisen die genannten Studien und die vorliegenden Ergebnisse darauf hin, dass die tVNS über einen erhöhten Anteil phasischer Modi des LC nicht die Reaktionsbereitschaft in einfachen Aufgaben erhöhen kann. Sie ermöglicht aber, den Aufgabenfokus auf besonders schwierige Aufgaben zu lenken, um diese schneller beantworten zu können.

Die Analyse der tRNS-Effekte auf die RZ ergab sowohl bei der SRT als auch beim Oddball-Paradigma Verkürzungen der RZ mit hoher Signifikanz. Damit wird die Hypothese 4 bestätigt. In anderen Studien mit hochfrequenter tRNS wurden unterschiedliche Ergebnisse für RZ berichtet (Brevet-Aeby et al. 2019, Brauer et al. 2018, Popescu et al. 2016, Terney et al. 2008).

Terney et al. (2008) verbesserten zwar die kortikale Erregbarkeit bei Stimulation des linken Motorcortex, erzielten jedoch keine Verbesserung der RZ. Brauer et al. (2018) konnten bei rechtsseitiger frontozentraler tRNS weder während noch nach der Stimulation eine RZ-Verkürzung in einer Go/No-Go-Reaktionszeitaufgabe nachweisen. Demgegenüber erzielten Brevet-Aeby et al. (2019) bei Stimulation des rechten DLPFC in der gleichen Aufgabe verkürzte RZ nach Go-Signalen. Auch Popescu et al. (2016) stimulierten über dem PFC und verbesserten darunter die RZ bei einer arithmetischen Lernaufgabe. Bei einem Blick auf die Ergebnisse fällt auf, dass RZ-Verkürzungen in jenen Studien erzielt werden konnten, die direkt den DLPFC stimulierten. Auch entsprechend bisheriger Läsions- und Bildgebungsstudien, die frontale Kortexareale für schnelle Reaktionen verantwortlich machten (Pardo et al. 1991, Godefroy 2002), scheint der DLPFC relevant für die Reaktionsbereitschaft zu sein. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie unterstützen diese These ebenfalls.

Der genaue Wirkmechanismus der tRNS ist weitestgehend unklar, als ursächlich für die vielseitigen Wirkungen wird die stochastische Resonanz gesehen (Moss et al. 2004). Vor allem die Wahrnehmung profitiert vom Rauschen, das die sensorischen Verarbeitungsprozesse insbesondere schwelennah optimiert (Rufener et al. 2017). Auch eine spezifische NA-Erhöhung innerhalb des DLPFC erscheint denkbar (Rufener et al. 2018). Die vorliegende Studie zeigt, dass die tRNS über dem DLPFC sowohl die visuelle als auch die auditive Reizverarbeitung beschleunigen kann. Dies bestätigt die Annahme, dass visuelle und auditive Aufmerksamkeitsnetzwerke im frontalen Kortex lokalisiert sind (Braga et al. 2013), die bei frontaler Stimulation schneller aktiviert werden. Selbst in anderen Hirnregionen kann die tRNS spezifisch wirken. So erhöht sie über dem auditiven Kortex die Erregbarkeit und verbessert die auditive Wahrnehmung (van Doren et al. 2014, Rufener et al. 2017).

Die Lokalisation der Stimulation spielt für die auftretenden Effekte eine entscheidende Rolle. Es ist seit langer Zeit bekannt, dass die Wachsamkeit neben frontalen Hirnstrukturen (Tartaglione et al. 1987) vor allem von der Aktivität der rechten Hemisphäre des Gehirns abhängig ist (Petersen und Posner 2012). Rechtsseitige Hirnstrukturen werden unabhängig von der Lateralität der eintreffenden sensorischen Information deutlich stärker durchblutet (Pardo et al. 1991). Ládavas et al. (1989) stellten die Wichtigkeit der rechten Hemisphere insbesondere für die visuelle Aufmerksamkeit heraus. Sturm et al. (1999) zeigten bei einer einfachen visuellen Reaktionszeitaufgabe die Beteiligung eines rechtsseitigen Netzwerks, das frontale, parietale und thalamische Strukturen sowie Teile des Hirnstamms beinhaltet. Für die tVNS können die vorliegenden Studienergebnisse bedeuten, dass die NA-Spiegel-Erhöhung nicht

genügt, um eine signifikante Spiegel-Erhöhung in der rechten Hemisphäre zu erreichen. Es ist möglich, dass die unspezifische NA-Ausschüttung aus dem LC in den beteiligten Arealen der jeweiligen Aufgabe nicht zu einem messbaren Effekt führt. Die vorliegenden Ergebnisse heben den Einfluss des linken DLPFC für die Verarbeitung und Reaktion sensorischer Stimuli hervor. Für zukünftige Studien kann eine Stimulation des rechten DLPFC durch tRNS von Interesse sein, um eine eventuelle seitenspezifische Wirksamkeit ausschließen zu können.

Neben der Sinnesmodalität unterscheiden sich der SRT und das Oddball-Paradigma auch in der Reizwahrscheinlichkeit. Die erhöhte Erregbarkeit durch tRNS kann daher sowohl Prozesse mit neuartigen Reizmustern wie beim Oddball-Paradigma als auch vorprogrammierte, erwartbare Abläufe des SRT positiv beeinflussen. Die tRNS scheint dabei insbesondere die kortikale Funktion des Aufmerksamkeitsfilters zu fördern, welche das Oddball-Paradigma mit dem Faktor Reizmusterunterscheidung sowie selten auftretenden Zielstimuli testet.

5.2.2 Aufmerksamkeitsverschiebungen

Zur Überprüfung der kognitiven Flexibilität in der visuellen Aufmerksamkeit wurde der IED angewandt. Es wurden jeweils für die Stufen des IDS und des EDS sowie für die Stufen des Umkehrlernens die benötigten Versuchsanzahlen ermittelt und unter den verschiedenen Stimulationsbedingungen verglichen. Dabei konnte weder unter tVNS noch unter tRNS eine der genannten Versuchsanzahlen reduziert werden. Hypothesen 5 und 6 können daher nicht bestätigt werden.

Es gibt den Recherchen nach noch keine Studie, die die Auswirkungen von tVNS auf den IED getestet hat. Die Studienergebnisse von Janitzky et al. (2015) dienen in dieser Studie jedoch als Grundlage für die Anwendung dieses Testverfahrens. Sie verwendeten den ASST als Äquivalent des IED im Tiermodell, legten den LC während der Durchführung still und erzielten darunter eine deutlich schlechtere Leistung bei Aufgaben mit geforderter kognitiver Flexibilität. Umgekehrt wurde erwartet, dass beim Menschen unter Stimulation des LC eine Verbesserung der IED-Leistung erfolgen kann. Diese These konnte nicht gestützt werden.

Colzato et al. (2018) zeigten unter tVNS eine Störung des Arbeitsflusses, was konsekutiv auch eine erhöhte Flexibilität der Aufmerksamkeit bedeuten kann. Deren Ergebnisse stehen im Einklang mit dem LC-NA-System und der Network-Reset-Theorie (Bouret und Sara 2005), da der durch tVNS gestärkte phasische Modus des LC explorative Phasen einleitet, die einer neuen

Aufmerksamkeitsbildung dienen und dafür aktuelle Prozesse wie den Arbeitsfluss unterbrechen. Jedoch konnte eine erhöhte kognitive Flexibilität unter tVNS in dieser Studie nicht messbar gemacht werden.

Es ist denkbar, dass die Einschränkung des Arbeitsflusses unter tVNS einen gleich großen Einfluss auf die IED-Ergebnisse hat, wie es auch der positive Effekt auf die kognitive Flexibilität hat und sich diese beiden Effekte ausgleichen. Dies kann auch eine fehlende Beeinträchtigung der IED-Leistung erklären. Denn hohe NA-Konzentrationen wie unter tVNS können sowohl auf Zell- als auch auf Verhaltensebene zu verringerter Leistung führen (Berridge und Waterhouse 2003). Hinzu kommt, dass im Gegensatz zur durchgehenden Stilllegung bei Janitzky et al. (2015) eine intermittierende Stimulation des LC durch tVNS erfolgte. So erscheint es möglich, dass der transkutane Vagusnervstimulator in den Phasen der kognitiven Flexibilität nicht stimulierte und diese daher nicht positiv beeinflusst werden konnte. Groves und Brown (2005) zeigten, dass das LC-NA-System innerhalb von Sekunden bis Minuten nach VNS eine erhöhte Aktivität aufweist. Es stellt sich aber die Frage, wie langanhaltend die NA-Konzentration bei einmaliger tVNS erhöht bleibt und dementsprechend Effekte zu erwarten sind. Zu Bedenken ist auch ein möglicher Gewöhnungseffekt mit weniger starker NA-Ausschüttung des LC, der bereits bei Ratten nachgewiesen werden konnte (Vankov et al. 1995). Schließlich wurde zum Zeitpunkt des IED bereits 75 min tVNS appliziert, was fehlende Stimulationseffekte durch Gewöhnung erklären könnte.

Eine Bestätigung der Ergebnisse von Janitzky et al. (2015) konnte auch in Medikamentenstudien nicht erfolgen. Diese versuchten, bei gesunden Testpersonen die NA-Wirkung unter anderem mit Clonidin oder Beta-Blockern zu hemmen und konnten keine Auswirkungen auf die kognitive Flexibilität nachweisen (Chamberlain und Robbins 2013). Es ist einerseits denkbar, dass gesunde Testpersonen genügend Kompensationsmechanismen bzw. Reserven besitzen, um sowohl erniedrigte als auch erhöhte NA-Konzentrationen auf Verhaltensebene insbesondere in einem kurzfristigen Rahmen auszugleichen. Dieser Ansatz kann auch die vorliegenden Studienergebnisse erklären. Andererseits sind Medikamente durch metabolische Einflüsse einerseits und die Blut-Hirn-Schranke andererseits nicht in der Lage, die kortikalen Transmitter so zielgerichtet und stark zu beeinflussen, wie es direkte Stimulationen oder Manipulationen am LC sind.

An der erfolgreichen Ausübung des EDS ist nach Pajkossy et al. (2018) neben NA auch Dopamin notwendig, welches vor allem aus den Neuronen des Mittelhirns stammt. Auch wenn laut Janitzky et al. (2015) ein Mangel an NA dieses Transmittergleichgewicht stört und es zu schlechteren EDS-Leistungen kommt, bedeutet dies nicht, dass eine Erhöhung des NA unter

tVNS diese Leistung fördert. Es ist denkbar, dass nur eine Erhöhung beider Transmitter zu verbesserter Leistung führen kann. Hinzu kommt, dass VNS auch in der Lage ist, den Stoffwechsel anderer Transmitter wie GABA oder Acetylcholin zu verändern (Ben-Menachem et al. 1995, Marrosu et al. 2003, van Leusden et al. 2015). Welche Effekte durch diese Einflüsse eine Rolle spielen, ist nicht geklärt. Beste et al. (2016) zeigten, dass unter tVNS vor allem NA für die inhibitorische Kontrolle zuständig ist, die im Rahmen der kognitiven Flexibilität essentiell ist. Sie konnten auch zeigen, dass eine Beeinflussung nur dann möglich ist, wenn das Arbeitsgedächtnis deutlich involviert ist. Es erscheint daher möglich, dass der IED nicht geeignet ist, um eine ausreichend starke Arbeitsbelastung insbesondere für die jungen gesunden Testpersonen zu erzeugen und daher keine Stimulationseffekte erzielt werden konnten.

Auch für die tRNS liegen noch keine Studien zu Einflüssen auf den IED vor. Jedoch gibt es vereinzelt vergleichbare Daten für die Effekte von tDCS auf die Fähigkeit von Aufmerksamkeitsverschiebungen. Leite et al. (2011) erzielten bei Anwendung von a-tDCS über dem linken DLPFC eine verbesserte Leistung eines mit dem IED vergleichbaren kognitiven Tests. Messbar war dies anhand beschleunigter RZ, wobei keine Reduktion der Fehleranzahl unter Stimulation gezeigt werden konnte. Auch in einer späteren Untersuchung von Leite et al. (2013) konnte nur eine Verkürzung der RZ bei einer Aufmerksamkeitsverschiebungsaufgabe unter linksfrontaler a-tDCS beobachtet werden. Es ist möglich, dass sich die reine Anzahl der Fehler oder der Versuche nicht als Auswertungskriterium für junge gesunde Testpersonen eignet. Denn der IED steht eher für die Beurteilung kognitiver Störungen zur Verfügung. Eine Auswertung der RZ des IED erfolgte in der vorliegenden Arbeit nicht, dies sollte in kommenden Arbeiten jedoch mit ausgewertet werden, um abzuklären, ob tRNS und auch die tVNS darauf Auswirkungen haben können.

Plewnia et al. (2013) schlugen vor, dass die Verhaltenseffekte der tDCS von der individuellen Genetik der Testpersonen abhängig sind. So zeigten Testpersonen mit einer bestimmten Allelkombination, die mit erhöhten Dopaminwerten im präfrontalen Kortex assoziiert ist, bei a-tDCS über dem linken DLPFC eine eingeschränkte Fähigkeit, Aufmerksamkeitsverschiebungen durchzuführen. Wie jedoch die tDCS oder sogar die tRNS die Dopaminkonzentration beeinflussen, bleibt unklar. Es lässt sich aber vermuten, dass der individuelle Transmittergehalt über die Auswirkungen nicht invasiver Stimulationen entscheiden kann. Diesem Aspekt sollte in weiteren Forschungen nachgegangen werden.

Unter anderem bei Personen mit der Alzheimer-Erkrankung ist der DLPFC wesentlich an der Exekutivfunktion beteiligt (Khedr et al. 2014, Boggio et al. 2009). Heinzl et al. (2010) wiesen

DLPFC-Aktivierungen bei Depressiven insbesondere bei der Bewältigung des EDS nach, während diese Aktivierungen bei der gesunden Vergleichsgruppe ausblieben. Es finden sich aber zunehmend Hinweise, dass bei gesunden Testpersonen nicht der DLPC, sondern vielmehr der VLPFC bei Aufmerksamkeitsverschiebungen aktiv ist (Hampshire und Owen 2006, Heinzl et al. 2010). Diese Ergebnisse können einen Grund für die fehlenden tRNS-Effekte in der vorliegenden Arbeit darstellen. Gleichzeitig liefern sie einen Hinweis, dass die tRNS bei Applikation über dem DLPC diesen selektiv beeinflusst, ohne dabei auf benachbarte Strukturen wie den VLPFC oder den OFC einzuwirken. Andernfalls wären Auswirkungen beim EDS oder den Stufen des Umkehrlernens zu erwarten gewesen. Gleichzeitig geben die genannten Ergebnisse Anlass, bei zukünftigen Studien auf unterschiedliche Zielregionen nicht-invasiver Stimulationen bei Gesunden und neurologisch bzw. psychiatrisch Erkrankten zu achten, da ein direkter Vergleich beider Gruppen nicht möglich erscheint.

In der vorliegenden Studie wurde bei den Testpersonen ein Lerneffekt beim IED von der ersten zur dritten Sitzung festgestellt. Es ist möglich, dass dieser einen eventuellen Stimulationseffekt überdeckt. Jedoch gab die statistische Auswertung keinen Hinweis darauf. Einen Grund für den Lerneffekt können die teilweise sehr kurzen Sitzungsabstände darstellen. Insgesamt erscheint der Test aber auch unabhängig von der zeitlichen Komponente nicht für wiederholte Testungen geeignet. Das Grundprinzip für die erfolgreiche Absolvierung der Aufgabe wird bei der ersten Durchführung erlernt und dann in den folgenden Sitzungen weiter optimiert.

Bei ausbleibenden Effekten für den IED ist auch ein Deckeneffekt denkbar. Das liegt am ehesten an einer zu geringen Forderung der Testpersonen durch die Aufgabe. Für messbare Verhaltenseffekte müsste für gesunde junge Testpersonen eine anspruchsvollere Aufgabe gestellt werden. Viele Testpersonen benötigten auch bei der ersten Sitzung bereits wenig Versuche und kein Test musste wegen zu hoher Versuchsanzahlen abgebrochen werden. Für nachfolgende Studien ist es daher empfehlenswert, den IED nicht bei gesunden Testpersonen und nicht mehrfach anzuwenden. Stattdessen sollten Testverfahren verwendet werden, die eine stärkere Variabilität in den Verhaltensreaktionen der Testpersonen erfordern.

5.3 Zusätzliche Fehleranalyse

Neben den bereits genannten Fehlerquellen der Testverfahren sollen hier mögliche Einschränkungen durch den Versuchsablauf und die Stimulationsverfahren besprochen werden.

Bei dem Versuchsablauf wurde versucht, Fehler so gering wie möglich zu halten. Alle Sitzungen wurden von einer geschulten Person in der immer gleichen Räumlichkeit mit den gleichen Materialien durchgeführt, um einheitliche Abläufe in der Art und Reihenfolge der Elektroden- und Stimulatorenmontage zu gewährleisten. Mit Blick auf eine optimale Verblindung wurden die zeitlichen Abstände unter allen Stimulationsbedingungen eingehalten. Eine klare Limitation dieser Studie stellen jedoch die deutlichen Unterschiede in den Messzeitpunkten der Sitzungen dar. Da die Aufmerksamkeit im Tagesverlauf fluktuiert und sich Müdigkeit z.B. auch auf die P3-Parameter auswirken kann (Koshino et al. 1993), sind in kommenden Studien Vorgaben zur Tageszeit der Sitzungen empfohlen. Auch Mindest- und Maximalabstände zwischen einzelnen Sitzungen sollten festgelegt werden, um einerseits Erinnerungs- bzw. Lerneffekten vorzubeugen und um andererseits ähnliche individuelle Grundbedingungen bei der jeweiligen Testperson vorzufinden.

Insgesamt ist eine höhere Anzahl von Testpersonen notwendig, um festzustellen, ob sowohl die negativen als auch die positiven Ergebnisse auf große Populationen übertragbar sind. Da diese Studie aus einem rein jungen und gesunden Testpersonenkollektiv bestand, ist eine Ausweitung auf ältere sowie klinische Gruppen für kommende vergleichbare Studien sinnvoll. Eine Meta-Analyse, die die Auswirkungen auf das Arbeitsgedächtnis durch nicht-invasive Hirnstimulationen über dem DLPFC untersuchte, stellte bereits stärkere Effekte bei klinischen im Vergleich zu gesunden Gruppen fest (Brunoni und Vanderhasselt 2014).

Für die tVNS berichteten die Testpersonen ein spürbares Kribbeln. Es erfolgte jedoch keine fragebogengestützte Erhebung von möglichen Nebenwirkungen, sodass eine Wahrnehmung der Stimulation nicht objektiviert werden kann. Trotzdem stellte das merkbare Ausbleiben der tVNS nach 30 s in den anderen beiden Stimulationsbedingungen ein Problem für die Verblindung der Testpersonen dar. Als geeigneter für eine sham-Stimulation erwies sich in vorangegangenen Studien die Stimulation des Ohrläppchens durch den transkutanen Vagusnervstimulator. Dabei kommt es auch zu einem intermittierendem Kribbelgefühl, ohne aber eine Stimulation des Vagusnervs nach sich zu ziehen (Fallgatter et al. 2003). Bei tRNS berichtete keine Testperson über eine sensible Wahrnehmung, jedoch kam es durch die Stimulation über dem linken DLPFC zu starken elektrischen Artefakten im EEG, die keine Auswertung der vorderen zentralen Elektroden (Fz und Cz entsprechend des internationalen 10-20-Systems) zuließen. Die typischerweise parietale Verteilung der P3 lässt aber vermuten, dass über der Pz-Elektrode die größte Amplitude nachweisbar ist (Warren et al. 2019) und die vorliegenden Ergebnisse nicht von der Auswertung weiterer zentraler Elektroden profitieren würden.

Bei ausbleibenden Verhaltenseffekten für die tVNS sowie für die tRNS im IED muss außerdem eine unzureichende Stimulation bedacht werden. Roosevelt et al. (2006) stellten bei Ratten fest, dass eine VNS mit 0,5 mA zwar die NA-Konzentration im Hippocampus erhöht, im Kortex konnte eine NA-Erhöhung aber erst bei 1,0 mA erreicht werden. Auch elektrophysiologische Effekte sowie Auswirkungen auf Lernen und Gedächtnis sind von der Intensität abhängig (Roosevelt et al. 2006). 1,0 mA kann daher einen Ansatz darstellen, jedoch gilt entsprechend der klinischen Anwendung und vergleichbaren aktuellen Studien 0,5 mA als allgemeiner Konsens für die tVNS. Es bleibt ebenfalls zu bedenken, dass das Kribbelgefühl vor allem bei zunehmender Intensität auch als störend empfunden wird und daher zu einer Ablenkung führen kann. Die Verhaltenseffekte können dadurch abgeschwächt oder insbesondere dann verschleiert werden, wenn sensible Reize in den beiden anderen Bedingungen fehlen. Eine weitere Möglichkeit bietet eine individuelle Intensitätsermittlung entsprechend Ventura-Bort et al. (2018), bei der die Intensität oberhalb der Wahrnehmungsschwelle, aber knapp unterhalb der Schmerzgrenze liegt. Im Mittel wurde dabei mit 1,3 mA stimuliert. Die Anwendung hochfrequenter tRNS zeigt erst bei 1 mA Wirkung (Terney et al. 2008, Moliadze et al. 2012), für 1,5 mA konnte die kortikospinale Erregbarkeit gesteigert werden (Jooss et al. 2019). Wie sich aber unterschiedliche Stimulationsparameter auf die NA-Freisetzung und die allgemeine Erregbarkeit auswirken, bleibt noch zu erforschen. Angesichts unterschiedlicher individueller biologischer Gegebenheiten wie Schädeldicke, basale Transmitter-Spiegel oder die Ausdehnung der Gyri und Sulci des Gehirns (Rufener et al. 2018) erscheinen aber individualisierte Stimulationsparameter für tVNS und tRNS sinnvoll.

Im Gegensatz zu anderen Studien wurde für die tVNS eine sehr lange Vorstimulationszeit von 1 h verwendet. Ein Vorteil gegenüber kürzerer oder keiner Vorstimulation in vergleichbaren Studien ergab sich aber nicht. Daher erscheint auch aus Gründen der Praktikabilität des Versuchsablaufs eine kürzere Vorstimulationszeit von z.B. 15-20 min (Colzato et al. 2018, Jongkees et al. 2018) sinnvoll.

Zur Bestätigung wirksamer Stimulationseffekte dienen in dieser Studie die positiven elektrophysiologischen Ergebnisse. Auf physiologische Assays wie α -Amylase-Bestimmungen und vagusinduzierte Potentiale zum Nachweis der tVNS-Wirkung oder Erregbarkeitsmessungen (Terney et al. 2008) und hämodynamische Aufnahmen (Snowball et al. 2013) zum Nachweis der tRNS-Wirkung wurde in der vorliegenden Arbeit verzichtet, da zahlreiche Wirkungsnachweise von regelhaft angewandter tVNS und tRNS vorliegen.

5.4 Ausblick

Sowohl für die tVNS als auch für die tRNS ergaben sich signifikante Verbesserungen auf elektrophysiologischer Ebene, wobei die tRNS zusätzlich auch auf Verhaltensebene Effekte zeigen konnte. Berücksichtigt man die kleine Anzahl von 20 Testpersonen, so sind diese Ergebnisse doch beachtlich. Insgesamt sind beide Stimulationsarten in der Lage, verschiedene Bereiche der Aufmerksamkeit zu beeinflussen. Auch wenn dafür noch intensivere Studien notwendig sind, besteht die berechtigte Hoffnung, dass sich sowohl die tVNS als auch die tRNS langfristig als zusätzliche Therapieoption insbesondere neuropsychiatrischer Erkrankungen etablieren können.

Die tVNS konnte in der vorliegenden Studie die P3-Amplitude signifikant bei Gesunden erhöhen. Vornehmlich für Erkrankungen, die häufig mit einer erniedrigten P3-Amplitude einhergehen, wie z.B. ADHS (Woltering et al. 2013) oder die Schizophrenie (Mathalon et al. 2000), kann die tVNS eine zusätzliche add-on Option zu bestehenden medikamentösen und psychotherapeutischen Therapien darstellen. Weitere Untersuchungen, insbesondere an klinischen Gruppen, sind dazu notwendig. Die RZ konnten mithilfe der tVNS nicht beeinflusst werden, was im Einklang mit früheren Studien steht (Hoppe et al. 2001, Jacobs et al. 2015, Steenbergen et al. 2015, Jongkees et al. 2018). Für zukünftige Studien sollte der Fokus daher eher auf andere Verhaltensparameter gelegt werden. Zum Beispiel können vor allem im Rahmen von Demenzerkrankungen die Merk- und Wiedererkennungsfähigkeit sowie im Rahmen neurodegenerativer Erkrankungen die motorische Kontrolle von Interesse sein.

Die tRNS bewirkte bei den gesunden, jungen Testpersonen signifikant verkürzte P3-Latenzen sowie verkürzte RZ im SRT und Oddball-Paradigma. Auch dieser positive Einfluss muss in klinischen Studien weiter erforscht werden. Besonders Erkrankungen, die mit verlängerten P3-Latenzen und RZ einhergehen, sollten dabei in den Vordergrund gestellt werden. Dazu gehören Schädel-Hirn-Traumata (Cui et al. 2009), die Parkinson-Krankheit (Antal et al. 2000), Demenzerkrankungen (Kamei 2012, St Clair et al. 1985), aber auch leichte kognitive Einschränkungen mit zunehmendem Alter (Cid-Fernández et al. 2019, Papaliagkas et al. 2011). Denkbar ist, dass die tRNS einen Progress der genannten Erkrankungen verzögern und deshalb auch prophylaktisch ab einer bestimmten Altersgruppe eingesetzt werden kann.

Gründe für die fehlenden Verhaltenseffekte im IED wurden bereits besprochen. Da dem LC-NA-System eine große Rolle bei Aufmerksamkeitsverschiebungen zugesprochen wird, ist es trotz dieser negativen Ergebnisse realistisch, dass die tVNS darauf positiv einwirken kann. Es

sollten insbesondere für Gesunde anspruchsvollere Testverfahren verwendet werden, die im Gegensatz zum IED vielfältige Verhaltensreaktionen messbar machen. Versuche mit Erkrankungsgruppen mit eingeschränkter Fähigkeit für Aufmerksamkeitswechsel, wie Erkrankte mit Autismus-Spektrum-Störungen (Yerys et al. 2009) oder der Parkinson-Krankheit (Monchi et al. 2004), sind dafür außerdem von Nöten.

Die Studie zeigt sehr heterogene Ergebnisse und deutliche Unterschiede in der Wirkung der tVNS und der tRNS. Man kann annehmen, dass die beobachteten Effekte neben unterschiedlichen Stimulationsparametern auch auf unterschiedliche Wirkungsweisen zurückzuführen sind. Wahrscheinlich haben jedoch beide Stimulationsarten diverse Nebeneffekte und erzielen nicht nur eine spezifische Wirkung am Stimulationsort. So kann der Grad der Erregungsänderung, die durch die Stimulation entsteht, verschieden sein. Die Studie liefert mithilfe der tVNS weitere Nachweise für das LC-NA-System sowie die LC-P3-Hypothese. Spezifische Wirkungen eines erhöhten NA-Spiegels nach LC-Stimulation nur in Arealen der Aufmerksamkeitsfunktion sind unwahrscheinlich. Die tRNS wird fokal appliziert, trotzdem können dabei neben dem DLPFC auch andere Hirnregionen, unter anderem das LC-NA-System, nicht-selektiv stimuliert werden. Dies entzieht sich im gewählten Studiendesign einer Überprüfung, jedoch stellen multifokale Stimulationen einen möglichen Therapieansatz komplexer neuropsychiatrischer Krankheitsbilder dar.

Ob zur Symptomlinderung z.B. bei chronischen Schmerzen und Tinnitusbeschwerden oder zur Prophylaxe von Aufmerksamkeits- oder Motorikdefiziten neuropsychiatrischer Erkrankungen, die Einflüsse nicht-invasiver Stimulationsmethoden bleiben ein weiterhin spannendes und zu erforschendes Feld. Nicht zuletzt steigt die Bedeutsamkeit, da im Zuge des demographischen Wandels auch die Anzahl neurologischer Erkrankungen zunehmen wird, die zuverlässige und effiziente Behandlungsmethoden erforderlich machen. Die vielseitigen Wirkungsweisen nicht-invasiver Stimulationen besitzen das Potenzial, symptomreiche neuropsychiatrische Erkrankungen abzumildern oder sogar einzudämmen. Die Forschung zu tRNS und tVNS ist noch in den Anfängen, gewinnt aber zunehmend an Aufmerksamkeit. Mit dieser Arbeit wurde versucht, die lückenhafte Studienlage (weiter) zu verbessern.

6 Zusammenfassung

Hintergrund: Die selektive Aufmerksamkeit ist eine wichtige Kernkompetenz des Menschen, um zielgerichtet einkommende Informationen nach Wichtigkeit einordnen zu können. Nicht nur im Zuge des demographischen Wandels nimmt die Anzahl neurodegenerativer und neuropsychiatrischer Erkrankungen zu, die oft auch mit einer Einschränkung der Aufmerksamkeit einhergehen. Daher wächst der Bedarf an einfachen, nicht-invasiven und zuverlässigen Verfahren zur Verbesserung von Aufmerksamkeitsprozessen. Die transkutane Vagusnervstimulation (tVNS) und die transkranielle Random Noise Stimulation (tRNS) wurden systematisch auf ihre Beteiligung an der Regulation der selektiven Aufmerksamkeit bewertet.

Methodik: Mit einem randomisierten, einfach verblindeten, sham-kontrollierten Cross-over-Studiendesign wurden die Effekte von tVNS am linken Ohr und tRNS über dem linken dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) an 20 gesunden jungen Testpersonen während einer visuellen Reaktionszeitaufgabe (SRT), eines auditiven Oddball-Paradigmas mit Ermittlung der P3 und eines intra- und extradimensionalen Set Shift (IED) überprüft.

Ergebnisse: Sowohl auf Verhaltens- als auch auf elektrophysiologischer Ebene zeigte die Studie signifikante stimulationsabhängige Modulationen der auditiven und visuellen selektiven Aufmerksamkeit. Im Vergleich zur sham-Stimulation erreichten beide Stimulationen eine Verkürzung der P3-Latenz, wobei nur tVNS die P3-Amplitude erhöhte. Die tRNS verkürzte zusätzlich die Reaktionszeiten auf Zielreize im SRT und Oddball-Paradigma.

Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse zeigen, dass tVNS und tRNS die selektive Aufmerksamkeit auf unterschiedliche Weise positiv beeinflussen können. Es wurden weitere Hinweise für die LC-P3-Hypothese geliefert und gezeigt, wie tVNS über das noradrenerge System Einfluss auf die selektive Aufmerksamkeit nimmt. TRNS ist hingegen in der Lage, zeitliche Verbesserungen in der neuronalen Verarbeitungsgeschwindigkeit zu erzielen. Dabei wurde der frontale Kortex als Schlüsselregion der Reizerkennung und -verarbeitung herausgestellt. Beide Stimulationen bieten als nicht-invasive Verfahren einen vielversprechenden Behandlungsansatz neuropsychiatrischer Erkrankungsbilder.

Veröffentlichung

Teile dieser Arbeit wurden unter dem Titel

„Modulating auditory selective attention by non-invasive brain stimulation: Differential effects of transcutaneous vagal nerve stimulation and transcranial random noise stimulation.“

durch folgende Autoren

Katharina S. Rufener ^{1,2}, Ulrike Geyer ¹, Kathrin Janitzky ³, Hans-Jochen Heinze ^{1,2},
Tino Zaehle ^{1,2},

¹ Department of Neurology, Otto-von-Guericke University, Magdeburg, Germany

² Center for Behavioral Brain Sciences, Magdeburg, Germany

³ Department of Neurology, Krankenhaus St. Elisabeth, Damme, Germany

in der Zeitschrift

“European Journal of Neuroscience”, Volume 48, Issue 6, Pages 1-9

unter der DOI: [10.1111/ejn.14128](https://doi.org/10.1111/ejn.14128) veröffentlicht.

Literaturverzeichnis

1. Alho K, Salmi J, Koistinen S, Salonen O, Rinne T: Top-down controlled and bottom-up triggered orienting of auditory attention to pitch activate overlapping brain networks. *Brain research*. 1626. 136–145 (2015).
2. Ambrus GG, Paulus W, Antal A: Cutaneous perception thresholds of electrical stimulation methods: comparison of tDCS and tRNS. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 121. 1908–1914 (2010).
3. Ambrus GG, Zimmer M, Kincses ZT, Harza I, Kovács G, Paulus W, Antal A: The enhancement of cortical excitability over the DLPFC before and during training impairs categorization in the prototype distortion task. *Neuropsychologia*. 49. 1974–1980 (2011).
4. Antal A, Dibó G, Kéri S, Gábor K, Janka Z, Vécsei L, Benedek G: P300 component of visual event-related potentials distinguishes patients with idiopathic parkinson's disease from patients with essential tremor. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*. 107. 787–797 (2000).
5. Antal A, Herrmann CS: Transcranial Alternating Current and Random Noise Stimulation: Possible Mechanisms. *Neural Plasticity*. 2016. 1–12 (2016).
6. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.: S1-Leitlinie "erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter". https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-0411_S1_Erster-epileptischer-Anfall_Epilepsien_2018-05.pdf, zuletzt geprüft am: 13.03.2019.
7. Aston-Jones G, Cohen JD: An integrative theory of locus coeruleus-norepinephrine function: adaptive gain and optimal performance. *Annual review of neuroscience*. 28. 403–450 (2005).
8. Aston-Jones G, Rajkowski J, Kubiak P, Alexinsky T: Locus coeruleus neurons in monkey are selectively activated by attended cues in a vigilance task. *J. Neurosci*. 14. 4467–4480 (1994).
9. Barbey AK, Koenigs M, Grafman J: Dorsolateral prefrontal contributions to human working memory. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*. 49. 1195–1205 (2013).

10. Barnard EA, Skolnick P, Olsen RW, Mohler H, Sieghart W, Biggio G, Braestrup C, Bateson AN, Langer SZ: International Union of Pharmacology. XV. Subtypes of gamma-aminobutyric acidA receptors: classification on the basis of subunit structure and receptor function. *Pharmacological reviews*. 50. 291–313 (1998).
11. Bauer S, Baier H, Baumgartner C, Bohlmann K, Fauser S, Graf W, Hillenbrand B, Hirsch M, Last C, Lerche H, Mayer T, Schulze-Bonhage A, Steinhoff BJ, Weber Y, Hartlep A, Rosenow F, Hamer HM: Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation (tVNS) for Treatment of Drug-Resistant Epilepsy: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial (cMPsE02). *Brain stimulation*. 9. 356–363 (2016).
12. Beats BC, Sahakian BJ, Levy R: Cognitive performance in tests sensitive to frontal lobe dysfunction in the elderly depressed. *Psychological medicine*. 26. 591–603 (1996).
13. Behrmann M, Geng JJ, Shomstein S: Parietal cortex and attention. *Current opinion in neurobiology*. 14. 212–217 (2004).
14. Ben-Menachem E, Hamberger A, Hedner T, Hammond EJ, Uthman BM, Slater J, Treig T, Stefan H, Ramsay RE, Wernicke JF: Effects of vagus nerve stimulation on amino acids and other metabolites in the CSF of patients with partial seizures. *Epilepsy Research*. 20. 221–227 (1995).
15. Berridge CW, Waterhouse BD: The locus coeruleus–noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes. *Brain Research Reviews*. 42. 33–84 (2003).
16. Beste C, Steenbergen L, Sellaro R, Grigoriadou S, Zhang R, Chmielewski W, Stock A-K, Colzato L: Effects of Concomitant Stimulation of the GABAergic and Norepinephrine System on Inhibitory Control - A Study Using Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation. *Brain stimulation*. 9. 811–818 (2016).
17. Birrell JM, Brown VJ: Medial frontal cortex mediates perceptual attentional set shifting in the rat. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 20. 4320–4324 (2000).
18. Bliss TV, Lomo T: Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *The Journal of physiology*. 232. 331–356 (1973).

19. Boggio PS, Khoury LP, Martins DCS, Martins OEMS, Macedo EC de, Fregni F: Temporal cortex direct current stimulation enhances performance on a visual recognition memory task in Alzheimer disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 80. 444–447 (2009).
20. Bouret S, Sara SJ: Network reset: a simplified overarching theory of locus coeruleus noradrenaline function. *Trends in neurosciences*. 28. 574–582 (2005).
21. Braga RM, Wilson LR, Sharp DJ, Wise RJS, Leech R: Separable networks for top-down attention to auditory non-spatial and visuospatial modalities. *NeuroImage*. 74. 77–86 (2013).
22. Bramon E, Shaikh M, Broome M, Lappin J, Bergé D, Day F, Woolley J, Tabraham P, Madre M, Johns L, Howes O, Valmaggia L, Pérez V, Sham P, Murray RM, McGuire P: Abnormal P300 in people with high risk of developing psychosis. *NeuroImage*. 41. 553–560 (2008).
23. Brauer H, Kadish NE, Pedersen A, Siniatchkin M, Moliadze V: No Modulatory Effects when Stimulating the Right Inferior Frontal Gyrus with Continuous 6 Hz tACS and tRNS on Response Inhibition: A Behavioral Study. *Neural Plasticity*. 2018. 1–11 (2018).
24. Brevet-Aeby C, Mondino M, Poulet E, Brunelin J: Three repeated sessions of transcranial random noise stimulation (tRNS) leads to long-term effects on reaction time in the Go/No Go task. *Neurophysiologie clinique = Clinical neurophysiology*. 49. 27–32 (2019).
25. Bromm B: Die Natrium-Gleichrichtung der unterschwellig erregten Membran in der quantitativen Formulierung der Ionentheorie. *Pflugers Archiv : European journal of physiology*. 302. 233–244 (1968).
26. Brouwer WH, Ponds RW, van Wolffelaar PC, van Zomeren AH: Divided attention 5 to 10 years after severe closed head injury. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*. 25. 219–230 (1989).
27. Brown SBRE, van der Wee NJA, van Noorden MS, Giltay EJ, Nieuwenhuis S: Noradrenergic and cholinergic modulation of late ERP responses to deviant stimuli. *Psychophysiology*. 52. 1620–1631 (2015).
28. Brunoni AR, Vanderhasselt M-A: Working memory improvement with non-invasive brain stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex: a systematic review and meta-analysis. *Brain and cognition*. 86. 1–9 (2014).

29. Cambridge Cognition Ltd: Intra-Extra Dimensional Set Shift (IED). <http://www.cambridgecognition.com/cantab/cognitive-tests/executive-function/intra-extra-dimensional-set-shift-ied/>, zuletzt geprüft am: 22.05.2019.
30. Camicioli RM, Wieler M, Frias CM de, Martin WRW: Early, untreated Parkinson's disease patients show reaction time variability. *Neuroscience letters*. 441. 77–80 (2008).
31. Capone F, Assenza G, Di Pino G, Musumeci G, Ranieri F, Florio L, Barbato C, Di Lazzaro V: The effect of transcutaneous vagus nerve stimulation on cortical excitability. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*. 122. 679–685 (2015).
32. Cappelletti M, Gessaroli E, Hithersay R, Mitolo M, Didino D, Kanai R, Cohen Kadosh R, Walsh V: Transfer of cognitive training across magnitude dimensions achieved with concurrent brain stimulation of the parietal lobe. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 33. 14899–14907 (2013).
33. Carreno FR, Frazer A: The Allure of Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation as a Novel Therapeutic Modality. *Biological psychiatry*. 79. 260–261 (2016).
34. Chaieb L, Kovacs G, Cziraki C, Greenlee M, Paulus W, Antal A: Short-duration transcranial random noise stimulation induces blood oxygenation level dependent response attenuation in the human motor cortex. *Experimental brain research*. 198. 439–444 (2009).
35. Chaieb L, Paulus W, Antal A: Evaluating aftereffects of short-duration transcranial random noise stimulation on cortical excitability. *Neural Plasticity*. 2011. 1–6 (2011).
36. Chamberlain SR, Robbins TW: Noradrenergic modulation of cognition: therapeutic implications. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*. 27. 694–718 (2013).
37. Chan RCK, Shum D, Touloupoulou T, Chen EYH: Assessment of executive functions: review of instruments and identification of critical issues. *Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*. 23. 201–216 (2008).
38. Chandler D, Waterhouse BD: Evidence for broad versus segregated projections from cholinergic and noradrenergic nuclei to functionally and anatomically discrete subregions of prefrontal cortex. *Frontiers in behavioral neuroscience*. 6. 1–9 (2012).
39. Cid-Fernández S, Lindín M, Díaz F: The importance of age in the search for ERP biomarkers of aMCI. *Biological Psychology*. 142. 108–115 (2019).

40. Clancy JA, Mary DA, Witte KK, Greenwood JP, Deuchars SA, Deuchars J: Non-invasive vagus nerve stimulation in healthy humans reduces sympathetic nerve activity. *Brain stimulation*. 7. 871–877 (2014).
41. Clayton EC, Rajkowski J, Cohen JD, Aston-Jones G: Phasic activation of monkey locus ceruleus neurons by simple decisions in a forced-choice task. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 24. 9914–9920 (2004).
42. Collins LF, Long CJ: Visual reaction time and its relationship to neuropsychological test performance. *Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*. 11. 613–623 (1996).
43. Colzato LS, Wolters G, Peifer C: Transcutaneous vagus nerve stimulation (tVNS) modulates flow experience. *Experimental brain research*. 236. 253–257 (2018).
44. Cools R, Clark L, Robbins TW: Differential responses in human striatum and prefrontal cortex to changes in object and rule relevance. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 24. 1129–1135 (2004).
45. Corbetta M, Shulman GL: Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature reviews. Neuroscience*. 3. 201–215 (2002).
46. Cui Y, Liu F, Zhang X-y, Tang P, Liu P, Zhang B, Liu J-h: Auditory P300 in the patients with traumatic brain injury. *Fa yi xue za zhi*. 25. 19–23 (2009).
47. Deary IJ, Der G, Graeme F: Reaction times and intelligence differences A population-based cohort study. *Intelligence*. 29. 389–399 (2001).
48. D'Erme P, Robertson I, Bartolomeo P, Daniele A, Gainotti G: Early rightwards orienting of attention on simple reaction time performance in patients with left-sided neglect. *Neuropsychologia*. 30. 989–1000 (1992).
49. Desimone R, Duncan J: Neural mechanisms of selective visual attention. *Annual review of neuroscience*. 18. 193–222 (1995).
50. Dias R, Robbins TW, Roberts AC: Primate analogue of the Wisconsin Card Sorting Test: effects of excitotoxic lesions of the prefrontal cortex in the marmoset. *Behavioral neuroscience*. 110. 872–886 (1996).
51. Dietrich S, Smith J, Scherzinger C, Hofmann-Preiss K, Freitag T, Eisenkolb A, Ringler R: A novel transcutaneous vagus nerve stimulation leads to brainstem and cerebral activations

- measured by functional MRI. *Biomedizinische Technik. Biomedical engineering.* 53. 104–111 (2008).
52. Dissanayaka TD, Zoghi M, Farrell M, Egan GF, Jaberzadeh S: Sham transcranial electrical stimulation and its effects on corticospinal excitability: a systematic review and meta-analysis. *Reviews in the neurosciences.* 29. 223–232 (2018).
53. Donchin E: Presidential address, 1980. Surprise!. Surprise? *Psychophysiology.* 18. 493–513 (1981).
54. Donchin E, Coles MGH: Is the P300 component a manifestation of context updating? *Behav Brain Sci.* 11. 355–425 (1988).
55. Dorr AE, Debonnel G: Effect of Vagus Nerve Stimulation on Serotonergic and Noradrenergic Transmission. *J Pharmacol Exp Ther.* 318. 890–898 (2006).
56. Downes JJ, Roberts AC, Sahakian BJ, Evenden JL, Morris RG, Robbins TW: Impaired extra-dimensional shift performance in medicated and unmedicated Parkinson's disease: Evidence for a specific attentional dysfunction. *Neuropsychologia.* 27. 1329–1343 (1989).
57. Duncan CC, Kaye WH: Effects of clonidine on event-related potential measures of information processing. *Electroencephalography and clinical neurophysiology. Supplement.* 40. 527–531 (1987).
58. Duncan J: The multiple-demand (MD) system of the primate brain: mental programs for intelligent behaviour. *Trends in cognitive sciences.* 14. 172–179 (2010).
59. Duncan-Johnson CC: Young Psychophysicologist Award Address, 1980. *Psychophysiology.* 18. 207–215 (1981).
60. Dykiert D, Der G, Starr JM, Deary IJ: Age differences in intra-individual variability in simple and choice reaction time: systematic review and meta-analysis. *PloS one.* 7. e45759 (2012).
61. Evans C, Banissy MJ, Charlton RA: The efficacy of transcranial random noise stimulation (tRNS) on mood may depend on individual differences including age and trait mood. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology.* 129. 1201–1208 (2018).
62. Fallgatter AJ, Neuhauser B, Herrmann MJ, Ehlis A-C, Wägener A, Scheuerpflug P, Reiners K, Riederer P: Far field potentials from the brain stem after transcutaneous vagus nerve

- stimulation. *Journal of neural transmission* (Vienna, Austria : 1996). 110. 1437–1443 (2003).
63. Fertonani A, Pirulli C, Miniussi C: Random noise stimulation improves neuroplasticity in perceptual learning. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 31. 15416–15423 (2011).
64. Fiene M, Rufener KS, Kuehne M, Matzke M, Heinze H-J, Zaehle T: Electrophysiological and behavioral effects of frontal transcranial direct current stimulation on cognitive fatigue in multiple sclerosis. *Journal of neurology*. 265. 607–617 (2018).
65. Fischer R, Ventura-Bort C, Hamm A, Weymar M: Transcutaneous vagus nerve stimulation (tVNS) enhances conflict-triggered adjustment of cognitive control. *Cognitive, affective & behavioral neuroscience*. 18. 680–693 (2018).
66. Frangos E, Ellrich J, Komisaruk BR: Non-invasive Access to the Vagus Nerve Central Projections via Electrical Stimulation of the External Ear: fMRI Evidence in Humans. *Brain stimulation*. 8. 624–636 (2015).
67. Frith CD, Done DJ: Routes to action in reaction time tasks. *Psychological research*. 48. 169–177 (1986).
68. Frodl T, Meisenzahl EM, Müller D, Leinsinger G, Juckel G, Hahn K, Möller HJ, Hegerl U: The effect of the skull on event-related P300. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 112. 1773–1776 (2001).
69. Garavan H, Hester R, Murphy K, Fassbender C, Kelly C: Individual differences in the functional neuroanatomy of inhibitory control. *Brain research*. 1105. 130–142 (2006).
70. Ghacibeh GA, Shenker JI, Shenal B, Uthman BM, Heilman KM: The influence of vagus nerve stimulation on memory. *Cognitive and behavioral neurology : official journal of the Society for Behavioral and Cognitive Neurology*. 19. 119–122 (2006).
71. Godefroy O: SRT lengthening: role of an alertness deficit in frontal damaged patients. *Neuropsychologia*. 40. 2234–2241 (2002).
72. Gonsalvez CL, Polich J: P300 amplitude is determined by target-to-target interval. *Psychophysiology*. 39. 388–396 (2002).

73. Gorelova N, Seamans JK, Yang CR: Mechanisms of dopamine activation of fast-spiking interneurons that exert inhibition in rat prefrontal cortex. *Journal of neurophysiology*. 88. 3150–3166 (2002).
74. Groves DA, Brown VJ: Vagal nerve stimulation: a review of its applications and potential mechanisms that mediate its clinical effects. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 29. 493–500 (2005).
75. Hampshire A, Owen AM: Fractionating attentional control using event-related fMRI. *Cerebral cortex* (New York, N.Y. : 1991). 16. 1679–1689 (2006).
76. Harley CW: Norepinephrine and dopamine as learning signals. *Neural Plasticity*. 11. 191–204 (2004).
77. Heinzl A, Northoff G, Boeker H, Boesiger P, Grimm S: Emotional processing and executive functions in major depressive disorder: dorsal prefrontal activity correlates with performance in the intra-extra dimensional set shift. *Acta neuropsychiatrica*. 22. 269–279 (2010).
78. Hervé-Minvielle A, Sara SJ: Rapid habituation of auditory responses of locus coeruleus cells in anaesthetized and awake rats. *Neuroreport*. 6. 1363–1368 (1995).
79. Hoppe C, Helmstaedter C, Scherrmann J, Elger CE: No evidence for cognitive side effects after 6 months of vagus nerve stimulation in epilepsy patients. *Epilepsy & behavior : E&B*. 2. 351–356 (2001).
80. Howland RH: Vagus Nerve Stimulation. *Current behavioral neuroscience reports*. 1. 64–73 (2014).
81. Huang F, Dong J, Kong J, Wang H, Meng H, Spaeth RB, Camhi S, Liao X, Li X, Zhai X, Li S, Zhu B, Rong P: Effect of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation on impaired glucose tolerance: a pilot randomized study. *BMC complementary and alternative medicine*. 1–8 (2014).
82. Huster RJ, Westerhausen R, Herrmann CS: Sex differences in cognitive control are associated with midcingulate and callosal morphology. *Brain structure & function*. 215. 225–235 (2011).

83. Inukai Y, Saito K, Sasaki R, Tsuiki S, Miyaguchi S, Kojima S, Masaki M, Otsuru N, Onishi H: Comparison of Three Non-Invasive Transcranial Electrical Stimulation Methods for Increasing Cortical Excitability. *Frontiers in human neuroscience*. 10. 1–7 (2016).
84. Isaacs ID, Duncan CP: Reversal and nonreversal shifts within and between dimensions in concept formation. *Journal of experimental psychology*. 64. 580–585 (1962).
85. Jacobs HIL, Riphagen JM, Razat CM, Wiese S, Sack AT: Transcutaneous vagus nerve stimulation boosts associative memory in older individuals. *Neurobiology of aging*. 36. 1–8 (2015).
86. Janitzky K, Lippert MT, Engelhorn A, Tegtmeyer J, Goldschmidt J, Heinze H-J, Ohl FW: Optogenetic silencing of locus coeruleus activity in mice impairs cognitive flexibility in an attentional set-shifting task. *Frontiers in behavioral neuroscience*. 1–8 (2015).
87. Jongkees BJ, Immink MA, Finisguerra A, Colzato LS: Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation (tVNS) Enhances Response Selection During Sequential Action. *Frontiers in psychology*. 9. 1–8 (2018).
88. Joos K, Ridder D de, Vanneste S: The differential effect of low- versus high-frequency random noise stimulation in the treatment of tinnitus. *Experimental brain research*. 233. 1433–1440 (2015).
89. Jooss A, Haberbosch L, Köhn A, Rönnefarth M, Bathe-Peters R, Kozarzewski L, Fleischmann R, Scholz M, Schmidt S, Brandt SA: Motor Task-Dependent Dissociated Effects of Transcranial Random Noise Stimulation in a Finger-Tapping Task Versus a Go/No-Go Task on Corticospinal Excitability and Task Performance. *Frontiers in neuroscience*. 13. 1–12 (2019).
90. Joseph KC, Sitaram N: The effect of clonidine on auditory P300. *Psychiatry research*. 28. 255–262 (1989).
91. Kahneman D: Attention and effort. pp. 246. Prentice Hall. Englewood Cliffs (1973).
92. Kamei S: Electroencephalogram and event-related potential analyses in Parkinson disease. *Brain and nerve = Shinkei kenkyu no shinpo*. 64. 433–443 (2012).
93. Kang EK, Baek MJ, Kim S, Paik N-J: Non-invasive cortical stimulation improves post-stroke attention decline. *Restorative neurology and neuroscience*. 27. 645–650 (2009).

94. Keute M, Ruhnau P, Heinze H-J, Zaehle T: Behavioral and electrophysiological evidence for GABAergic modulation through transcutaneous vagus nerve stimulation. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 129. 1789–1795 (2018).
95. Khedr EM, Gamal NFE, El-Fetoh NA, Khalifa H, Ahmed EM, Ali AM, Noaman M, El-Baki AA, Karim AA: A double-blind randomized clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of Alzheimer's disease. *Frontiers in aging neuroscience*. 6. 1–12 (2014).
96. Kos T, Nikiforuk A, Rafa D, Popik P: The effects of NMDA receptor antagonists on attentional set-shifting task performance in mice. *Psychopharmacology*. 214. 911–921 (2011).
97. Koshino Y, Nishio M, Murata T, Omori M, Murata I, Sakamoto M, Isaki K: The influence of light drowsiness on the latency and amplitude of P300. *Clinical EEG electroencephalography*. 24. 110–113 (1993).
98. Kraus T, Hösl K, Kiess O, Schanze A, Kornhuber J, Forster C: BOLD fMRI deactivation of limbic and temporal brain structures and mood enhancing effect by transcutaneous vagus nerve stimulation. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*. 114. 1485–1493 (2007).
99. Ládavas E, Del Pesce M, Provinciali L: Unilateral attention deficits and hemispheric asymmetries in the control of visual attention. *Neuropsychologia*. 27. 353–366 (1989).
100. Lapiz MDS, Morilak DA: Noradrenergic modulation of cognitive function in rat medial prefrontal cortex as measured by attentional set shifting capability. *Neuroscience*. 137. 1039–1049 (2006).
101. Leeson VC, Robbins TW, Matheson E, Hutton SB, Ron MA, Barnes TRE, Joyce EM: Discrimination learning, reversal, and set-shifting in first-episode schizophrenia: stability over six years and specific associations with medication type and disorganization syndrome. *Biological psychiatry*. 66. 586–593 (2009).
102. Leite J, Carvalho S, Fregni F, Boggio PS, Gonçalves OF: The effects of cross-hemispheric dorsolateral prefrontal cortex transcranial direct current stimulation (tDCS) on task switching. *Brain stimulation*. 6. 660–667 (2013).

103. Leite J, Carvalho S, Fregni F, Gonçalves ÓF: Task-specific effects of tDCS-induced cortical excitability changes on cognitive and motor sequence set shifting performance. *PloS one*. 6. 1-9 (2011).
104. Luce RD: *Response Times*. Oxford University Press (1991).
105. Luna-Rodriguez A, Wendt M, Kerner Auch Koerner J, Gawrilow C, Jacobsen T: Selective impairment of attentional set shifting in adults with ADHD. *Behavioral and brain functions* : *BBF*. 14. 1–10 (2018).
106. Maidan I, Jacob Y, Giladi N, Hausdorff JM, Mirelman A: Altered organization of the dorsal attention network is associated with freezing of gait in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*. 1–6 (2019).
107. Mansouri FA, Tanaka K, Buckley MJ: Conflict-induced behavioural adjustment: a clue to the executive functions of the prefrontal cortex. *Nature reviews. Neuroscience*. 10. 141–152 (2009).
108. Marco-Pallarés J, Nager W, Krämer UM, Cunillera T, Càmarà E, Cucurell D, Schüle R, Schöls L, Rodriguez-Fornells A, Münte TF: Neurophysiological markers of novelty processing are modulated by COMT and DRD4 genotypes. *NeuroImage*. 53. 962–969 (2010).
109. Marrocco RT, Davidson MC: *Neurochemistry of attention*. 02621617 (1998).
110. Marrosu F, Serra A, Maleci A, Puligheddu M, Biggio G, Piga M: Correlation between GABAA receptor density and vagus nerve stimulation in individuals with drug-resistant partial epilepsy. *Epilepsy Research*. 55. 59–70 (2003).
111. Mathalon DH, Ford JM, Pfefferbaum A: Trait and state aspects of P300 amplitude reduction in schizophrenia: a retrospective longitudinal study. *Biological psychiatry*. 47. 434–449 (2000).
112. Mayr U, Keele SW: Changing internal constraints on action: the role of backward inhibition. *Journal of experimental psychology. General*. 129. 4–26 (2000).
113. McGaughy J, Ross RS, Eichenbaum H: Noradrenergic, but not cholinergic, deafferentation of prefrontal cortex impairs attentional set-shifting. *Neuroscience*. 153. 63–71 (2008).

114. Michalka SW, Kong L, Rosen ML, Shinn-Cunningham BG, Somers DC: Short-Term Memory for Space and Time Flexibly Recruit Complementary Sensory-Biased Frontal Lobe Attention Networks. *Neuron*. 87. 882–892 (2015).
115. Miniussi C, Ruzzoli M: Transcranial stimulation and cognition. *Handbook of clinical neurology*. 116. 739–750 (2013).
116. Moliadze V, Atalay D, Antal A, Paulus W: Close to threshold transcranial electrical stimulation preferentially activates inhibitory networks before switching to excitation with higher intensities. *Brain stimulation*. 5. 505–511 (2012).
117. Monchi O, Petrides M, Doyon J, Postuma RB, Worsley K, Dagher A: Neural bases of set-shifting deficits in Parkinson's disease. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 24. 702–710 (2004).
118. Moore T, Zirnsak M: Neural Mechanisms of Selective Visual Attention. *Annual review of psychology*. 68. 47–72 (2017).
119. Morris GL, Gloss D, Buchhalter J, Mack KJ, Nickels K, Harden C: Evidence-based guideline update: vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 81. 1453–1459 (2013).
120. Morrison JH, Foote SL: Noradrenergic and serotonergic innervation of cortical, thalamic, and tectal visual structures in Old and New World monkeys. *The Journal of comparative neurology*. 243. 117–138 (1986).
121. Moss F, Ward LM, Sannita WG: Stochastic resonance and sensory information processing: a tutorial and review of application. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 115. 267–281 (2004).
122. Nieuwenhuis S, Aston-Jones G, Cohen JD: Decision making, the P3, and the locus coeruleus-norepinephrine system. *Psychological bulletin*. 131. 510–532 (2005).
123. Nitsche MA, Cohen LG, Wassermann EM, Priori A, Lang N, Antal A, Paulus W, Hummel F, Boggio PS, Fregni F, Pascual-Leone A: Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain stimulation*. 1. 206–223 (2008).

124. Nitsche MA, Müller-Dahlhaus F, Paulus W, Ziemann U: The pharmacology of neuroplasticity induced by non-invasive brain stimulation: building models for the clinical use of CNS active drugs. *The Journal of physiology*. 590. 4641–4662 (2012).
125. Nitsche MA, Paulus W: Transcranial direct current stimulation--update 2011. *Restorative neurology and neuroscience*. 29. 463–492 (2011).
126. Owen AM, Roberts AC, Polkey CE, Sahakian BJ, Robbins TW: Extra-dimensional versus intra-dimensional set shifting performance following frontal lobe excisions, temporal lobe excisions or amygdalo-hippocampectomy in man. *Neuropsychologia*. 29. 993–1006 (1991).
127. Pajkossy P, Szöllösi Á, Demeter G, Racsmány M: Physiological Measures of Dopaminergic and Noradrenergic Activity During Attentional Set Shifting and Reversal. *Frontiers in psychology*. 9. 1–15 (2018).
128. Pantelis C, Barber FZ, Barnes TR, Nelson HE, Owen AM, Robbins TW: Comparison of set-shifting ability in patients with chronic schizophrenia and frontal lobe damage. *Schizophrenia research*. 37. 251–270 (1999).
129. Papaliagkas VT, Kimiskidis VK, Tsolaki MN, Anogianakis G: Cognitive event-related potentials: longitudinal changes in mild cognitive impairment. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 122. 1322–1326 (2011).
130. Pardo JV, Fox PT, Raichle ME: Localization of a human system for sustained attention by positron emission tomography. *Nature*. 349. 61–64 (1991).
131. Pedroso RV, Fraga FJ, Corazza DI, Andreatto CAA, Coelho FGdM, Costa JLR, Santos-Galduróz RF: P300 latency and amplitude in Alzheimer's disease: a systematic review. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*. 78. 126–132 (2012).
132. Penry JK, Dean JC: Prevention of intractable partial seizures by intermittent vagal stimulation in humans: preliminary results. *Epilepsia*. 31. 40-43 (1990).
133. Petersen SE, Posner MI: The Attention System of the Human Brain: 20 Years After. *Annual review of neuroscience*. 35. 73–89 (2012).
134. Petrucci M, Pecchinenda A: The role of cognitive control mechanisms in selective attention towards emotional stimuli. *Cognition & emotion*. 31. 1480–1492 (2017).

135. Pineda JA, Foote SL, Neville HJ: Effects of locus coeruleus lesions on auditory, long-latency, event-related potentials in monkey. *J. Neurosci.* 9. 81–93 (1989).
136. Pirulli C, Fertonani A, Miniussi C: The role of timing in the induction of neuromodulation in perceptual learning by transcranial electric stimulation. *Brain stimulation.* 6. 683–689 (2013).
137. Plewnia C, Zwissler B, Längst I, Maurer B, Giel K, Krüger R: Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on executive functions: Influence of COMT Val/Met polymorphism. *Cortex.* 49. 1801–1807 (2013).
138. Polich J: Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology.* 118. 2128–2148 (2007).
139. Polich J, Bondurant T: P300 Sequence Effects, Probability, and Interstimulus Interval. *Physiology & Behavior.* 61. 843–849 (1997).
140. Polich J, Herbst KL: P300 as a clinical assay: rationale, evaluation, and findings. *International Journal of Psychophysiology.* 38. 3–19 (2000).
141. Popescu T, Krause B, Terhune DB, Twose O, Page T, Humphreys G, Cohen Kadosh R: Transcranial random noise stimulation mitigates increased difficulty in an arithmetic learning task. *Neuropsychologia.* 81. 255–264 (2016).
142. Popp F, Dallmer-Zerbe I, Philipsen A, Herrmann CS: Challenges of P300 Modulation Using Transcranial Alternating Current Stimulation (tACS). *Frontiers in psychology.* 10. 476 (2019).
143. Posner MI: Psychobiology of attention. *Handbook of psychobiology.* 441–480 (1975).
144. Posner MI, Petersen SE: The attention system of the human brain. *Annual review of neuroscience.* 13. 25–42 (1990).
145. Potter GG, McQuoid DR, Payne ME, Taylor WD, Steffens DC: Association of attentional shift and reversal learning to functional deficits in geriatric depression. *International journal of geriatric psychiatry.* 27. 1172–1179 (2012).
146. Qi F, Nitsche MA, Zschorlich VR: Interaction Between Transcranial Random Noise Stimulation and Observation-Execution Matching Activity Promotes Motor Cortex Excitability. *Frontiers in neuroscience.* 13. 1–10 (2019).

147. Raedt R, Clinckers R, Mollet L, Vonck K, El Tahry R, Wyckhuys T, Herdt V de, Carrette E, Wadman W, Michotte Y, Smolders I, Boon P, Meurs A: Increased hippocampal noradrenaline is a biomarker for efficacy of vagus nerve stimulation in a limbic seizure model. *Journal of neurochemistry*. 117. 461–469 (2011).
148. Rahman S, Sahakian BJ, Hodges JR, Rogers RD, Robbins TW: Specific cognitive deficits in mild frontal variant frontotemporal dementia. *Brain : a journal of neurology*. 122. 1469–1493 (1999).
149. Rajkowski J, Majczynski H, Clayton E, Aston-Jones G: Activation of monkey locus coeruleus neurons varies with difficulty and performance in a target detection task. *Journal of neurophysiology*. 92. 361–371 (2004).
150. Ritter W, Vaughan HG: Averaged evoked responses in vigilance and discrimination: a reassessment. *Science*. 164. 326–328 (1969).
151. Robbins TW: Neuropharmacology of attention. In: K. Nobre, S. Kastner (eds.): *The Oxford handbook of attention*. Oxford University Press. Oxford (2014).
152. Roberts AC, Robbins TW, Everitt BJ: The effects of intradimensional and extradimensional shifts on visual discrimination learning in humans and non-human primates. *The Quarterly journal of experimental psychology. B, Comparative and physiological psychology*. 40. 321–341 (1988).
153. Rogers RD, Andrews TC, Grasby PM, Brooks DJ, Robbins TW: Contrasting cortical and subcortical activations produced by attentional-set shifting and reversal learning in humans. *Journal of cognitive neuroscience*. 12. 142–162 (2000).
154. Roosevelt RW, Smith DC, Clough RW, Jensen RA, Browning RA: Increased extracellular concentrations of norepinephrine in cortex and hippocampus following vagus nerve stimulation in the rat. *Brain research*. 1119. 124–132 (2006).
155. Rufener KS, Geyer U, Janitzky K, Heinze H-J, Zaehle T: Modulating auditory selective attention by non-invasive brain stimulation: Differential effects of transcutaneous vagal nerve stimulation and transcranial random noise stimulation. *The European journal of neuroscience*. 48. 1–9 (2018).
156. Rufener KS, Ruhnau P, Heinze H-J, Zaehle T: Transcranial Random Noise Stimulation (tRNS) Shapes the Processing of Rapidly Changing Auditory Information. *Frontiers in cellular neuroscience*. 1–11 (2017).

157. Salo E, Salmela V, Salmi J, Numminen J, Alho K: Brain activity associated with selective attention, divided attention and distraction. *Brain research*. 1664. 25–36 (2017).
158. Salum GA, Sato JR, Manfro AG, Pan PM, Gadelha A, do Rosário MC, Polanczyk GV, Castellanos FX, Sonuga-Barke E, Rohde LA: Reaction time variability and attention-deficit/hyperactivity disorder: is increased reaction time variability specific to attention-deficit/hyperactivity disorder? Testing predictions from the default-mode interference hypothesis. *Attention deficit and hyperactivity disorders*. 11. 47–58 (2019).
159. Samuels ER, Szabadi E: Functional neuroanatomy of the noradrenergic locus coeruleus: its roles in the regulation of arousal and autonomic function part I: principles of functional organisation. *Current neuropharmacology*. 6. 235–253 (2008).
160. Sara SJ, Segal M: Plasticity of sensory responses of locus coeruleus neurons in the behaving rat: implications for cognition. *Progress in brain research*. 88. 571–585 (1991).
161. Schoen I, Fromherz P: Extracellular stimulation of mammalian neurons through repetitive activation of Na⁺ channels by weak capacitive currents on a silicon chip. *Journal of neurophysiology*. 100. 346–357 (2008).
162. Schulze-Bonhage A: Transcutaneous VNS. A new therapeutic approach in epilepsy. *Epilepsy Professional*. 20–23 (2015).
163. Sellaro R, van Leusden JWR, Tona K-D, Verkuil B, Nieuwenhuis S, Colzato LS: Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation Enhances Post-error Slowing. *Journal of cognitive neuroscience*. 27. 2126–2132 (2015).
164. Shahwan A, Bailey C, Maxiner W, Harvey AS: Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy in children: More to VNS than seizure frequency reduction. *Epilepsia*. 50. 1220–1228 (2009).
165. Snowball A, Tachtsidis I, Popescu T, Thompson J, Delazer M, Zamarian L, Zhu T, Cohen Kadosh R: Long-term enhancement of brain function and cognition using cognitive training and brain stimulation. *Current biology : CB*. 23. 987–992 (2013).
166. Solís-Vivanco R, Rodríguez-Violante M, Rodríguez-Agudelo Y, Schilman A, Rodríguez-Ortiz U, Ricardo-Garcell J: The P3a wave: A reliable neurophysiological measure of Parkinson's disease duration and severity. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 126. 2142–2149 (2015).

167. Squires NK, Squires KC, Hillyard SA: Two varieties of long-latency positive waves evoked by unpredictable auditory stimuli in man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 38. 387–401 (1975).
168. St Clair DM, Blackwood DH, Christie JE: P3 and other long latency auditory evoked potentials in presenile dementia Alzheimer type and alcoholic Korsakoff syndrome. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 147. 702–706 (1985).
169. Steenbergen L, Sellaro R, Stock A-K, Verkuil B, Beste C, Colzato LS: Transcutaneous vagus nerve stimulation (tVNS) enhances response selection during action cascading processes. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. 25. 773–778 (2015).
170. Sturm W, Simone A de, Krause BJ, Specht K, Hesselmann V, Radermacher I, Herzog H, Tellmann L, Müller-Gärtner HW, Willmes K: Functional anatomy of intrinsic alertness: evidence for a fronto-parietal-thalamic-brainstem network in the right hemisphere. *Neuropsychologia*. 37. 797–805 (1999).
171. Stuss DT, Stethem LL, Picton TW, Leech EE, Pelchat G: Traumatic brain injury, aging and reaction time. *The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques*. 16. 161–167 (1989).
172. Sutherland NS, Mackintosh NJ: *Mechanisms of animal discrimination learning*. Academic Press New York (1971).
173. Swick D, Pineda JA, Foote SL: Effects of systemic clonidine on auditory event-related potentials in squirrel monkeys. *Brain research bulletin*. 33. 79–86 (1994).
174. Taeye L de, Vonck K, van Bochove M, Boon P, van Roost D, Mollet L, Meurs A, Herdt V de, Carrette E, Dauwe I, Gadeyne S, van Mierlo P, Verguts T, Raedt R: The P3 event-related potential is a biomarker for the efficacy of vagus nerve stimulation in patients with epilepsy. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. 11. 612–622 (2014).
175. Tait DS, Brown VJ, Farovik A, Theobald DE, Dalley JW, Robbins TW: Lesions of the dorsal noradrenergic bundle impair attentional set-shifting in the rat. *The European journal of neuroscience*. 25. 3719–3724 (2007).

176. Tard C, Delval A, Duhamel A, Moreau C, Devos D, Dujardin K: Specific Attentional Disorders and Freezing of Gait in Parkinson's Disease. *Journal of Parkinson's disease*. 5. 379–387 (2015).
177. Tartaglione A, Oneto A, Manzino M, Favale E: Further Evidence for Focal Effect of Right Hemisphere Damage on Simple Reaction Time. *Cortex*. 23. 285–292 (1987).
178. Terney D, Chaieb L, Moliadze V, Antal A, Paulus W: Increasing human brain excitability by transcranial high-frequency random noise stimulation. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 28. 14147–14155 (2008).
179. Tremblay S, Lepage J-F, Latulipe-Loiselle A, Fregni F, Pascual-Leone A, Théoret H: The uncertain outcome of prefrontal tDCS. *Brain stimulation*. 7. 773–783 (2014).
180. Turetsky BI, Dress EM, Braff DL, Calkins ME, Green MF, Greenwood TA, Gur RE, Gur RC, Lazzeroni LC, Nuechterlein KH, Radant AD, Seidman LJ, Siever LJ, Silverman JM, Sprock J, Stone WS, Sugar CA, Swerdlow NR, Tsuang DW, Tsuang MT, Light G: The utility of P300 as a schizophrenia endophenotype and predictive biomarker: clinical and socio-demographic modulators in COGS-2. *Schizophrenia research*. 163. 53–62 (2015).
181. Turetsky BI, Fein G: Alpha2-noradrenergic effects on ERP and behavioral indices of auditory information processing. *Psychophysiology*. 39. 147–157 (2002).
182. Usher M, Cohen JD, Servan-Schreiber D, Rajkowski J, Aston-Jones G: The role of locus coeruleus in the regulation of cognitive performance. *Science*. 283. 549–554 (1999).
183. van Breukelen GJ, Roskam EE, Eling PA, Jansen RW, Souren DA, Ickenroth JG: A model and diagnostic measures for response time series on tests of concentration: historical background, conceptual framework, and some applications. *Brain and cognition*. 27. 147–179 (1995).
184. van der Molen MJW, van der Molen MW, Ridderinkhof KR, Hamel BCJ, Curfs LMG, Ramakers GJA: Attentional set-shifting in fragile X syndrome. *Brain and cognition*. 78. 206–217 (2012).
185. van Dinteren R, Arns M, Jongasma MLA, Kessels RPC: P300 development across the lifespan: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 9. 1-13 (2014).
186. van Doren J, Langguth B, Schecklmann M: Electroencephalographic effects of transcranial random noise stimulation in the auditory cortex. *Brain stimulation*. 7. 807–812 (2014).

187. van Koningsbruggen MG, Ficarella SC, Battelli L, Hickey C: Transcranial random-noise stimulation of visual cortex potentiates value-driven attentional capture. *Social cognitive and affective neuroscience*. 11. 1481–1488 (2016).
188. van Leusden JWR, Sellaro R, Colzato LS: Transcutaneous Vagal Nerve Stimulation (tVNS): a new neuromodulation tool in healthy humans? *Frontiers in psychology*. 6. 1–4 (2015).
189. Vankov A, Hervé-Minvielle A, Sara SJ: Response to novelty and its rapid habituation in locus coeruleus neurons of the freely exploring rat. *The European journal of neuroscience*. 7. 1180–1187 (1995).
190. Vanneste S, Fregni F, Ridder D de: Head-to-Head Comparison of Transcranial Random Noise Stimulation, Transcranial AC Stimulation, and Transcranial DC Stimulation for Tinnitus. *Frontiers in psychiatry*. 1–7 (2013).
191. Vecchio F, Määttä S: The use of auditory event-related potentials in Alzheimer's disease diagnosis. *International journal of Alzheimer's disease*. 2011. 1–7 (2011).
192. Ventura-Bort C, Wirkner J, Genheimer H, Wendt J, Hamm AO, Weymar M: Effects of Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation (tVNS) on the P300 and Alpha-Amylase Level: A Pilot Study. *Frontiers in human neuroscience*. 12. 1–12 (2018).
193. Warren CM, Tona KD, Ouwerkerk L, van Paridon J, Poletiek F, van Steenbergen H, Bosch JA, Nieuwenhuis S: The neuromodulatory and hormonal effects of transcutaneous vagus nerve stimulation as evidenced by salivary alpha amylase, salivary cortisol, pupil diameter, and the P3 event-related potential. *Brain stimulation*. 12. 635–642 (2019).
194. Warren CM, van den Brink RL, Nieuwenhuis S, Bosch JA: Norepinephrine transporter blocker atomoxetine increases salivary alpha amylase. *Psychoneuroendocrinology*. 78. 233–236 (2017).
195. Williams LM, Simms E, Clark CR, Paul RH, Rowe D, Gordon E: The test-retest reliability of a standardized neurocognitive and neurophysiological test battery: "neuromarker". *The International journal of neuroscience*. 115. 1605–1630 (2005).
196. Willison J, Tombaugh TN: Detecting simulation of attention deficits using reaction time tests. *Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*. 21. 41–52 (2006).

197. Woltering S, Liu Z, Rokeach A, Tannock R: Neurophysiological differences in inhibitory control between adults with ADHD and their peers. *Neuropsychologia*. 51. 1888–1895 (2013).
198. Woods DL, Wyma JM, Yund EW, Herron TJ: The Effects of Repeated Testing, Simulated Malingering, and Traumatic Brain Injury on High-Precision Measures of Simple Visual Reaction Time. *Frontiers in human neuroscience*. 9. 1–13 (2015).
199. Woods DL, Wyma JM, Yund EW, Herron TJ, Reed B: Factors influencing the latency of simple reaction time. *Frontiers in human neuroscience*. 9. 1–12 (2015b).
200. Wörsching J, Padberg F, Ertl-Wagner B, Kumpf U, Kirsch B, Keeser D: Imaging transcranial direct current stimulation (tDCS) of the prefrontal cortex-correlation or causality in stimulation-mediated effects? *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 69. 333–356 (2016).
201. Yerys BE, Wallace GL, Harrison B, Celano MJ, Giedd JN, Kenworthy LE: Set-shifting in children with autism spectrum disorders: reversal shifting deficits on the Intradimensional/Extradimensional Shift Test correlate with repetitive behaviors. *Autism : the international journal of research and practice*. 13. 523–538 (2009).
202. Ylikoski J, Lehtimäki J, Pirvola U, Mäkitie A, Aarnisalo A, Hyvärinen P, Ylikoski M: Non-invasive vagus nerve stimulation reduces sympathetic preponderance in patients with tinnitus. *Acta oto-laryngologica*. 137. 426–431 (2017).

Danksagung

Die Danksagung ist in dieser Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

Ehrenerklärung

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

„Einflüsse transkutaner Vagusnervstimulation und transkranialer Random Noise Stimulation auf die selektive Aufmerksamkeit“

in der Sektion Neuropsychologie der Universitätsklinik für Neurologie unter der Betreuung von

PD Dr. phil. Tino Zähle

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und zur Unterstützung keine sonstigen, als die in der Arbeit aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

In dieser Arbeit sind keine Rechte Dritter verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation an keiner weiteren Hochschule im In- und Ausland zur Promotion eingereicht.

Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen oder zu vertreiben.

Berlin, den 05.01.2021

Ulrike Geyer

Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in dieser Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.