

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

Transkutane Vagusnervstimulation (tVNS) und die Dynamik visueller bistabiler  
Wahrnehmung

## **Dissertation**

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

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

Vorgelegt von	Lisa Maria Beller, geb. Böhler
Aus	Nürnberg
Magdeburg	2022

## Dokumentationsblatt

---

### Bibliographische Beschreibung

Beller, Lisa Maria:

Transkutane Vagusnervstimulation (tVNS) und die Dynamik visueller bistabiler Wahrnehmung – 2022. - 80 Bl., 22 Abb., 14 Tab., 1 Anl.

### Kurzreferat

Das Phänomen der bistabilen Wahrnehmung beschreibt das Erkennen zweier verschiedener Interpretationsmöglichkeiten beim Betrachten desselben Bildes. Die Fähigkeit zu ebenjener Wahrnehmung wird durch vielfältige Mechanismen im Neurotransmitterhaushalt des primär visuellen Kortex und übergeordneter visueller Zentren bestimmt. Die transkutane Vagusnervstimulation (tVNS) hat, neben zahlreichen weiteren Wirkungsweisen, Einfluss auf die Höhe der GABA-Konzentration. Das primäre Ziel dieser prospektiven Studie im Cross-over-Design war, unsere Hypothese, tVNS verbessere über eine Erhöhung der GABA-Konzentration die Stabilität der bistabilen Wahrnehmung, zu evaluieren. An 35 gesunden Probanden testeten wir jeweils vor und nach tVNS bzw. einer Placebo-Stimulation zwei Perzepte zur bistabilen Wahrnehmung. Darüber hinaus analysierten wir den Einfluss auf die Fähigkeit zur Winkeldiskrimination und untersuchten die VSEPs, eine Möglichkeit die tVNS im EEG sichtbar zu machen, an den jeweiligen Testpersonen. In unserer Studie konnten wir keinen Zusammenhang zwischen der tVNS und der Stabilität der wahrgenommenen Bilder feststellen. Auch bei unseren Tests zur Winkeldiskrimination und der Messung der VSEPs konnten wir keine Parallelen zur tVNS herstellen. Wir konnten lediglich zeigen, dass die Stabilität der unterschiedlichen Perzepte bei den verschiedenen Probanden insgesamt miteinander korrelierten. Das gibt Hinweise auf die komplexen zugrundeliegenden Mechanismen der bistabilen Wahrnehmung und zeigt die bestehenden großen interindividuellen Unterschiede.

### **Schlüsselwörter**

Transkutane Vagusnervstimulation, GABA, vagal somatosensorisch evozierte Potentiale, bistabile Wahrnehmung

## Inhaltsverzeichnis

<b>Dokumentationsblatt</b> .....	<b>2</b>
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Kapitel 1 – Einführung</b> .....	<b>7</b>
1.1. Visuelle Wahrnehmung und daran beteiligte Strukturen .....	7
1.1.1. Die Verarbeitungsströme der visuellen Wahrnehmung.....	7
1.1.2. Visuelle Objekterkennung .....	9
1.1.3. Visuelle Informationsprozessierung und Schaltkreise im visuellen Kortex.....	10
1.1.4. Kortikale Plastizität am Beispiel der okulären Dominanz.....	12
1.2. Bistabile Wahrnehmung .....	13
1.2.1. Definition und Beispiele.....	13
1.2.2. Die GABA-Konzentration im primär visuellen Kortex und die bistabile Wahrnehmung ..	17
1.2.3. Weitere beteiligte Strukturen.....	19
1.3. Orientierungsaufgaben und Winkeldiskrimination .....	21
1.4. Transkutane Vagusnervstimulation (tVNS) .....	23
1.4.1. Grundlagen und Entwicklung.....	23
1.4.2. Wirkungsweise und Beeinflussung verschiedener Transmittersysteme durch tVNS.....	24
1.4.4. Vagal somatosensorisch evozierte Potenziale (VSEPs) .....	25
1.5. Fragestellung und Hypothesengenerierung .....	27
<b>Kapitel 2 – Material und Methoden</b> .....	<b>29</b>
2.1. Auswahl der Probanden.....	29
2.2. Testsysteme .....	30
2.2.1. Testung der statischen bistabilen Wahrnehmung mittels Necker-Würfel .....	30
2.2.2. Testung der dynamischen bistabilen Wahrnehmung mittels SFM .....	30
2.2.3. Testung der Winkeldiskrimination .....	31
2.3. Durchführung und Parameter der tVNS .....	32
2.4. Placebo-Sitzung mittels sham-Stimulation.....	33
2.5. Messung der VSEPS .....	34
2.6. Ablauf der Messungen.....	35
2.7. Methoden zur Datenauswertung .....	36
2.7.1. Statische und dynamische bistabile Wahrnehmung .....	36

## Inhaltsverzeichnis

2.7.2. Winkeldiskrimination .....	39
2.7.3. VSEPs.....	41
<b>Kapitel 3 - Ergebnisse .....</b>	<b>43</b>
3.1. Statische bistabile Wahrnehmung .....	43
3.2. Dynamische bistabile Wahrnehmung.....	45
3.3. Korrelation von statischer und dynamischer Wahrnehmungsaufgabe .....	47
3.4. Winkeldiskrimination .....	48
3.5. VSEPs.....	50
3.6. Korrelation von VSEPs und Verhaltensdaten .....	53
<b>Kapitel 4 - Diskussion .....</b>	<b>55</b>
4.1. Einfluss von tVNS auf die bistabile Wahrnehmung.....	55
4.2. Gemeinsame Grundmechanismen der bistabilen Wahrnehmung.....	58
4.3. Einfluss von tVNS auf die Winkeldiskrimination .....	59
4.4. VSEPs und Verhaltensdaten.....	61
4.5. Limitationen der Studie und Methodenkritik .....	63
4.6. Einordnung in den aktuellen Forschungsstand.....	65
<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>67</b>
<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>69</b>
<b>Danksagung.....</b>	<b>79</b>
<b>Ehrenerklärung .....</b>	<b>80</b>
<b>Darstellung des Bildungsweges .....</b>	<b>81</b>
<b>Anhang: Publikation .....</b>	<b>82</b>

## Abkürzungsverzeichnis

---

Ach	Acetylcholin
aSPL	anteriorer superiorer Parietallappen
BF	Bayes Faktor
BR	binocular rivalry = binokulärer Wettstreit
cTBS	kontinuierliche Theta-Burst-Stimulation
GABA	$\gamma$ -Aminobuttersäure
DLPFC	dorsolateraler prefrontaler Kortex
E	Exzitation
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
Glx	Glutamat + Glutamin
HDI	high density interval = Glaubwürdigkeitsintervall
I	Inhibition
iVNS	invasive Vagusnervstimulation
IT	inferiorer Temporallappen
LC	Locus coeruleus
LGN	lateral geniculate nucleus = Corpus geniculatum laterale
LTD	long-term depression = Langzeit-Unterdrückung
MCMC	Markov chain Monte Carlo-Verfahren
MD	monokuläre Deprivation
MEG	Magnetenzephalographie
MIB	motion induced blindness = bewegungsinduzierte Blindheit
MRS	Magnetresonanzspektroskopie
NA	Noradrenalin

## Abkürzungsverzeichnis

NTS	Nucleus tractus solitarii
OD	okuläre Dominanz
PD	percept duration = Wahrnehmungsdauer
pSPL	posteriorer superiorer Parietallappen
SFM	structure from motion = Struktur durch Bewegung
SSRI	selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
tDCS	transkranielle Gleichstromstimulation
TMS	transkranielle Magnetstimulation
tVNS	transkutane Vagusnervstimulation
V1-V6	Visuelle Kortizes
VIP	vasoaktives intestinales Peptid
VNS	Vagusnervstimulation
VSEP	vagal somatosensorisch evozierte Potenziale
ZNS	zentrales Nervensystem

## Kapitel 1 – Einführung

---

### 1.1. Visuelle Wahrnehmung und daran beteiligte Strukturen

#### 1.1.1. Die Verarbeitungsströme der visuellen Wahrnehmung

Dass die visuelle Objekterkennung ein äußerst komplexer Mechanismus ist, zeigt bereits die Tatsache, dass etwas über die Hälfte der Großhirnrinde für die visuelle Wahrnehmung und vor allem die weitere Verarbeitung des Gesehenen zuständig ist <sup>1</sup>. Unsere Arbeit untersucht die Auswirkungen der transkutanen Vagusnervstimulation (tVNS) auf diese Wahrnehmung. Dementsprechend sollen im Folgenden zunächst die grundlegende Anatomie, die neuronale Weiterverarbeitung und auch auf Zellebene die Mechanismen der visuellen Verarbeitung erläutert werden um anschließend zu erklären, an welchen dieser Punkte die tVNS eingreifen könnte und welche Effekte zu erwarten wären.

Der visuelle Informationsfluss verläuft zusammengefasst zunächst über die Retina, das Corpus geniculatum laterale des Thalamus und die Radiatio optica zum primär visuellen Kortex V1 im Okzipitallappen.

Im striären Kortex V1, ein Teil der sogenannten Sehrinde, werden die Informationen des Thalamus verarbeitet und das jeweils kontralaterale Gesichtsfeld repräsentiert. Die Neurone in V1 reagieren noch auf sehr einfache Objekteigenschaften und werden beispielsweise bei jedem vertikalen Stimulus innerhalb ihres rezeptiven Feldes aktiviert <sup>2</sup>. Beim Übergang in die extrastriären Areale teilt sich der visuelle Informationsfluss in zwei verschiedene Verarbeitungsströme auf <sup>3,4</sup>. Zum einen gibt es den sogenannten ventralen Pfad in Richtung des temporalen Kortex zum Zwecke der Objekterkennung und deren Übertragung ins Langzeitgedächtnis, welcher deshalb auch als „Was-Strom“ bezeichnet wird. Dieser verläuft folgendermaßen: V1 → V2 → V4 → Inferotemporaler Kortex (IT) <sup>3,4</sup>. Die Neurone im visuellen Assoziationskortex V2 reagieren noch, ähnlich wie in V1, auf relativ einfache Charakteristika wie Orientierung, Größe, Farbe und Form und sind auch schon an der Objekterkennung und deren Verknüpfung mit Gedächtnisinhalten beteiligt. Ein Drittel weisen darüber hinaus hemmende Wechselwirkungen auf, welche sie für Kombinationen von Orientierungen selektiv machen und so die Grundlage der Kontur- und Texturverarbeitung von

## Kapitel 1 - Einführung

Oberflächen darstellen<sup>5</sup>. Ab V4 werden die Neuronen bei intermediärer Komplexität, wie zum Beispiel Konturen, Farben und Bewegungen, aktiviert<sup>6</sup>. Auch spielen diese eine Rolle bei der visuellen Aufmerksamkeit und Selektion von Objekten<sup>6</sup>. So konnte festgestellt werden, dass Zellen in V4 bei selektiver Aufmerksamkeit vermehrt aktiviert werden und umgekehrt den Input irrelevanter visueller Information unterdrücken können<sup>7</sup>. Von V4 werden die Informationen über den ventralen Pfad zum IT weitergegeben. Die Neurone dieses Areales werden nur bei sehr komplexen Eigenschaften, zum Beispiel beim Erscheinen eines bestimmten Gesichtes oder Teilen von bestimmten Objekten, aktiviert<sup>8,9</sup>. Der IT leistet somit einen wichtigen Beitrag zur Einordnung und bewussten Wahrnehmung des Gesehenen. Zudem existieren über weitere Schnittstellen Verbindungen zwischen V1 und dem IT, welche vermutlich Grundlage der schnellen Objekterkennung sind<sup>10,11</sup>. Insgesamt lässt sich eine zunehmende Abstraktheit und Komplexität der Darstellungen entlang des ventralen Pfades feststellen<sup>12</sup>. Der zweite mögliche Verarbeitungsstrom ist der dorsale Pfad in Richtung des parietalen Kortex über V1 → V2 → dorsomediale Area (DM/V6) → mediotemporale Area (MT/V5) → posteriorer parietaler Kortex<sup>3,4</sup>. Dieser ist wichtig für Lokalisations- und Raumberechnungen und wird deshalb auch als „Wo-Strom“ bezeichnet. Die DM weist Verbindungen zum prämotorischen Kortex auf und ist so an posturalen Bewegungen oder Armbewegungen hin zu Objekten beteiligt<sup>13</sup>. Die darauffolgende MT ist wichtig für die Bearbeitung von Bildbewegungen und einer flüssigen Verbindung der wahrgenommenen Bilder<sup>14</sup>.

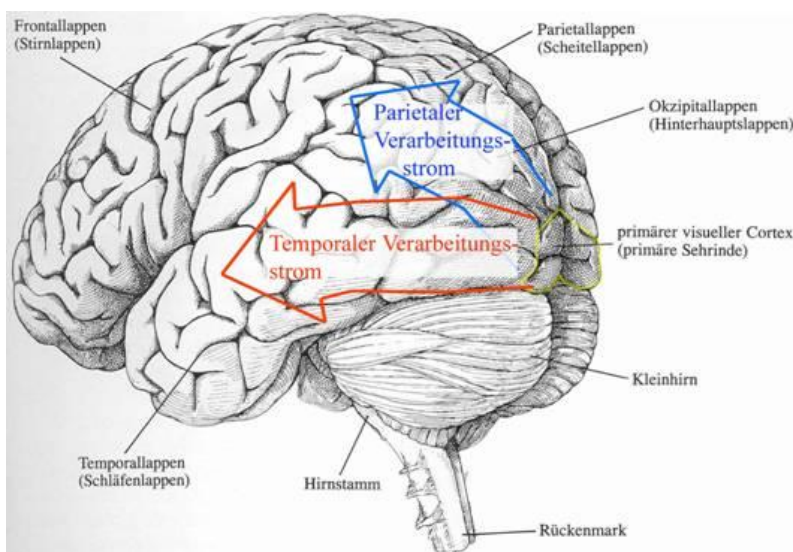


Abbildung 1) Visuelle Verarbeitung im Gehirn<sup>1</sup>



### 1.1.2. Visuelle Objekterkennung

Im Primaten-Neokortex, genauer gesagt des Rhesusaffen, gibt es 25 Areale, welche vorwiegend visuelle Funktionen besitzen und weitere 7 Areale, welche damit ebenfalls assoziiert sind. Zwischen diesen insgesamt 32 Arealen sind 305 verschiedene Verbindungen beschrieben. Darüber hinaus bestehen Verknüpfungen zum somatosensorischen Kortex und zu neokortikalen und archikortikalen Regionen des Temporal- und Frontallappens. Somit sind nicht nur die Untereinheiten der sogenannten Sehrinde im okzipitalen Kortex wichtigste Schaltstelle der visuellen Wahrnehmung. Zählt man an der Basis die Retina und das Corpus geniculatum laterale (LGN) und am anderen Ende den entorhinalen Kortex und den Hippocampus mit, kommt man auf insgesamt 14 aufeinander aufbauende Level der Verarbeitung des retinalen Inputs <sup>15</sup>.

Bilder werden vom Menschen nicht nur gesehen, sondern weiterverarbeitet und als bestimmtes Objekt erkannt und eingeordnet. Dieser Vorgang muss flexibel ablaufen, damit z.B. bei Bewegung, aus verschiedenen Blickwinkeln oder bei schlechter Beleuchtung das Gesehene trotzdem richtig gedeutet und mit unseren Erinnerungen abgeglichen werden kann. Die wesentliche Region, die für eben diese Flexibilität sorgt, ist der wie bereits erwähnte inferotemporale Kortex (IT). Der IT besteht aus einem anterioren und posterioren Anteil, die historische Unterteilung nach zytoarchitektonischen Kriterien in TEO (= posteriorer IT) und TE (= anteriorer IT) <sup>16,17</sup> ist allerdings geläufiger und soll auch hier gewählt werden. Der TE erhält die retinalen Informationen via dem wie bereits beschriebenen ventralen Pfad: V1 → V2 → V4 → TEO → TE, wobei V1-4 Untereinheiten des visuellen (Assoziations)kortex darstellen. Einige, jedoch zahlenmäßig unterlegene Projektionen, führen auch von V2 direkt zum TEO <sup>18</sup> oder von V4 zum posterioren Teil des TE <sup>19</sup>. Der TE projiziert dann wiederum in viele Hirnareale außerhalb des visuellen Kortex, unter anderem zu den perirhinalen und prefrontalen Kortexen, der Amygdala und zum Striatum <sup>20</sup>.

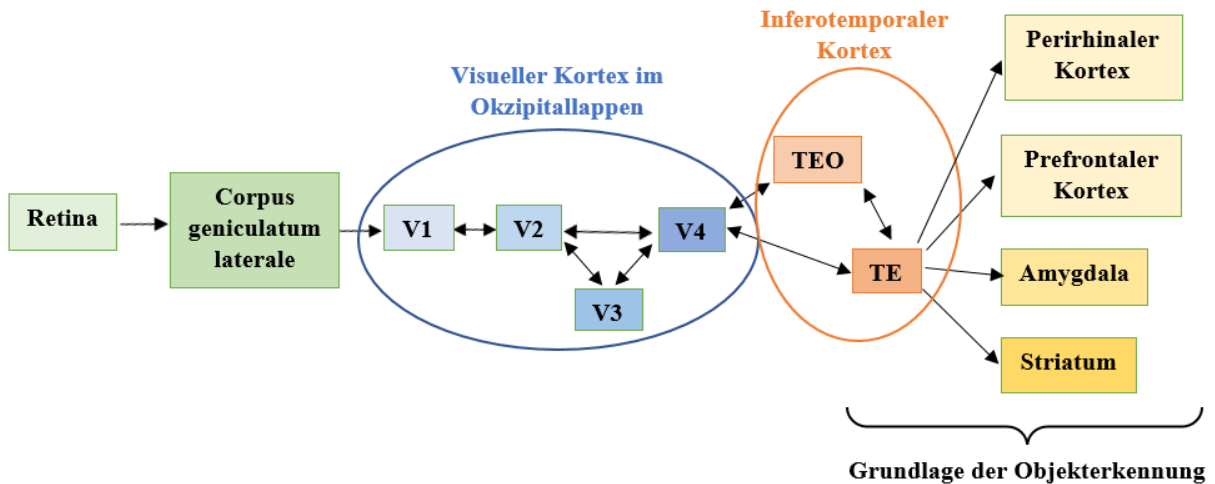


Abbildung 2) An der visuellen Objekterkennung beteiligte Strukturen

Nach beidseitiger TE-Abtragung zeigten Affen schwere Defizite, nicht unbedingt in der visuellen Wahrnehmung an sich, jedoch sehr selektiv bei Lernaufgaben, welche eine differenzierte visuelle Objekterkennung erforderten<sup>21,22</sup>. Zum Teil lassen sich die Folgen einer TE-Läsion auch beim Menschen zeigen. So wurden in einer retrospektiven Studie Patienten mit Prosopagnosie, also mit Schwierigkeiten die Identität von eigentlich bekannten Personen anhand ihres Gesichtes zu erkennen, untersucht. Es zeigten sich stets beidseitige Läsionen, oft enthielten diese den IT und damit auch den TE, dessen Schädigung vermutlich an der Entstehung dieses Krankheitsbildes beteiligt ist<sup>23</sup>.

Diese Beobachtungen zeigen, von welcher großer Bedeutung der TE für die visuelle Objekterkennung und vor allem deren Flexibilität in verschiedensten Situationen ist.

### 1.1.3. Visuelle Informationsprozessierung und Schaltkreise im visuellen Kortex

Die primäre Sehrinde ist Teil des Neokortex und besteht aus 6 verschiedenen histologisch abgrenzbaren Schichten. Genauer gesagt wird sie, wie es typisch ist für sensorische Bereiche, als granularer Kortex bezeichnet. Das bedeutet, dass in diesen Bereichen die Lamina granularis externa (II) mit ihren zahlreichen Feedback-Neuronen und die Lamina granularis interna (IV), in welcher die sensorischen thalamokortikalen Afferenzen enden, besonders stark ausgeprägt sind<sup>24</sup>. Die Schaltkreise und Plastizität speziell innerhalb der Schichten des visuellen Kortex sollen am Beispiel der monokulären Deprivation (MD) erläutert werden. Als MD wird die

## Kapitel 1 - Einführung

Unterdrückung der visuellen Wahrnehmung eines Auges bezeichnet. Dieser Zustand kann in Studien experimentell hergestellt oder auch pathologisch im Rahmen schwerer Schiel- oder Sehfehler entstehen. Die klassische Hebb'sche Langzeit-Depression (LTD) ist wesentliche Grundlage der MD-Entstehung und -Plastizität.<sup>25,26</sup> Genauer gesagt entsteht der Verlust der visuellen Ansprechbarkeit nach kurzer MD durch LTD zum einen an exzitatorischen Synapsen an Pyramidenzellen<sup>25-30</sup>, zum anderen an thalamokortikalen Synapsen exzitatorischer Neurone in der Lamina IV<sup>27,31,32</sup>. Eine weniger starke Aktivierung von Zellen in der Lamina IV spiegelt also eine verminderte Effektivität der eben genannten dort endenden thalamokortikalen Afferenzen wider<sup>33</sup>.

Andererseits ist neben der Erregung auch die kortikale inhibitorische Verschaltung durch Interneurone plastisch und kann durch kurze MD ebenfalls modifiziert werden<sup>34-38</sup>. Das Verhältnis aus Exzitation (E) und Inhibition (I) ist demnach ausschlaggebend für die neokortikale Informationsprozessierung<sup>39,40</sup> und das E-/I-Verhältnis vermutlich ein relevanteres Maß für die Regulierung der Verschaltungen im visuellen Kortex als nur die Erregung allein<sup>41-43</sup>. Primär-sensorische neokortikale Regionen wie die Sehrinde weisen eine wiederkehrende Mikroverschaltung auf, weshalb in ebendiesen Bereichen die Lamina IV sehr stark ausgeprägt ist<sup>44,45</sup>. Zunächst wird die sensorische Information über thalamokortikale Afferenzen an den visuellen Kortex weitergegeben, anschließend werden sowohl exzitatorische Pyramidenzellen als auch inhibitorische Interneurone innerhalb der Lamina granularis interna (IV) erregt, so wird ein „feedforward“-Schaltkreis gebildet. Daneben regen die Pyramidenzellen aber auch ihresgleichen und Interneurone in der Lamina IV an und bilden eine intrakortikale „feedback“-Schleife ebenfalls bestehend aus exzitatorischen und inhibitorischen Elementen. Letztendlich liefern beide Verschaltungswege getrennt Beiträge zur sensorisch evozierten kortikalen Aktivität<sup>46</sup>. Zu beachten ist jedoch die Tatsache, dass der wiederkehrende Input über die feedback-Schleife bei weitem den thalamokortikalen Input über die feedforward-Schleife übersteigt<sup>44,47,48</sup>. Das legt nahe, dass die Rückkopplungsschaltung in der Lamina IV die Erregbarkeit des gesamten Netzwerks unverhältnismäßig stark beeinflusst<sup>33</sup>. Eine Untersuchung des Einflusses von MD auf diese Verschaltungen ergab, dass die MD nicht ausschließlich thalamokortikale Afferenzen zu Pyramidenzellen in der Lamina IV unterdrückt, sondern stattdessen vor allem die intrakortikale Verstärkung durch lokale feedback-Schleifen reduziert wird<sup>33</sup>.

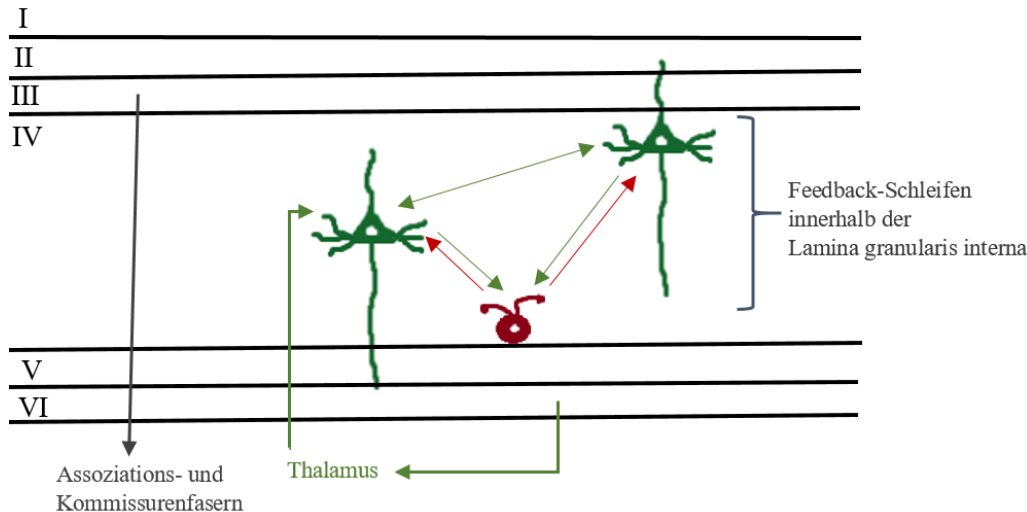


Abbildung 3) Grobe Skizzierung des histologischen Aufbaus der Sehrinde mit thalamokortikalen Afferenzen und intrakortikalen Feedback-Schleifen

#### 1.1.4. Kortikale Plastizität am Beispiel der okulären Dominanz

An jungen Mäusen konnte bereits gezeigt werden, dass eine monokuläre Deprivation (MD) zu einer veränderten okulären Dominanz (OD), also die bevorzugte Wahrnehmung eines Bildes durch eine verschobene Gewichtung von binokularen Neuronen in V1, in Richtung des geöffneten Auges führen kann<sup>49,50</sup>. Diese OD-Plastizität resultiert wie oben beschrieben aus verminderten thalamokortikalen Informationen des geschlossenen Auges und verringerten intrakortikalen feedback-Schleifen im primär visuellen Kortex (V1). Bei Mäusen mit einem Alter von über 60 Tagen konnte man einen weiteren Mechanismus erkennen, welcher zu den OD-Verschiebungen führt: eine Potenzierung der V1-Antworten auf die eingehenden Informationen des geöffneten Auges<sup>51-53</sup>. Bei Mäusen die über 110 Tage alt sind, finden beide Mechanismen nicht mehr statt<sup>54</sup>. Man vermutet, dass der mit dem Alter zunehmende kortikale Inhibitionslevel Ursache der verminderten neuronalen Plastizität ist. Diese Ergebnisse lassen sich teilweise auch auf das Krankheitsbild der Amblyopie beim Menschen übertragen. Bei Kindern bis 8 Jahren kann durch starkes Schielen, eine Anisometropie oder sonstige starke monokulare Sehfehler eine Amblyopie, also eine dauerhafte Unterdrückung der Informationen aus dem betroffenen Auge, entstehen. In diesem Alter kann sie jedoch wieder korrigiert werden, indem die Ursache behoben und die Qualität des visuellen Inputs aus dem geschädigten Auge verbessert wird. Mit zunehmendem Alter wird diese Krankheit jedoch aufgrund der verminderten OD-Plastizität im primär visuellen Kortex irreversibel<sup>55-58</sup>. Die OD-Plastizität

kann bei älteren Mäusen zum Teil wiederhergestellt werden, indem über verschiedene Ansätze vorwiegend die GABA-Konzentration in V1 reduziert und so die Balance zwischen Erregung und Hemmung verändert wird <sup>59</sup>. Klinische Relevanz hat hier beispielsweise das SSRI Antidepressivum Fluoxetin, welches die basale extrazelluläre GABA-Konzentration senkt. So könnte es die neuronale Plastizität im visuellen Kortex zum Teil wiederherstellen und wurde deshalb bereits als mögliche unterstützende Therapiemaßnahme bei der Amblyopie des Erwachsenen untersucht <sup>60</sup>. Umgekehrt können die Vorgänge, die zu einer Wiederherstellung der OD-Plastizität führen, verhindert oder zumindest merklich reduziert werden, wenn man die GABAerge Inhibition künstlich durch Diazepam, einen GABA<sub>A</sub>-Rezeptor Agonisten, steigert <sup>60-63</sup>. Somit ist vermutlich eine Senkung der kortikalen Inhibition der zentrale Mechanismus um die OD-Plastizität wiederherzustellen <sup>64</sup>, bzw. die GABA-Konzentration in V1 maßgeblich an der kortikalen Plastizität beteiligt.

## **1.2. Bistabile Wahrnehmung**

### **1.2.1. Definition und Beispiele**

Die menschliche visuelle Wahrnehmung und all ihre komplexen Mechanismen wurden in den bisherigen Kapiteln in Grundlagen beschrieben. Trotz der faszinierenden Verarbeitungsmöglichkeiten der retinalen Informationen hat unser Gehirn Schwierigkeiten beim Umgang mit widersprüchlichem Input, wie zum Beispiel bei der bereits erwähnten MD. Ein weiteres Beispiel hierfür sind mehrdeutige Perzepte. Bei diesen bleibt der visuelle Input zwar immer, und auch für beide Augen, gleich, und doch schwankt die daraus resultierende Wahrnehmungsinterpretation im Laufe der Zeit zwischen den beiden alternativen Ansichten <sup>65</sup>. Dieses „Switchen“ zwischen den beiden Interpretationsmöglichkeiten wird als Bistabilität bezeichnet und kann sowohl bei statischen als auch bei dynamischen Perzepten auftreten. Voraussetzung hierfür ist, dass es für diese Bilder mehrere gleichwertige Interpretationen gibt. Es ist außerdem nie möglich, beide Darstellungsmöglichkeiten gleichzeitig zu erkennen <sup>66</sup>. Bekannte mehrdeutige Figuren sind der sogenannte Necker-Würfel <sup>67</sup> oder die als „Boring-Bild“ bekannte Zeichnung der alten bzw. jungen Frau <sup>68</sup>.

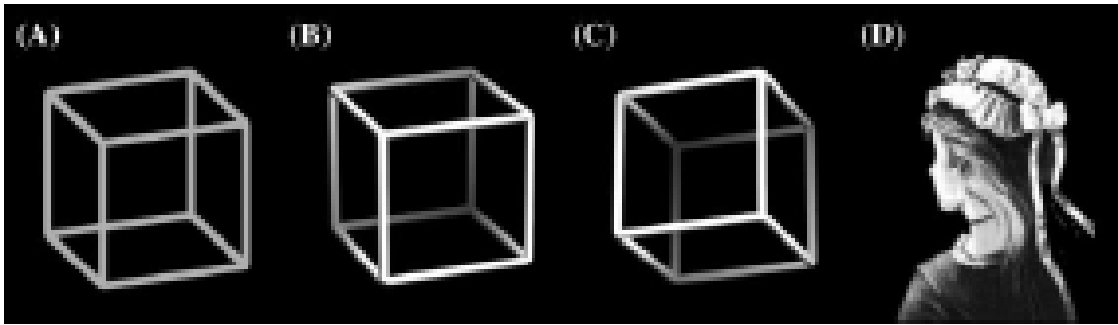


Abbildung 4) (A) "Necker-Würfel" nach Necker (1832). (B, C) Eindeutige Varianten mit ausgeprägten Tiefenhinweisen, basierend auf einem Zeichnungsmodell mit Schattierung, Zentralprojektion und Luftperspektive. (D) "Alte und junge Frau" nach Boring (1930).<sup>66</sup>

Trotz stetig gleichen sensorischen Inputs wechselt bei den sogenannten bistabilen Bildern also unsere Wahrnehmung zwischen zwei Interpretationsmöglichkeiten (im Folgenden als „switchen“ bezeichnet)<sup>65</sup>.

In der Studie „GABA Shapes the Dynamics of Bistable Perception“<sup>69</sup> wurden noch drei weitere bistabile Phänomene untersucht, die hier genauer erläutert werden sollen.

Zum einen die sogenannte „Binocular rivalry“ (BR), auch binokulärer Wettstreit genannt: Dieses Perzept bestand aus einem überlagerten orthogonalem rot-grünen Gitter, ein leicht veränderter Stimulus, der bereits in einer vorhergehenden Studie verwendet wurde<sup>70</sup>. Der Stimulus rotierte im Uhrzeigersinn um einen kleinen gelben zentralen Fixationspunkt. Die Teilnehmer trugen eine Anaglyph-Brille, die diesen überlagerten Stimulus filterte. So wurde jedem Auge nur ein Gitter präsentiert, diese beiden Gitter standen senkrecht zueinander und waren farblich entgegengesetzt (rot oder grün). Die Teilnehmer gaben ihre aktuelle Wahrnehmung, also „rot“ oder „grün“ durch Drücken einer entsprechenden Maustaste an bzw. drückten gar nicht, wenn sie eine Mischung aus den beiden Farben wahr nahmen. Diese aktuelle Wahrnehmung war Ausdruck dafür, dass das Bild eines Auges in diesem Moment durch gegenseitige Hemmung von Neuronengruppen im visuellen Kortex unterdrückt wurde und das Gitter in nur einer Farbe (also der Input nur eines Auges) wahrgenommen wurde.

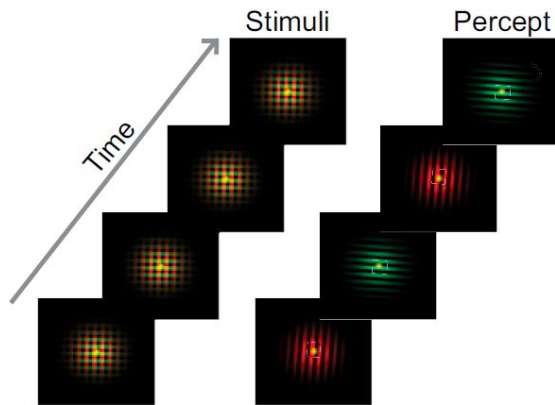


Abbildung 5) „Binocular rivalry“ (BR): widersprüchlicher visueller Input für jedes Auge bewirkt, dass Beobachter die Bilder des linken und rechten Auges abwechselnd wahrnehmen <sup>69</sup>

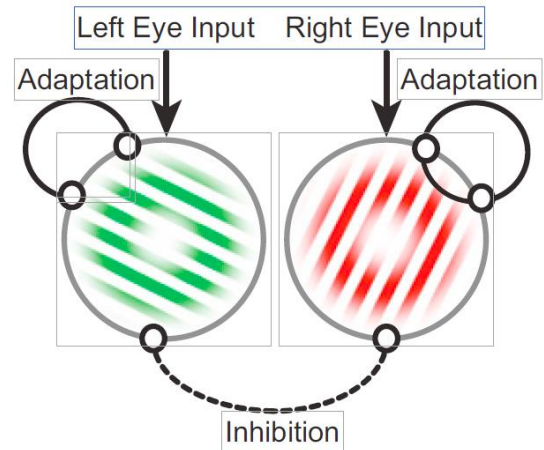


Abbildung 6) Neuronales Computermodell der Bistabilität als reziproke Hemmung zwischen konkurrierenden visuellen Zellverbänden <sup>71</sup>

Darüber hinaus wurde der Effekt der „Motion induced blindness“ (MIB), also bewegungsinduzierte Blindheit, untersucht. Auch hier wurde ein in einer anderen Studie bereits verwendeter Stimulus <sup>72</sup> in leicht modifizierter Form angewandt. Dieser Stimulus bestand aus zwei gelben Zielpunkten, welche auf einer bewegenden Maske bestehend aus einem Gitter aus blauen Kreuzen gezeigt wurden. Zwischen den gelben Punkten befand sich ein rotes Fixationskreuz. Das gesamte Gitter bewegte sich nun um seinen Mittelpunkt mit einer Geschwindigkeit von 1 Hz, wobei sich die Drehrichtung nach jedem Durchlauf änderte. Um das wahrgenommene Verschwinden der gelben Zielpunkte sicher auf MIB-Effekte (und nicht beispielsweise Effekte der lateralen Maskierung) zurückzuführen, wurde das Ziel von der Maske durch eine "Schutzzone" getrennt, die ungefähr 2° um das Ziel herum lag. Die Teilnehmer wurden angewiesen, durch Drücken entsprechender Maustasten ein Verschwinden bzw. Wiedererscheinen für jeden der beiden Zielpunkte separat anzugeben.

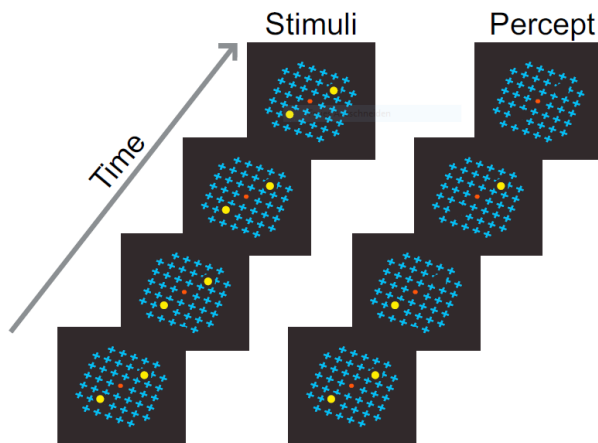


Abbildung 7) Bewegungsinduzierte Blindheit (MIB): Eine sich bewegende Maske aus blauen Kreuzen lässt die stark hervorstechenden gelben Ziele vorübergehend aus dem Bewusstsein verschwinden <sup>69</sup>

Zuletzt wurde als bistabiles Perzept in der Studie noch das „Structure from Motion“-Phänomen (SFM) untersucht, also Strukturen die sich erst durch Bewegung des Bildes wahrnehmen lassen. Der SFM-Stimulus war eine sich drehende Kugel, bestehend aus schwarzen und weißen Punkten auf grauem Untergrund mit zentralem grünem Fixationskreuz. Die Kugel drehte sich mit 80 °/s und die Drehrichtung konnte entweder mit bzw. gegen den Uhrzeigersinn wahrgenommen werden. Außerdem kann die Drehrichtung hierbei vom Beobachter willentlich beeinflusst werden. Im Experiment hat man hierzu die Probanden in einigen Blöcken dazu aufgefordert, die Wahrnehmung aktiv zu beeinflussen und anschließend beide Voraussetzungen ausgewertet.

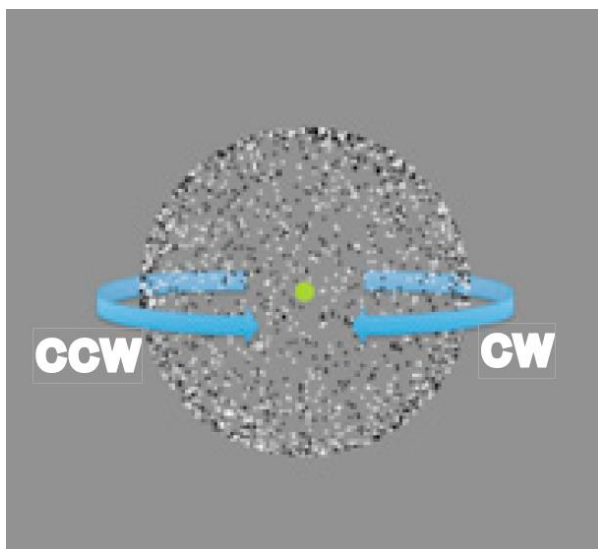


Abbildung 8) Struktur durch Bewegung (SFM): Eine Wolke sich bewegender Punkte kann als eine Kugel wahrgenommen werden, die sich im Uhrzeigersinn (CW) oder gegen den Uhrzeigersinn (CCW) dreht und spontane „switches“ der wahrgenommenen Drehrichtung verursacht <sup>69</sup>



### **1.2.2. Die GABA-Konzentration im primär visuellen Kortex und die bistabile Wahrnehmung**

Viele visuelle Wahrnehmungsphänomene beruhen auf gegenseitiger Aktivierung oder Hemmung von Neuronenpopulationen im visuellen Kortex <sup>73-75</sup>. Ein bisheriger Erklärungsansatz explizit für das Phänomen der bistabilen Wahrnehmung stellt ebenfalls die gegenseitige Hemmung von Stimulus-selektiven Neuronengruppen im visuellen Kortex dar, welche die Ursache für die spontanen Änderungen der Wahrnehmungsinterpretationen sind <sup>71,76</sup>. Das ist vergleichbar mit der bereits geschilderten verminderten intrakortikalen Verstärkung in V1 durch lokale feedback-Verschaltungen, wie sie auch bei der MD festgestellt werden konnte<sup>33</sup>.

An der gut erforschten BR lässt sich die gegenseitige Hemmung bzw. Synchronisation von Neuronengruppen durch verschiedene apparative Verfahren objektivieren. Was während den Dominanz- bzw. Suppressionsphasen eines monokularen Bildes bei der BR festgestellt werden kann, lässt ähnliche zugrundeliegende Mechanismen bei der Dominanz von bistabilen Perzepten vermuten. Bei der Präsentation von BR Stimuli zeigten sich in den entsprechenden Bereichen des visuellen Kortex visuell evozierte Potenziale (VEPs) mit verminderter Amplitude während der Unterdrückung des jeweiligen Bildes <sup>77-81</sup>. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch bei Studien mit funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) <sup>82</sup>: Die fMRT Aktivität an dem monokular innervierten Bereich des visuellen Kortex, welcher dem blinden Fleck des ipsilateralen Auges entspricht, fluktuierte synchron mit den Angaben der Testpersonen zu Dominanz und Unterdrückung des jeweils wahrgenommenen Bildes. Wenn das Bild des anderen Auges also dominant wahrgenommen wird, wird zeitgleich der Input des ipsilateralen Auges zu eben diesem Punkt in V1 unterdrückt. Darüber hinaus zeigen diese Ergebnisse die wichtige Beteiligung von V1 bei der Auswahl und der Darstellung bewusster visueller Informationen. In Studien mit der Magnetenzephalographie (MEG) konnte die neuronale Synchronisation während der beiden verschiedenen Wahrnehmungsphasen ebenfalls dargestellt und eine Beteiligung des beinahe gesamten visuellen Kortex gezeigt werden <sup>83,84</sup>.

An der gegenseitigen Hemmung der Neuronengruppen muss ein entsprechender hemmender Transmitter beteiligt sein. Der wichtigste inhibitorische Neurotransmitter im ZNS stellt GABA dar, weshalb auch diesem eine wichtige Rolle bei der Entstehung der bistabilen Wahrnehmung

## Kapitel 1 - Einführung

zugeschrieben wird<sup>69</sup>. Es konnte bereits gezeigt werden, dass die Gabe von Lorazepam, ein selektiver GABA<sub>A</sub>-Agonist<sup>85</sup>, das Wahrnehmungsbewusstsein erschwert<sup>86</sup>: Während Probanden eine Aufgabe bearbeiteten, bei welcher mehr oder weniger stark vor dem Hintergrund hervorgehobene Figuren erkannt werden sollten, wurden sogenannte ereigniskorrelierte Potentiale im EEG gemessen. Ein später (156-211 ms) Anteil konnte bilateral über perioccipitalen Bereichen gemessen werden. Nach Gabe von Lorazepam fiel dieser Peak geringer aus und auch die Erkennungsrate in der Aufgabe sank.

Auch eine Beteiligung des posterioren intraparietalen Sulcus an der bistabilen Wahrnehmung konnte nachgewiesen werden: so sorgt eine kontinuierliche Theta-Burst-Stimulation (cTBS) in diesem Bereich für eine längere Wahrnehmungsdauer bei SFM<sup>87</sup>. Darüber hinaus ist bekannt, dass cTBS auch die GABA-Konzentration ansteigen lässt<sup>88</sup>, was wiederum die These stützt, dass dieses für die reduzierte Wahrnehmungsdynamik bei bistabilen Phänomenen, wie die verlängerte Wahrnehmungsdauer bei SFM, verantwortlich ist.

Umgekehrt ist vermutlich eine Senkung der kortikalen Inhibition ein zentraler Mechanismus um beispielsweise die OD-Plastizität wiederherzustellen<sup>64</sup>, was bei bistabilen Perzepten entsprechend mit einer weniger stabilen Wahrnehmung und häufigeren „switches“ einhergehen würde.

Diese Überlegungen, ein höherer kortikaler Inhibitionslevel durch höhere GABA-Konzentrationen bedingt eine stabilere Wahrnehmung von bistabilen Perzepten, konnte von van Loon et al.<sup>69</sup> weitestgehend bestätigt werden: Mittels Magnetresonanztomographie (MRS) wurde die GABA-Konzentration während der drei oben beschriebenen Stimuli BR, MIB und SFM in zwei verschiedenen Regionen gemessen: zum einen im Bereich des Sulcus calcarinus, welcher den primär visuellen Kortex enthält<sup>2</sup>, und zum anderen im rechten dorsolateralen prefrontalen Kortex (DLPFC), von welchem man vermutet ebenfalls an der bistabilen Wahrnehmung beteiligt zu sein<sup>70,89</sup>. Außerdem bestimmte man zusätzlich in beiden Regionen, ebenfalls mittels MRS, die Konzentration von Glutamat, der wichtigste exzitatorische Neurotransmitter im ZNS<sup>24</sup>, und Glutamin, einen seiner wichtigsten Metabolite, zusammengefasst als „Glx“. In der Studie ergab sich eine positive Korrelation zwischen der GABA-Konzentration im visuellen Kortex und einer reduzierten Wahrnehmungsdynamik, während sich für den DLPFC so ein Effekt nicht nachweisen ließ. Die Höhe von Glx im visuellen Kortex korrelierte invers mit der Wahrnehmungsdauer beim SFM-Stimulus, bei den anderen beiden Perzepten gab es keine Korrelation. Um die Beteiligung von GABA an der bistabilen Wahrnehmung zu sichern, ließ man in einem weiteren Versuch die Teilnehmer die Experimente nach systemischer Gabe von Lorazepam erneut absolvieren. Auch hier ergaben

sich, verglichen mit einer Placebo-Messung, signifikant längere Wahrnehmungsdauern und eine reduzierte Anzahl an „switches“ beim MIB- und SFM-Stimulus.

Die verschiedenen bistabilen Perzepte, bzw. Aufgaben mit unterschiedlichem okulären Input weisen außerdem in ihrer Wahrnehmungsdynamik eine Reihe an Ähnlichkeiten auf. So konnte bereits gezeigt werden, dass die Dynamik der MIB eines Individuums auch mit dessen BR korreliert und die MIB quasi eine Unterform der Wahrnehmungskonkurrenz ist <sup>90</sup>. Darüber hinaus resultiert die Bistabilität bei SFM aus denselben gegenseitigen Hemmungen von Neuronengruppen wie bei der BR. Auch wenn der neuronale Input zunächst unterschiedlich verläuft, sind die Mechanismen kurz vor der Produktion eines visuellen Bewusstseins vermutlich dieselben <sup>91</sup>.

Es lässt sich deshalb annehmen, dass all diese Phänomene auf gemeinsamen Grundlagen beruhen <sup>71,92</sup>. Anhand der eben dargestellten Ergebnisse liegt es also sehr nahe, dass die GABAerge gegenseitige Inhibition von Neuronengruppen in V1 dieser gemeinsame Grundmechanismus ist <sup>69</sup>.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die GABA-Konzentration also einen wesentlichen Einfluss auf die Dynamik der bistabilen Wahrnehmung hat: sowohl eine höhere GABA-Konzentration im visuellen Kortex, als auch eine Stimulation von GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren durch Applikation von Lorazepam bewirkten eine verlangsamte Dynamik der bistabilen Phänomene <sup>69</sup>.

### **1.2.3. Weitere beteiligte Strukturen**

Des Weiteren wird diskutiert, ob und inwiefern höhere kortikale Assoziationsbereiche eine Rolle bei der bistabilen Wahrnehmung spielen. Es wird beispielsweise vermutet, dass der frontale Kortex glutamaterges, also exzitatorisches, Feedback sendet, welches wiederum die kortikale Inhibition in V1 beeinflusst <sup>93,94</sup>. Bereiche vor allem im rechten frontal-parietalen Kortex zeigen eine Aktivierung beim Übergang von einer zur anderen Wahrnehmung, wobei dies eher als Reaktion darauf und nicht als deren Ursache gewertet wird <sup>70</sup>. Die frühe Aktivierung von rechts lokalisierten inferioren frontalen Bereichen legt nahe, dass diese Region ebenfalls an der Initiierung spontaner Wahrnehmungswechsel beteiligt ist <sup>89</sup>. Die Beteiligung des prefrontalen Kortex weist aber auch auf eine eingeschränkt mögliche willentliche Beeinflussung der bistabilen Wahrnehmung hin. Mittels transkranieller Magnetstimulation konnte festgestellt werden, dass der DLPFC auch von großer Relevanz für die willentliche Kontrolle von Wahrnehmungsänderungen ist <sup>95</sup>.

In Studien mit funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) konnte auch eine Beteiligung von Bereichen des rechten superioren parietalen Kortex, genauer gesagt der anteriore (aSPL) bzw. posteriore (pSPL) superiore Parietallappen, an der bistabilen Wahrnehmung festgestellt werden <sup>96</sup>. Eine ausgeprägte Konnektivität des aSPL mit dem Striatum ging mit kürzeren Dominanzphasen bei der BR, eine starke Konnektivität des aSPL mit dem prämotorischen Kortex hingegen mit längeren Dominanzphasen beim Betrachten des Necker-Würfels einher <sup>96</sup>. Der aSPL trägt insgesamt aber eher zur Inhibition von inkongruenten Informationen bei. Die daraus folgende verstärkte Wahrnehmungsdynamik mit kürzeren Dominanzphasen konnte auch nach transkranieller Magnetstimulation (TMS) des rechten aSPL gezeigt werden <sup>87,97</sup>. Der pSPL wirkt hingegen genau gegenteilig auf die bistabile Wahrnehmung und bewirkt eher eine Stabilisierung der aktuell wahrgenommenen Interpretation. Vor allem eine starke Verbindung zum Temporallappen, welcher den bereits erwähnten IT als wichtigen Bestandteil des ventralen Pfades enthält <sup>3,4</sup>, bewirkte längere Dominanzphasen beim BR-Stimulus <sup>96</sup>. Auch dies deckt sich mit den Ergebnissen einer TMS-Studie, in welcher die TMS am rechten pSPL die Dynamik des SFM-Stimulus verlangsamt <sup>98</sup>. Verwunderlich wirkt zunächst, dass während der Betrachtung dieser Stimuli vom SPL aus keine spezifischen Verbindungen zu frühen visuellen Kortexbereichen wie V1 festgestellt werden konnten <sup>96</sup>. Vermutlich sind diese Areale eher durch ihre intrakortikalen Verarbeitungsmechanismen, wie dem GABAergen Inhibitionslevel, und weniger durch ihre Beeinflussung höherer kortikaler Assoziationsbereiche an der bistabilen Wahrnehmung beteiligt <sup>69</sup>. Zu späteren visuellen Kortexbereichen wie V5/MT konnten hingegen zumindest bei dynamischen Stimuli reziproke Verbindungen zum rechten SPL nachgewiesen werden <sup>99</sup>. Dies liegt vermutlich darin begründet, dass V5/MT wie bereits erwähnt wichtig für die Bewegungswahrnehmung ist <sup>14</sup> und dementsprechend an der Wahrnehmung statischer Perzepte nicht wesentlich beteiligt ist. Vor allem anhand der Ausprägung der Konnektivität zwischen V5/MT – pSPL und pSPL – aSPL konnten Aussagen über die individuelle Wahrnehmungsdynamik bei SFM getroffen werden. Unterschiedlich starke Ausprägungen der Verbindungen zwischen parietalen und visuellen Kortexbereichen tragen also zur individuellen Informationsprozessierung, welche den spontanen Wahrnehmungsfluktuationen unterliegt, bei <sup>99</sup>.

### 1.3. Orientierungsaufgaben und Winkeldiskrimination

Neben dem Einfluss auf die menschliche bistabile Wahrnehmung spielt die GABA-Konzentration im primär visuellen Kortex auch bei der Fähigkeit zur Winkeldiskrimination bzw. allgemein zur Orientierungsselektivität eine wesentliche Rolle wie im Folgenden genauer erläutert wird. Die durch GABA wesentlich modulierten Inhibitionsmechanismen sind wichtig für die Eigenschaften von kortikalen Oszillationen, vornehmlich im 30-80 Hz Gamma-Bereich<sup>100-103</sup>. Die sogenannten Gamma-Oszillationen sind eine der 5 zu unterscheidenden EEG-Frequenzbänder. Sie sind wichtig für die Bearbeitung höherer kognitiver Aufgaben und ihre Lokalisation ist abhängig von der zu bearbeitenden Aufgabe und der jeweiligen sensorischen Modalität. Dies lässt annehmen, dass sie die oszillatorische Synchronisation von aufgabenabhängigen neuronalen Netzwerken widerspiegeln<sup>104</sup>. Diese Synchronisation ermöglicht es Einzelneuronen gemeinsam mit anderen Neuronen ähnliche Informationen zu codieren und so die quasi unendlich vielen Aspekte eines einzigen visuell wahrgenommenen Objektes in kürzester Zeit zu repräsentieren. An der schnellen Objekterkennung aus den gegebenen Objektaspekten ist somit nicht nur die Konvergenz auf nachfolgende Neurone, sondern ebenso deren Synchronisation notwendig<sup>105</sup>. Darüber hinaus können durch diesen kooperativen Mechanismus die Leistungen in Orientierungsaufgaben verbessert werden<sup>106,107</sup>. Die Eigenschaften der Gamma-Oszillationen werden wiederum aus dem relativen Zusammenspiel von kortikaler Erregung (exzitatorische Pyramidenzellen) und Hemmung (GABAerge inhibitorische Interneurone) bestimmt<sup>102,108</sup>, dies konnte auch schon im menschlichen primär visuellen Kortex gezeigt werden<sup>109,110</sup>. So kann ausgehend von der Konzentration an ruhendem GABA im visuellen Kortex auch die Gamma-Oszillationsfrequenz nahezu vorhergesagt werden<sup>110</sup>. Betrachtet man beide bisher beschriebenen Mechanismen, könnten also sowohl die Beiträge der GABAergen Inhibition als auch der Gamma-Oszillationen im primär visuellen Kortex für die Orientierungsselektivität auf neuronaler Ebene wichtig sein. Ob eine Variabilität dieser Messgrößen zu einer veränderten menschlichen Verhaltensleistung führt, wurde wie folgt untersucht<sup>111</sup>: Mittels MRS wurde die GABA-Konzentration im Kortex der Probanden gemessen, die Stimulus-induzierten Gamma-Oszillationen im visuellen Kortex wurden mittels Magnetenzephalographie (MEG) ermittelt. Zur Ermittlung der Schwellenwerte der Orientierungsleistung wurden den Probanden in jedem Versuch zwei kreisförmige Gitter nacheinander für jeweils 350 ms gezeigt. Die Aufgabe der Teilnehmer war es zu beurteilen, ob sich das zweite Gitter im Vergleich zum ersten mit oder gegen den Uhrzeigersinn gedreht hat.

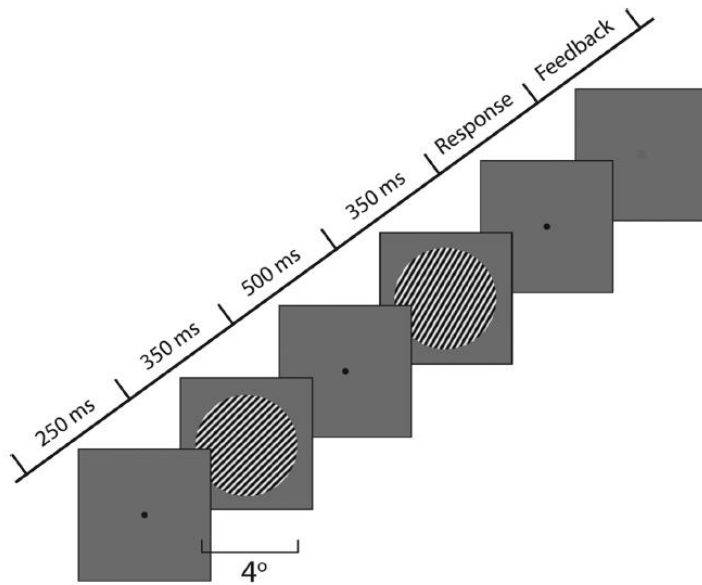


Abbildung 9) Schema der Orientierungsdiskriminationsaufgabe, die im Experiment verwendet wurde <sup>111</sup>

Es zeigte sich, dass die Variabilität der Leistung bei der Orientierungsaufgabe mit der Konzentration an GABA im Kortex korreliert. Da bei der MRS allerdings das gesamte extra- und intrazelluläre GABA und nicht nur die aktive Form an den Synapsen gemessen wird, ist bei der weiteren Interpretation Vorsicht geboten. Auch hatten sowohl die GABA-Konzentration als auch die Gamma-Oszillationen einen positiven Einfluss auf die Aufgabenleistung. Es gibt zwei mögliche Erklärungsansätze für den Einfluss der durch GABAerge Interneurone vermittelten neuronalen Hemmung. Zum einen spielt die neuronale Inhibition eine direkte Rolle bei einer genaueren Orientierungsabstimmung durch eine Verstärkung von Stimuluskontrasten <sup>75,112,113</sup>. Des Weiteren ist die koordinierte Wirkung mehrerer Neurone für die Verhaltensleistung des Menschen mehr erforderlich als der Einfluss der einzelnen, nicht gekoppelten, Neurone <sup>106</sup>. Die GABA-Konzentration hat wiederum Einfluss auf die Aufgabenleistung durch die Modulation der visuellen Gamma-Oszillationen und damit auch der synchronisierten Entladung der Neurone <sup>111,114</sup>. Dieser Mechanismus funktioniert wie folgt: der Präsentation eines visuellen Stimulus folgt eine hochfrequente transiente Gamma-Antwort entlang der Sehbahn von der Retina über den LGN bis hin in den primär visuellen Kortex <sup>115</sup>. Dort entsteht eine Übergangssynchronisation, welche häufig zum Zerfall neigt, wohingegen bei anhaltenden Gamma-Oszillationen die Synchronisation in den neuronalen Untergruppen tendenziell erhalten bleibt <sup>107,116</sup>. So und durch die Tatsache, dass eine Synchronisation der neuronalen Entladung die Übertragung von Informationen durch den Kortex verbessert <sup>105,117</sup>, ist nachvollziehbar, dass eine Verstärkung der Gamma-Oszillationen im visuellen Kortex zu einer besseren Testleistung der Probanden führte und diese auch noch kleinere

Winkelunterschiede besser erkennen konnten. Zusammenfassend lässt sich also vermuten, dass im Kortex von Individuen, welche ausgeprägtere Gamma-Oszillationen aufweisen, die neuronale Synchronisation effizienter aufrechterhalten wird. Dies sorgt für eine verbesserte Stabilität und Genauigkeit der Wahrnehmungseinordnung und trägt so zu einer besseren Leistung bei Orientierungsaufgaben bei <sup>111</sup>.

### **1.4. Transkutane Vagusnervstimulation (tVNS)**

#### **1.4.1. Grundlagen und Entwicklung**

Die Wirksamkeit der invasiven Vagusnervstimulation (iVNS) hat sich bereits bei der Behandlung von schwerer Depression <sup>118</sup> und medikamentenrefraktärer Epilepsie, welche auch chirurgischen Eingriffen nicht zugänglich ist, gezeigt <sup>119</sup>. Darüber hinaus lassen sich auch positive Effekte bei Patienten mit Alzheimer Demenz <sup>120</sup> und therapierefraktären Angststörungen <sup>121</sup> vermuten. Bei diesem invasiven Verfahren wird ein Impulsgenerator, welcher mit einer Elektrode am linken N. vagus des Halsbereiches verbunden ist und so dessen afferenten Fasern stimuliert, chirurgisch subklavikular unter die Haut implantiert <sup>122</sup>. Bei Studien an Patienten mit Epilepsie wurde die iVNS insgesamt gut toleriert, die häufigsten Nebenwirkungen waren Veränderungen der Stimme, danach folgten Dyspnoe, Husten, Parästhesien und Infektionen oder Schmerzen an der Implantationsstelle <sup>123-125</sup>.

Da die iVNS trotz der allgemein guten Verträglichkeit ein invasives Verfahren ist, welches gewisse Risiken mit sich bringt, haben sich auch schon zahlreiche nicht-invasive Methoden zur Neuromodulation etabliert, darunter beispielsweise die transkranielle Magnetstimulation (TMS), die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) und eben auch die transkutane Vagusnervstimulation (tVNS). tVNS wurde als erste nicht-invasive Methode zur Vagusnervstimulation (VNS) von Cerbomed in Erlangen, heute zur Firma tVNS Technologies gehörig, auf den Markt gebracht (<https://cerbomed.com/en/tvns-technologies-gmbh/>).

Hierbei wird der R. auricularis des N. vagus, am Eingang zum äußeren Gehörgang gelegen <sup>2</sup>, transkutan stimuliert. tVNS bringt nur wenige Nebenwirkungen mit sich: leichte Schmerzen lokal am Ort der Elektroden, ein Brennen, Kribbeln oder Juckreiz ebenfalls lokal sind möglich <sup>126</sup>. In den Konstruktionsanweisungen werden als Kontraindikationen genannt: Schwangerschaft, Herzerkrankungen, Kopfverletzungen, Alkoholabusus, Migräne,

Medikamente und Drogenmissbrauch, neurologische und psychiatrische Erkrankungen, Metallteile im /am Körper, aktive Implantate wie zum Beispiel Cochleaimplantate, Wunden und Hauterkrankungen. Die Fasern zum Herzen stammen überwiegend vom rechten N. vagus, deshalb sollte tVNS stets am linken Ohr angewendet werden <sup>127,128</sup>, so konnten selbst bei stärkeren Intensitäten keine Nebenwirkungen mit Einfluss auf das Herz-Kreislaufsystem festgestellt werden <sup>129</sup>. Um tVNS in verschiedenen Studien weiter zu untersuchen hat sich mittlerweile auch eine Möglichkeit gefunden, Placebo-Sitzungen durchzuführen. Für eine so genannte sham-Stimulation werden die Elektroden zentral am linken Ohrfläppchen angebracht <sup>129</sup>. Dieser Bereich wird nicht vom N. vagus sensorisch innerviert <sup>2,130</sup>, so konnte bereits in einer fMRT-Studie gezeigt werden, dass durch eine Stimulation in diesem Bereich keine Aktivierung im Kortex oder Hirnstamm erreicht wird <sup>131</sup>.

Auch tVNS gelangt, ähnlich wie die vorherige Entwicklung der iVNS, allmählich in die klinische Praxis. So wurde ebenfalls ein stimmungsaufhellender Effekt <sup>129</sup> gezeigt und das Verfahren könnte bei der Therapie der Depression künftig eine Rolle spielen. Auch bei der Behandlung von anfallsartigen Kopfschmerzen wie Cluster Kopfschmerz <sup>132</sup> oder Migräne <sup>133</sup> konnte ein positiver Effekt von tVNS belegt werden. Selbst in der Viszeralchirurgie wird das Verfahren erprobt und es konnte eine Reduktion des Risikos für einen postoperativen Ileus durch Anwendung von tVNS gezeigt werden <sup>134</sup>. Auch wird ein therapeutisches Potential bei vielen weiteren Erkrankungen wie beispielsweise Tinnitus <sup>135</sup>, Autismus-Spektrum-Störungen <sup>136</sup> und der zerebralen Ischämie <sup>137</sup> diskutiert.

### **1.4.2. Wirkungsweise und Beeinflussung verschiedener Transmittersysteme durch tVNS**

Durch tVNS im Bereich der Cymba conchae wird wie bei der iVNS der Ncl. tractus solitarii (NTS) aktiviert, dieser wiederum aktiviert folgende Kerngebiete: Ncl. spinalis n. trigemini, Ncl. parabrachialis, Locus coeruleus, dorsale Raphekerne, periaquäduktales Höhlengrau, Thalamus, Amygdala, Insula, Ncl. accumbens und den Ncl. striae terminalis. Hemmende Verbindungen hat der NTS außerdem zum Hippocampus und ebenfalls zum Hypothalamus <sup>138</sup>.

Bei Versuchen an Ratten konnte auch gezeigt werden, dass tVNS intensitätsabhängig während der Stimulation die extrazelluläre Noradrenalin(NA)-Konzentration im Kortex und Hippocampus steigern kann <sup>139</sup>.



Dieser Anstieg ließ sich nur während der Stimulation feststellen, im Anschluss fiel die Konzentration wieder auf das Ausgangsniveau zurück. Erklärt wird diese Tatsache durch die Verbindung zwischen N. vagus und Locus coeruleus (LC), welche als Hauptquelle der NA-Ausschüttung im Gehirn bekannt ist <sup>24</sup>.

Darüber hinaus erhöht die VNS die Konzentration an freiem GABA im Liquor cerebrospinalis <sup>140</sup> und hat Einfluss auf die GABA-Rezeptoren: bei Epilepsie-Patienten, die über einen Zeitraum von einem Jahr regelmäßig eine VNS Therapie erhalten haben, konnte eine Zunahme bzw. Normalisierung der GABA<sub>A</sub>-Rezeptordichte im Hippocampus nachgewiesen werden <sup>141</sup>. Auch auf andere zentralnervöse Prozesse, die eng mit der GABA-Konzentration gekoppelt sind, wie beispielsweise die automatische motorische Inhibition <sup>142</sup>, kortikale Erregbarkeit <sup>143</sup>, Priorisierung bei multiplen Antwortmöglichkeiten <sup>144</sup>, Reaktionsunterdrückung <sup>145</sup> und divergentes Denken <sup>146</sup>, hat tVNS vermutlich Einfluss.

Neben den Wirkungen auf NA und GABA fördert VNS auch die Freisetzung von Acetylcholin (ACh). So konnte gezeigt werden, dass durch eine erhöhte Ach-Konzentration durch VNS die systemische Entzündungsreaktion auf Endotoxine gedämpft wird <sup>147</sup>.

### **1.4.4. Vagal somatosensorisch evozierte Potenziale (VSEPs)**

tVNS hat sich wie bereits erwähnt bei verschiedenen Krankheiten mit anfallsartigem Verlauf wie der medikamentenrefraktären Epilepsie, aber auch bei schwerer Depression oder Alzheimer Demenz als nebenwirkungsarme Therapieoption etabliert. Eine Möglichkeit, die Wirkmechanismen und anatomischen Zusammenhänge hinter dieser Therapiemöglichkeit genauer zu bewerten bzw. zu visualisieren, sind die sogenannten Vagal somatosensorisch evozierten Potentiale (VSEPs). Dieses relativ neue Verfahren stimmt in vielen Punkten mit der Messung anderer evozierter Potentiale im Hirnnervenbereich überein, so lassen sich auch hier bestimmte Werte für die Latenzzeit zwischen Stimulation und Auftreten der Potentiale und die Amplitudengröße erheben <sup>148</sup>. Durch Beteiligung mehrerer Hirnstammregionen am Zustandekommen dieser Potentiale entstehen charakteristische Wellen und voneinander abgrenzbare Komponenten <sup>149,150</sup>. Fallgatter et al. gelang es zunächst an 6 gesunden Probanden, diese frühen vagal evozierten Potentiale sichtbar zu machen <sup>114</sup>. In der Studie wurden an verschiedenen Stellen des rechten Ohres die Stimulationselektroden angebracht, abgrenzbare evozierte Potentiale ergaben sich allerdings nur beim Platzieren der Kathode an der Innenseite

des Tragus im äußeren Gehörgang und der Anode 5 mm weiter distal. Abgeleitet wurden die Potentiale bipolar mittels EEG an folgenden Elektroden: C3-F3, C4-F4, Fz-F3, Fz-F4. Neben den Elektroden an den Positionen Fz, F3, F4, C3 und C4 trug außerdem jeder Proband eine Erdungselektrode als Band um den Kopf, die Impedanz der Elektroden wurde stets unter 2 k $\Omega$  gehalten. Stimuliert wurde mit 8 mA Pulsen von 0,1 ms Dauer, immer gefolgt von 2 s Pause. Als Ablauf der VSEPs ergab sich folgendes Bild: zuerst erschien eine positive Komponente (P1), gefolgt von einer negativen Komponente (N1) und das ganze Potential endete schließlich wieder mit einer positiven Komponente (P2). Die mittleren Latenzen dieser Komponenten betragen je nach Ableitungsort und Komponente zwischen 2-5 ms. Die Amplituden der einzelnen Komponenten lagen im Bereich von 0,5 bis 1,5  $\mu$ V.

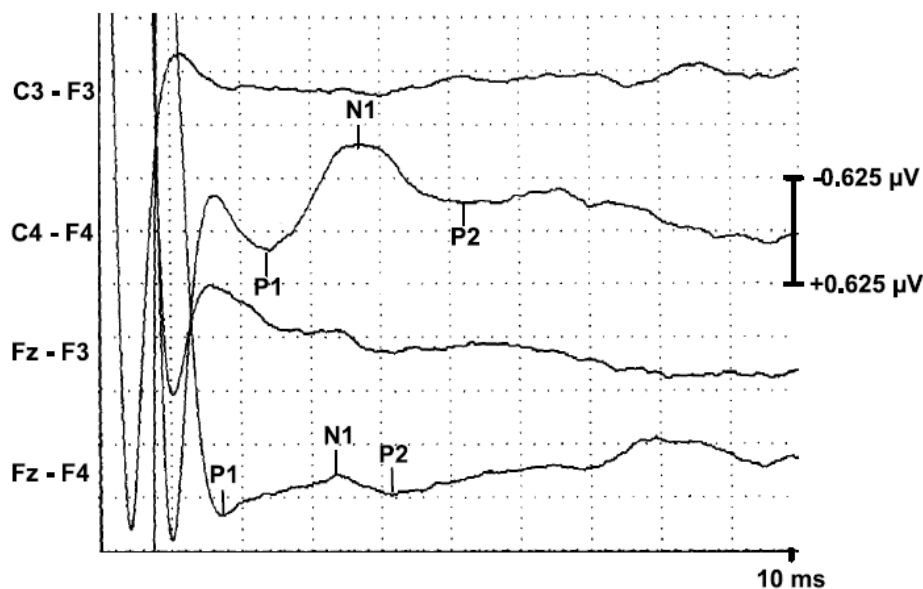


Abbildung 10) Durchschnittliche Vagus-SEPs von 5 gesunden Probanden <sup>151</sup>

Dass die gemessenen Potentiale tatsächlich das elektrophysiologische Korrelat der Erregung der vagalen Hirnstammkerne ist, lässt sich durch Vergleich mit den akustisch evozierten Potentialen (AEP) vermuten. AEPs werden durch den N. vestibulocochlearis vermittelt, somit wird hier ein ähnlich weiter Weg vom Ohr zu den Hirnstammkernen zurückgelegt wie bei den VSEPs. Mit 1-6 ms sind die gemessenen Latenzzeiten sehr ähnlich zu den von Fallgatter et al. gemessenen 2-5 ms, dies spricht tendenziell für eine Entstehung der Potentiale in den zugehörigen Hirnnervenkernen wie bei den AEPs. Auch die Tatsache, dass die Potentiale ausschließlich bei Stimulation an der Innenseite des Tragus und nicht an den anderen Stellen entstanden, spricht für eine postsynaptische Beteiligung der Vaguskerne. So wird nur dieser

Bereich sensorisch durch den N. vagus innerviert, während andere Bereiche des Ohres entweder durch andere Hirnnerven oder cervikale Äste versorgt werden<sup>2</sup>, woraufhin eine Erregung der Vaguskerne natürlich nicht mehr erfolgt.

Klinische Anwendung der VSEPs könnte in der frühzeitigen Diagnostik von neurodegenerativen Erkrankungen wie Alzheimer-Demenz oder Parkinson erfolgen. So zeigte sich in postmortem-Studien, dass bei beiden Krankheitsbildern die Vaguskerne im Hirnstamm schon in frühen Krankheitsstadien pathophysiologische Auffälligkeiten zeigen<sup>152-154</sup>. Sowohl bei Patienten mit Parkinson-Syndrom als auch bei Patienten mit Alzheimer-Demenz bzw. milder kognitiver Einschränkung konnten so verglichen mit gesunden Kontrollgruppen verlängerte Latenzzeiten in den VSEP Messungen erhoben werden<sup>155,156</sup>.

### **1.5. Fragestellung und Hypothesengenerierung**

Zum einen konnte gezeigt werden, dass durch VNS die Konzentration an freiem GABA im Liquor cerebrospinalis gesteigert wird<sup>140</sup> und (t)VNS Einfluss auf zahlreiche GABA-assoziierte zentralnervöse Vorgänge hat<sup>142-146</sup>. Zum anderen ist, wie es in den bisherigen Kapiteln ausführlich erklärt wurde, die GABA-Konzentration im visuellen Kortex maßgeblich an der Dynamik konkurrierender und bistabiler Wahrnehmung beteiligt. So korreliert beispielsweise eine höhere GABA-Konzentration im Sulcus calcarinus mit einer stabileren Wahrnehmung<sup>69</sup>. Eine stabilere Wahrnehmung wird hierbei definiert durch eine Abnahme an „switches“ und eine verlängerte Wahrnehmungsdauer einer Interpretationsmöglichkeit. Dieses Ergebnis konnte auch mit einer Stimulation von GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren mittels Lorazepam erreicht werden<sup>69</sup>. Sollte tVNS auch Einfluss auf die GABA-Konzentration speziell im visuellen Kortex haben, liegt also die Vermutung nahe, dass es ebenfalls Effekte auf die bistabile Wahrnehmung ausübt. So sollten, im Vergleich zu einer sham-Stimulation, nach und während der tVNS bistabile Perzepte insgesamt stabiler werden. Diesen Zusammenhang stellte bereits Van Leusden et al. dar und riet zur Untersuchung dieser Fragestellung<sup>126</sup>, was auch das primäre Ziel unserer prospektiven Studie darstellt. Mögliche Effekte auf die bistabile Wahrnehmung möchten wir parallel mit der Aufzeichnung von VSEPs vergleichen und somit der Frage nachgehen, ob eine starke Beeinflussung durch tVNS sich auch in der Morphologie der VSEPs widerspiegelt.

Vermutlich werden mit der ansteigenden GABA-Konzentration auch die Gamma-Oszillationen im visuellen Kortex durch tVNS verstärkt, welche über eine Synchronisation des neuronalen

## Kapitel 1 - Einführung

Informationsflusses die Orientierungsleistung positiv beeinflussen <sup>111</sup>. Die Probanden sollten also während und nach tVNS, verglichen mit der sham-Stimulation, bessere Leistungen in Tests zur Winkelunterscheidung erzielen.

## Kapitel 2 – Material und Methoden

---

### **2.1. Auswahl der Probanden**

Der experimentelle Teil unserer Studie fand von Dezember 2017 bis Januar 2019 statt. Die Probanden waren 35 gesunde Teilnehmer zwischen 18 und 33 Jahren (Durchschnitt: 23,14 Jahre), überwiegend Studierende an der OvGU Magdeburg. 16 Probanden waren männlich und 19 weiblich. Alle Teilnehmer waren Rechtshänder, litten aktuell und auch in der Vergangenheit nicht an neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen und nahmen keine Medikamente ein (abgesehen von oralen Kontrazeptiva). Auch konsumierten die Probanden am Tag der Messung keinen Alkohol oder andere kognitiv beeinträchtigende Substanzen. Zudem wurden folgende Kontraindikationen der tVNS zuvor mit einem Fragebogen ausgeschlossen: keine Metallimplantate (Ausnahme: Titan) oder elektronische Geräte im/am Körper, keine operativen Eingriffe an Kopf und Wirbelsäule in der Vergangenheit, keine Kopfverletzungen mit Störungen des Bewusstseins in der Vergangenheit, keine Hauterkrankungen im Bereich der Stimulationselektroden, bisher keine epileptischen Ereignisse, keine Synkopen in der Vergangenheit oder Herzrhythmusstörungen und bei Frauen keine Schwangerschaft. Zudem gaben die Probanden, die schon an anderen Studien mit transkranieller Elektrostimulation teilnahmen, im Zusammenhang mit diesen keine Nebenwirkungen an. Eine eventuell vorhandene Sehschwäche war zum Zeitpunkt der Messungen vollständig korrigiert. Alle Teilnehmer erhielten eine Aufwandsentschädigung von 8 €/h oder Versuchspersonen-Stunden. Die gesamte Studie wurde entsprechend der Deklaration von Helsinki durchgeführt und von dem ortsansässigen Ethikkomitee genehmigt.

Alle Probanden wurden über die Studie und eventuelle Nebenwirkungen der tVNS aufgeklärt und unterschrieben eine Einverständniserklärung.

## 2.2. Testsysteme

### 2.2.1. Testung der statischen bistabilen Wahrnehmung mittels Necker-Würfel

Für die Untersuchung der statischen bistabilen Wahrnehmung wurde ein Necker Würfel für eine Dauer von 300 s auf dem Bildschirm gezeigt. Die schwarzen Linien des Würfels wurden auf weißem Untergrund bei einem Schwinkel von  $6,2^\circ$  ohne Fixationskreuz präsentiert. Die Teilnehmer wurden instruiert anzugeben, ob die linke oder rechte Ecke des Würfels als „vorne“ (also näher am Betrachter) wahrgenommen wurde. Hierfür sollten sie entsprechend zu Beginn die linke oder rechte „Strg“-Taste drücken und bei jeder Wahrnehmungsänderung erneut die jetzige Darstellung mit der entsprechenden Taste angeben.

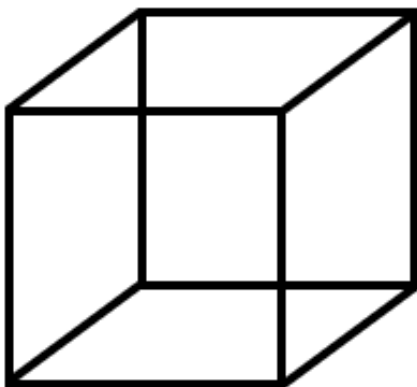


Abbildung 11) Necker Würfel <sup>157</sup>

### 2.2.2. Testung der dynamischen bistabilen Wahrnehmung mittels SFM

Um die dynamische Komponente der bistabilen Wahrnehmung, in unserer Studie ebenfalls das SFM-Phänomen, zu untersuchen, wurde eine „Wolke“, bestehend aus sich rechts- und linksbewegenden Punkten um ein zentrales Fixationskreuz, auf dem Bildschirm präsentiert.

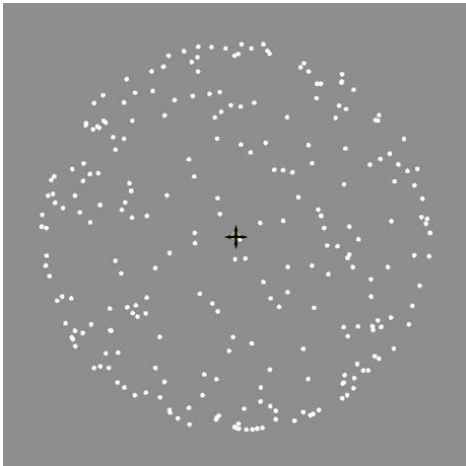


Abbildung 12) Structure from motion (SFM) Stimulus <sup>158</sup>

Auch hier sollten die Probanden wieder die anfängliche bzw. jede neue Drehrichtung der Kugel nach einem „switch“ durch Drücken der entsprechenden rechten oder linken „Strg“-Taste angeben. Bei Drücken der rechten „Strg“-Taste bewegten sich die Punkte, welche als „vorne“ gemessen am Fixationskreuz wahrgenommen wurden, nach rechts. Bei der umgekehrten Drehrichtung sollte entsprechend die linke „Strg“-Taste gedrückt werden. Die Punkte erschienen in einem hellen grau auf schwarzem Untergrund bei einem Sehwinkel von  $14,7^\circ$ . Das Perzept wurde ebenfalls für insgesamt 300 s präsentiert.

### 2.2.3. Testung der Winkeldiskrimination

In dieser Aufgabe wurde die Fähigkeit zur Winkelunterscheidung getestet. Hier wurden immer zwei Konstrukte, welche mit dem Online Gabor-patch generator <sup>159</sup> erstellt wurden, kurz nacheinander für je 350 ms gezeigt und die Probanden mussten möglichst schnell (ansonsten wurden sie mit einem „SCHNELLER“ dazu aufgefordert) angeben, ob sich der zweite Stimulus im oder gegen den Uhrzeigersinn gedreht hat. Auch dies sollte wieder mit der linken (gegen den Uhrzeigersinn) oder rechten (im Uhrzeigersinn) „Strg“-Taste angegeben werden.

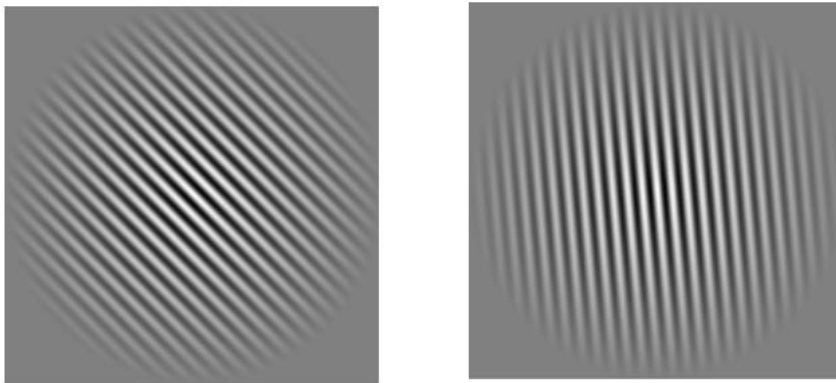


Abbildung 13) Zwei nacheinander präsentierte Stimuli wobei sich der zweite im Vergleich zum ersten im Uhrzeigersinn gedreht hat und somit die rechte „Strg“-Taste gedrückt werden musste. Bild erstellt mit dem Online Gabor-patch generator ([Online Gabor-patch generator // Cogsci.](http://Online-Gabor-patch-generator//Cogsci))

Hierfür wurden zwei Schätzer verwendet, im Rahmen derer jeweils 30 Stimuli zur Feststellung des gerade noch unterscheidbaren Winkels und jeweils 10 zur Überprüfung des errechneten Ergebnisses präsentiert wurden. Zur Überprüfung wurden die 10 Winkel an der errechneten Unterscheidungsschwelle gezeigt, wobei mindestens 75% als richtig beantwortet werden mussten, um eine ausreichende Reliabilität des Testverfahrens zu sichern.

Die Probanden erhielten nach jeder ihrer Antworten ein Feedback ob sie die Aufgabe „RICHTIG“ oder „FALSCH“ beantwortet hatten. Insgesamt musste also jeder Teilnehmer 80 Aufgaben pro Durchgang lösen, wofür etwa 7min benötigt wurden. Die Stimuli wurden in schwarz auf weißem Untergrund präsentiert.

### 2.3. Durchführung und Parameter der tVNS

Für die Stimulation wurden medizinische Ag/AgCl Elektroden (Ambu Neuroline, [www.ambu.com](http://www.ambu.com)) verwendet, die auf eine Größe von 4x4 mm zugeschnitten und auf einem Stück weichem Silikon bei einem Abstand (Mittelpunkt zu Mittelpunkt) von ca. 1cm angebracht wurden. Elektrische Leitfähigkeit zwischen Elektroden und Haut wurde durch Verwendung von Genuine Grass Klebelektroden-Creme (Natus Neurology, [www.natus.com](http://www.natus.com)) erreicht.

Die monophasischen Stimulationspulse mit einer Intensität von 3 mA und einer Impulsbreite von 200  $\mu$ s wurden von einer medizinischen Stimulationsvorrichtung (Digitimer DS7,



[www.digitimer.com](http://www.digitimer.com)) abgegeben, ausgelöst durch eine Arduino Uno Platine ([www.arduino.cc](http://www.arduino.cc)) welche auf einen Stimulationszyklus von 30 s Stimulation bei 25 Hz, gefolgt von einer Pause von 30 s vor der nächsten Stimulation, programmiert wurde.

Für die Durchführung der tVNS wurde als Stimulationsort die Cymba conchae des linken Ohres dem Gebiet medial vom Tragus am äußeren Gehörgang bevorzugt. Die Entscheidung trafen wir, da Van Leusden <sup>126</sup>, dessen Gedanken uns zu unserer Fragestellung führten, ebenfalls diesen Stimulationsort wählte. Die Anode wurde hierbei mehr rostral und die Kathode eher okzipital platziert, allerdings je nach anatomischen Begebenheiten der Teilnehmer.

Diese Stimulationsart wurde von den meisten Probanden zu Beginn als etwas schmerzhaft, aber aushaltbar beschrieben. Die Schmerzen traten nur während der ersten Stimulationshälfte lokal am Ort der Elektroden auf. Systemische Nebenwirkungen oder sonstige Beeinträchtigungen wurden nicht angegeben.

### **2.4. Placebo-Sitzung mittels sham-Stimulation**

Für die Placebo-Sitzung wurde die sogenannte sham-Stimulation angewandt <sup>131</sup>. Hierfür wurden die Stimulationselektroden zentral am linken Ohrläppchen angebracht. Dieser Bereich wird nicht vom N. vagus, sondern von den Nn. occipitalis minor und auricularis magnus aus dem Plexus cervicalis und zum Teil vom N. facialis sensorisch innerviert <sup>2,130</sup>.

Die Stimulation erfolgte auch hier mittels Digitimer und Arduino mit einer Intensität von 3 mA und einer Impulsbreite von 200  $\mu$ s bei demselben Stimulationszyklus wie bei der tVNS-Sitzung.

Dies wurde von den Probanden als deutlich angenehmer verglichen mit tVNS angegeben, Schmerzen wurden keine beschrieben.

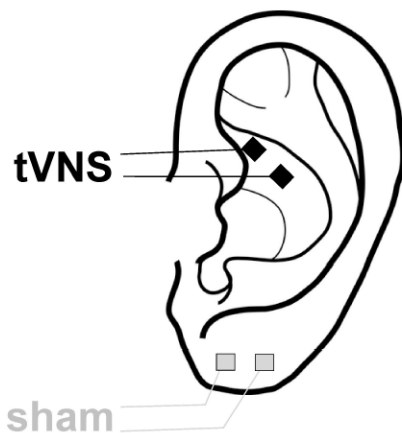


Abbildung 14) Platzierung der Elektroden bei der tVNS- bzw. sham-Stimulation

### 2.5. Messung der VSEPS

Im Anschluss an die Sitzung mit sham-Stimulation erfolgte bei 16 der Probanden eine VSEP-Messung. Damit es keine vorstimulatorischen Effekte gibt und kein Einfluss auf die Verhaltensdaten besteht, wählten wir den Zeitpunkt nach der Placebo-Stimulation. Wieder am linken Ohr wurde mit einer Intensität von jeweils 4 mA und 8 mA an der Cymba conchae und an der Innenseite des Tragus stimuliert. Während der vier Sitzungen erhielten die Probanden eine biphasische tVNS bestehend aus 200 Stimulationspulsen mit einer Pulsweite von 100  $\mu$ s, ebenfalls abgegeben von einer medizinischen Stimulationsvorrichtung (Digitimer DS7, [www.digitimer.com](http://www.digitimer.com)). Das Zeitintervall zwischen den Pulsen betrug zufällige Werte zwischen 1 und 1,1 s sodass jede der Sitzungen 201 s andauerte. Für die Stimulation wurden dieselben Ag/AgCl Elektroden verwendet wie bei der tVNS im Verhaltensexperiment. Während den Messungen wurde jedem Probanden eine befeuchtete Bandedelektrode als Erdungselektrode direkt über den Ohren um den Kopf gelegt. Anschließend wurden mittels EEG nach internationalem 10-20 System die Potentiale bipolar an folgenden Elektroden abgeleitet: C3-F3, C4-F4, Fz-F3, Fz-F4. Die Impedanz der Elektroden wurde während der Messung unter 10 k $\Omega$  gehalten. Das EEG wurde mit einer Abtastfrequenz von 30 kHz und einem Bandpass-Filter (0,3 – 7500 Hz) mittels Matlab unter Verwendung eines NeuroPort Verstärkers (Blackrock Microsystems: [www.blackrockmicro.com](http://www.blackrockmicro.com)) aufgezeichnet. Das Messprotokoll wurde auf der

Grundlage früherer Literatur<sup>151</sup> und interner klinischer Erfahrungen entwickelt. Für die Offline-Datenanalyse wurde ein Kerbfilter zur Entfernung des Grundrauschens verwendet und die EEG-Daten anschließend in Segmente von 100 ms Länge, zeitgebunden an die Spitzen der Stimulationspulse, unterteilt. Diese Segmente wurden z-normalisiert durch Zentrierung (das zu subtrahierende mittlere Potential wurde über einen Vorpuls-Basiswert (-60 bis -10 ms) berechnet) und anschließende Division durch die Standardabweichung. Segmente, welche Artefakte enthielten, wurden durch visuelle Inspektion ausgeschlossen. Die Identifizierung von VSEP-Komponenten basierte ebenfalls auf einer Sichtprüfung.

Einige Probanden gaben an, bei einer Stromstärke von 4 mA nichts wahrzunehmen. Nach kurzzeitiger Steigerung der Intensität konnten wir aber sicher gehen, dass die Stimulationsimpulse theoretisch ankamen. Bei den Messungen mit 8 mA hingegen beklagten viele Probanden Schmerzen lokal an den Elektroden, insgesamt musste aber keiner der Durchläufe abgebrochen werden.

### **2.6. Ablauf der Messungen**

Jeder Proband durchlief zwei Sitzungen, es handelte sich also um eine prospektive Studie im Cross-over Design. Eine mit aktiver tVNS Stimulation an der Cymba conchae des linken Ohres und eine mit sham- (Placebo)Stimulation am linken Ohrläppchen. Im Anschluss an die sham Stimulation wurde außerdem bei 16 Probanden eine Messung zur Ableitung der vagal somatosensorisch evozierten Potenziale (VSEP) durchgeführt. Die Reihenfolge der beiden beschriebenen Sitzungen war für jeden Teilnehmer zufällig. Sie fanden zur selben Tageszeit, im Abstand von mindestens 48 Stunden und bei gleichen Lichtverhältnissen statt.

Die Messungen fanden in einem 16 m<sup>2</sup> großen EEG-Labor am Campus des Universitätsklinikums Magdeburg statt. Die Teilnehmer nahmen während der Messungen und der 30-minütigen Vorstimulation auf einem bequemen Stuhl mit Armlehnen Platz. Während der 30-minütigen Vorstimulation konnten sich die Probanden beschäftigen wie sie wollten, sie mussten nur weiterhin auf dem Stuhl sitzen bleiben.

Jede Sitzung bestand aus den bereits beschriebenen drei Aufgaben (Necker-Würfel, SFM und Winkelunterscheidung), die zweimal absolviert wurden. Zuerst ohne vorherige Stimulation (pre) und anschließend nach 30-minütiger Vorstimulation mittels tVNS oder sham (post). Die Stimulation wurde beim zweiten Durchlauf mit denselben drei Aufgaben weiter fortgeführt. Mittels der Vorstimulation sollten stärkere Stimulationseffekte erreicht werden. Die Reihenfolge der einzelnen Aufgaben war bei jedem Teilnehmer zufällig.

Die Stimuli wurden auf einem 24 inch Samsung Bildschirm bei einer vertikalen Bildwiederholfrequenz von 60 hz gezeigt. Alle Probanden befanden sich während der Aufgaben ca. 70 cm vom Bildschirm entfernt. Antworten konnten diese durch Drücken der linken bzw. rechten „Strg“-Taste auf der PC Tastatur geben. Alle Teilaufgaben der Experimente wurden unter Verwendung von Psychtoolbox 3 ([www.psychtoolbox.org](http://www.psychtoolbox.org)) mit Matlab 2015 ([www.mathworks.com](http://www.mathworks.com)) programmiert und durchgeführt.

Die Gesamtdauer des Experiments betrug etwa 3,5 Stunden, 2 Stunden bei der sham-Sitzung mit anschließender VSEP-Messung und etwa 1,5 Stunden am Tag der tVNS-Sitzung.

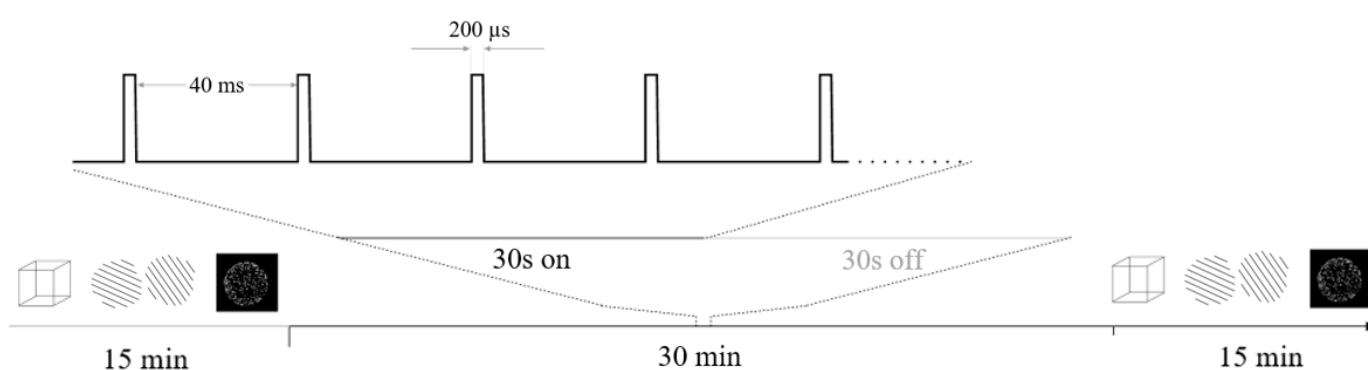


Abbildung 15) Studiendesign

## 2.7. Methoden zur Datenauswertung

### 2.7.1. Statische und dynamische bistabile Wahrnehmung

Für die Auswertung der Aufgaben zur statischen (Necker-Würfel) und dynamischen (SFM) bistabilen Wahrnehmung verwendeten wir jeweils die gleichen Analyseparameter. Aus den von Matlab aufgezeichneten Zeitmustern der linken bzw. rechten Strg-Tasten berechneten wir die Wahrnehmungsdauer (PD) und definierten diese als die zeitliche Differenz zwischen dem ersten und dem jeweils darauffolgenden Drücken der Tasten. Wenn mehrmals hintereinander dieselbe Taste gedrückt wurde, werteten wir nur die erste Angabe. So beschreiben alle PD-Werte die Zeitspanne zwischen zwei Wahrnehmungsänderungen. Die letzte PD, also die Zeitspanne zwischen der letzten Angabe des Probanden und dem Ende der Aufgabe (nach

300 s) wurde für die folgenden Analysen nicht mitberücksichtigt. Auch wurde die Zeit von Beginn der Aufgabe bis zum ersten Drücken einer Taste aus der Analyse ausgenommen, da die Probanden instruiert wurden anfangs ihre erste Wahrnehmung und danach jeden switch anzugeben. PDs unter 200 ms wurden als versehentliches doppeltes Drücken oder Korrektur nach versehentlichem Drücken des Probanden eingestuft und ebenfalls nicht mitgewertet. Betrug die Zeitspanne in wenigstens einem der Durchläufe zwischen dem ersten und dem letzten Drücken einer Taste weniger als 150 s und war damit kleiner als die Hälfte der gesamten Aufgabendauer von 300 s, so wurden diese Daten ebenfalls aus der Analyse genommen. Nach Berücksichtigung aller eben genannten Kriterien konnten die Daten von 29 Probanden für die stabile (Necker-Würfel) und 25 Probanden für die dynamische (SFM) Testung der bistabilen Wahrnehmung ausgewertet und zunächst die mittlere PD für jeden Probanden und jeden Durchlauf berechnet werden. Aus den mittleren PDs der verschiedenen Durchgänge wurde anschließend für jeden Probanden sowohl für die sham- als auch für die tVNS-Stimulation die post-pre-Differenz der PDs errechnet. Diese post-pre-Differenz spiegelt also die durch Stimulationseffekte veränderte (durch tVNS vermutlich verlängerte) durchschnittliche Wahrnehmungsdauer der online-Aufgabe (während der Stimulation) verglichen mit der prä-Aufgabe wider.

<b>Ausschluss aus Analyse</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• letzte aufgezeichnete PD der jeweiligen Aufgabe</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• PDs mit einer Dauer &lt; 200 ms</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeitspanne zwischen erstem und letztem aufgezeichneten switch &lt; 150 s → Proband insgesamt aus Analyse genommen</li> </ul>

Wir teilten die errechneten post-pre-Differenzen den beiden Gruppen „tVNS“ und „sham“ zu und verglichen zunächst die beiden Gruppen deskriptiv mithilfe des Statistikprogrammes JASP. Anschließend führten wir sowohl für die statische als auch für die dynamische Wahrnehmungsaufgabe einen Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Test für zwei abhängige Stichproben durch. Dieser Test eignet sich auch für nicht normalverteilte Datensätze wie sie bei uns vorliegen. Es handelt sich zwar prinzipiell auch um eine Verum vs. Placebo Studie, jedoch mit denselben Probandengruppen sodass es sich folglich um zwei abhängige Stichproben handelt. Wir definierten hierfür die Alternativhypothese einmal als  $\text{Gruppe}_{\text{tVNS}} > \text{Gruppe}_{\text{sham}}$ , da wir wie im Kapitel 1.5. beschrieben eine verlängerte Wahrnehmungsdauer unter tVNS erwarteten, und einmal als  $\text{Gruppe}_{\text{tVNS}} \neq \text{Gruppe}_{\text{sham}}$  um auch auf mögliche unerwartete

Ergebnisse zu prüfen.

Darüber hinaus wurden die mittleren PDs mithilfe von bayesscher Mehrebenenanalyse ausgewertet, wofür wir die brms Bibliothek in R und Stan verwendeten <sup>160</sup>. Wir konstruierten ein lineares Modell der PD mit drei verschiedenen fixen Effekten. Diese fixen Effekte waren Zeit (pre vs. online), die Stimulation (tVNS vs. sham) und die für uns interessante Zeit-Stimulations-Interaktion. Als Zufallseffekte wurden für jeden Probanden zufällige Abschnitte festgelegt um wiederholte Messungen zu berücksichtigen.

Wir verwendeten eine wenig beeinflussende a-priori Verteilung ( $\mu=0$ ,  $\sigma=15$ ) als Modelkoeffizienten für alle 3 fixen Effekte <sup>161</sup>. Da dies die erste Studie ist, die den Effekt von tVNS auf die bistabile Wahrnehmung untersucht, orientierten wir uns an den Ergebnissen von van Loon et al. und hielten diese Parameter für möglich <sup>69</sup>.

Die „likelihood“ der möglichen Ergebnisse erhielten wir durch das Markov chain Monte Carlo-Verfahren (MCMC) <sup>162</sup> in Stan. Der Zustand einer konstruierten Markov-Kette kann nach einer großen Anzahl an Schritten als Stichprobe der gewünschten Verteilung benutzt werden, wobei die Qualität der Stichprobe mit zunehmender Zahl der Schritte steigt. Wir verwendeten für unsere Analysen 4 unabhängige Stichprobenketten mit je 5000 Wiederholungen pro Kette, wobei die ersten 2000 Wiederholungen als „warm-up“ jeweils verworfen wurden. Insgesamt wurden also 12000 Wiederholungen mittels MCMC betrachtet. So war es uns möglich die Verteilung der likelihood für jeden möglichen Ergebniswert außer 0 (0 s würde der  $H_0$  = kein Unterschied zwischen Gruppe<sub>tVNS</sub> und Gruppe<sub>sham</sub> entsprechen) zu konstruieren.

Mittels bayesscher Statistik erhielten wir durch Prior, „likelihood“ und Normalisierung letztendlich die für uns interessante A-posteriori-Wahrscheinlichkeitsverteilung, welche es uns erlaubt, Aussagen über die Wahrscheinlichkeit von verschiedenen Effektgrößen auf Basis des von uns gemessenen Datensatzes zu treffen. Wir werteten die Verteilung des Interaktions-Modell Koeffizienten („posterior probability“) und das 95%-Intervall höchster Dichte (HDI), also zwischen der 2,5%- und 97,5%-Perzentile, der posteriori Effektgrößenverteilung aus.

Darüber hinaus wurde von uns, da für uns der Effekt der Zeit-Stimulations-Interaktion von Interesse ist, das Modell mit Interaktion mit dem Modell ohne Interaktion mithilfe von bayesschen Formeln verglichen. Der Bayes-Faktor (BF) erlaubt die Entscheidungsfindung zwischen zwei Modellen  $M_1$  und  $M_2$  (in der Regel Null- vs. Alternativhypothese) basierend auf unserem Datensatz und stellt ein Wahrscheinlichkeitsverhältnis der posteriori Grenzwahrscheinlichkeiten der zwei kompetitiven Modelle  $M_1$  und  $M_2$  dar <sup>163</sup>.

Zuletzt war für uns auch die Korrelation der gemessenen PDs bei der statischen und dynamischen Aufgabenstellung von Interesse, um gemeinsame Grundmechanismen der bistabilen Wahrnehmung zu bestätigen. Um dieser Frage nachzugehen, ermittelten wir den Spearmans Rangkorrelationskoeffizient als Maß für den Zusammenhang der mittleren PDs bei den beiden Aufgabentypen. Nach Beachtung aller genannten Ausschlußkriterien blieben für diese Analyse noch 23 Probandendaten für die Auswertung.

### 2.7.2. Winkeldiskrimination

Bei diesem Teilversuch unserer Studie verwendeten wir zur Schwellenwertbestimmung des gerade noch wahrnehmbaren Winkels den Schätzalgorithmus „QUEST staircase procedure“, dessen Funktionsweise im Folgenden näher erläutert wird<sup>164</sup>. Bei QUEST handelt es sich um ein adaptives Verfahren, das jedes Teilergebnis eines Versuchs innerhalb der zu diesem Zeitpunkt wahrscheinlichsten bayesschen Schwellenwertschätzung einordnet. Psychometrische Funktionen beschreiben die Beziehung zwischen dem physikalischen Maß eines Stimulus und der Wahrscheinlichkeit einer bestimmten psychophysischen Reaktion darauf. Das physikalische Maß kann beispielsweise die Reizstärke oder, wie in unserem Fall, die Drehrichtung des Stimulus sein. Die Reaktion darauf ist in einem Experiment mit erzwungener Wahl üblicherweise „ja/nein“ bzw. wie in unserem Fall „im/gegen den Uhrzeigersinn“. Die Vorteile adaptiver Verfahren, wobei „adaptiv“ bedeutet, dass vorherige Reaktionen oder Antworten des Probanden für die weitere Testung genutzt werden, wurden bereits vor QUEST vielfach diskutiert<sup>165–168</sup>. Für solche adaptiven Verfahren ist es wichtig, dass verfügbare Informationen effektiv genutzt werden, hiervon werden zwei Arten unterschieden: zum einen gibt es die Informationen aus vorherigen Versuchen (Daten) und zum anderen die Vorkenntnisse des Untersuchers. Letzteres unterteilt sich noch einmal in Informationen über die Form der psychometrischen Funktion und das Wissen über die Schwelle in dem bestimmten untersuchten Zustand. Edden et al.<sup>111</sup> nutzte beispielweise ein ähnliches Studiendesign wie wir zur Testung der Winkeldiskrimination. Hieraus waren uns Schwellenwerte von  $0,5^\circ \pm 0,1^\circ$  für vertikale bzw.  $1,8^\circ \pm 0,2^\circ$  für schräge Gitter bekannt, wobei wir in unserer Studie ausschließlich schräge Gitter verwendeten. Schon vor der Entwicklung von QUEST gab es Methoden, die das Vorwissen über die Funktion einer psychometrischen Funktion effizient nutzen, indem sie nach jedem Versuch eine maximale Wahrscheinlichkeitsschätzung der Schwelle berechnen<sup>169–171</sup>. QUEST nutzt nun zusätzlich auch Vorwissen über die Lokalisation

der Schwelle. Bei Edden et al.<sup>111</sup> wurde der Ausrichtungsunterschied zwischen den präsentierten Gittern logarithmisch unter Verwendung von zwei verschachtelten Schätzern mit Auf- und Abwärtsbewegung eingestellt. Diese konvergierten nach und nach auf eine korrekte Leistung von 71 %.

Auch wir verwendeten zwei solche Schätzer, die jeweils 30 Stimuli präsentierten. Im Anschluss wurden je 10 Stimuli an der errechneten Wahrnehmungsschwelle gezeigt. Für die weitere Betrachtung im Hinblick auf die Beeinflussung durch tVNS nutzten wir jeweils den Durchschnitt der Schwellenwerte aus den beiden Schätzern bei welchen eine Übereinstimmung von mindestens 75% erreicht wurde.

Wir teilten auch hier die errechneten post-pre-Differenzen den beiden Gruppen „tVNS“ und „sham“ bzw. „1. Sitzung“ und „2. Sitzung“ zu und verglichen jeweils die beiden Gruppen deskriptiv mithilfe des Statistikprogrammes JASP. Zweiteres führten wir durch, um auf einen möglichen Übungseffekt bei wiederholten Durchlaufen der Aufgabe zu testen.

Anschließend folgte, da es sich auch hier nicht um normalverteilte Daten handelt, ein Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Test für zwei abhängige Stichproben. Wir definierten hierfür die Alternativhypothesen als  $\text{Gruppe}_{\text{tVNS}} < \text{Gruppe}_{\text{sham}}$ , da wir wie im Kapitel 1.5. beschrieben eine kleinere Erkennungsschwelle unter tVNS erwarteten, bzw. als  $\text{Gruppe}_{\text{1.Sitzung}} < \text{Gruppe}_{\text{2.Sitzung}}$ .

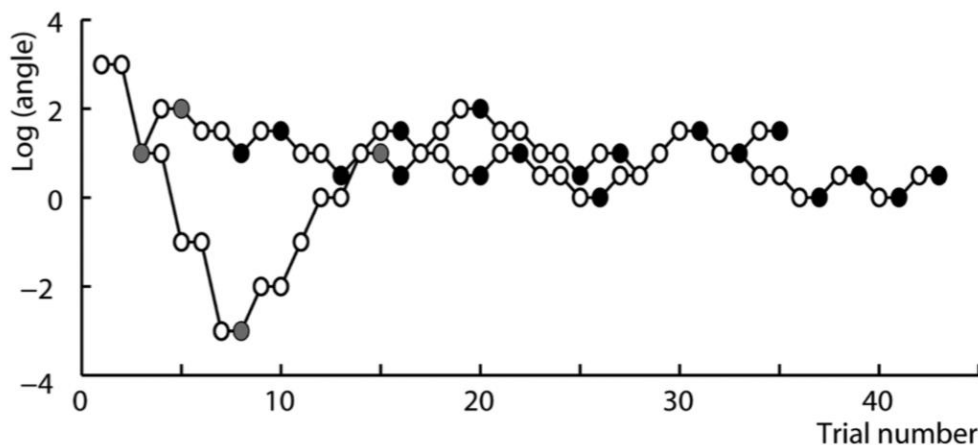


Abbildung 16) Funktionsweise der Schätzer und deren Konvergieren, hier für schräge Stimuli. Ausgefüllte Punkte zeigen Wendepunkte <sup>111</sup>



### 2.7.3. VSEPs

Die artefaktfreien Sequenzen (Artefakte wurden wie bereits beschrieben von uns per visueller Inspektion als solche festgelegt) eines jeden Probanden wurden gemittelt und auf die einzelnen Stimulationspulse segmentiert. Somit entsprach der Peak des Stimulationspulses  $t = 0$  ms und wir betrachteten die nachfolgenden 25 ms. Als gedachte Nulllinie dienten uns jeweils die 33 ms vor einem jeden Puls welche wir ebenfalls gemittelt und anschließend von dem Segment subtrahiert haben. Zur weiteren Auswertung lasen wir graphisch die Peaks und Latenzen aus. Da an den Ableitungen C4-F4 meist keine eindeutigen VSEP-Komponenten abgrenzbar waren, berücksichtigten wir bei der weiteren Auswertung lediglich die Ableitungen C3-F3 und Fz-F3. Anders als in bisherigen Studien zu VSEPs<sup>114,172</sup> analysierten wir nur die Amplitude der ersten VSEP-Komponente (N1) und nicht die „peak-to-peak“-Amplituden (N1-P1 und P1-N2), da bei der Mehrzahl der Messungen die P1- und N2-Komponenten nicht eindeutig bestimmbar waren. Entsprechend betrachteten wir auch als Latenz die Zeit zwischen  $t = 0$  ms und dem Auftreten der N1-Komponente. Anders als bei den Berichten von Fallgatter et. al.<sup>151</sup> war bei den von uns gemessenen VSEPs die Polarität umgekehrt. Auf den Stimulationsimpuls folgte bei uns also zunächst eine negative Ablenkung (N1).

Beispielhaft hier die graphische Darstellung einer VSEP-Messung bei einem unserer Probanden mit 4 mA Stimulation im Bereich der Cymba conchae. Besonders gut abgrenzbar waren in diesem Falle die N1-, P1- und N2-Komponente abgeleitet an Fz-F3.

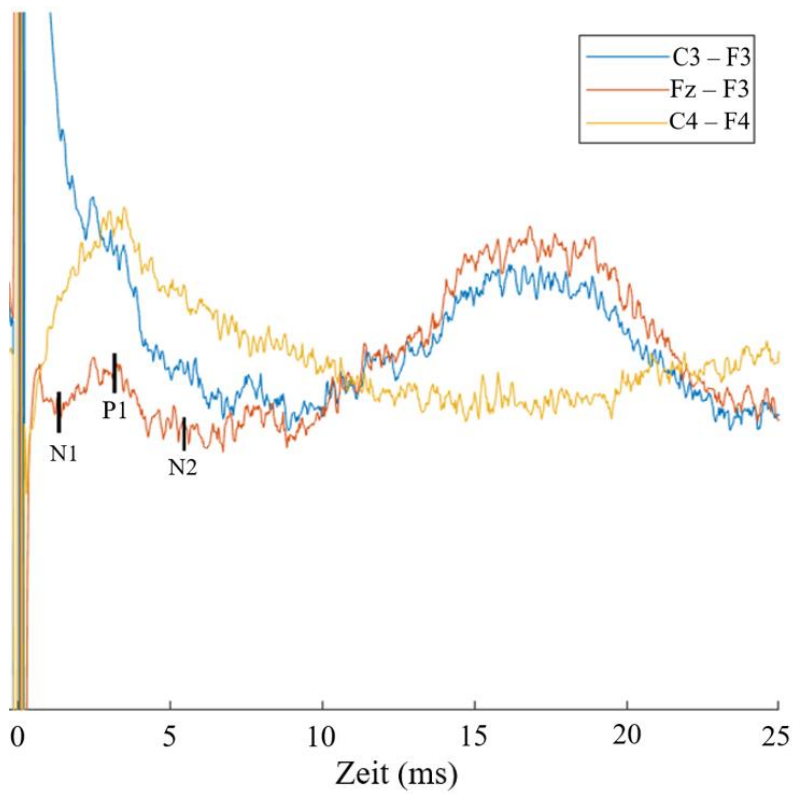


Abbildung 17) VSEP-Komponenten an Fz-F3 abgeleitet

Für die anschließende Untersuchung des Zusammenhangs zwischen den VSEPs und den Verhaltensdaten nutzten wir den Spearman's Rangkorrelationskoeffizient, ein nichtparametrisches Maß für die Rangkorrelation.

## Kapitel 3 - Ergebnisse

### 3.1. Statische bistabile Wahrnehmung

Die mittlere PD für die Necker-Aufgabe über alle Durchläufe und unabhängig von der Stimulationsart betrug 9,0 s. Nach Unterteilung der Messergebnisse in die beiden Gruppen tVNS vs. sham ergab sich für die mittlere Differenz der Wahrnehmungsdauer im post-pre Vergleich ein Wert von 3,11 s (tVNS) bzw. -0,05 s (sham). Bei einem Probanden änderte sich die PD-Differenz bei der tVNS-Stimulation um 80,54 s (siehe Abbildung 16). Dies erklärt die hohe Standardabweichung der tVNS-Gruppe mit 16,06 s. Da aber bei dieser Messung keine Ausschlußkriterien vorlagen, wurde der Proband trotzdem in die Analyse mit einbezogen. Alle weiteren Daten zur deskriptiven Statistik sind der folgenden Tabelle zu entnehmen.

	<b>PD Differenz post-pre (s)</b>	
	<b>sham</b>	<b>tVNS</b>
<b>gültige Daten</b>	29	29
<b>Mittelwert</b>	-0,05	3,11
<b>Median</b>	-0,01	0,49
<b>Std. Abweichung</b>	3,96	16,06
<b>Varianz</b>	15,68	257,80
<b>Spannweite</b>	26,49	103,0
<b>Minimum</b>	-14,49	-22,51
<b>Maximum</b>	12,00	80,54

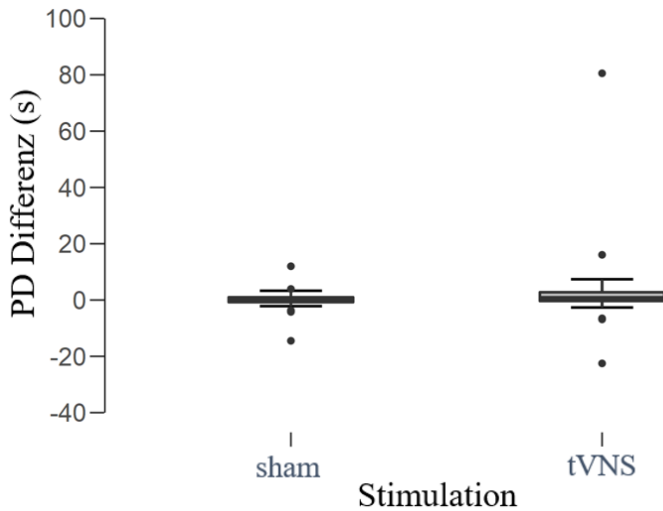


Abbildung 18) Verteilung der PD-Differenzen in der tVNS- vs. sham-Gruppe

Im Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Test für zwei abhängige Stichproben errechnete sich in der zweiseitigen Version ( $\text{Gruppe}_{tVNS} \neq \text{Gruppe}_{sham}$ ) ein p-Wert von 0,2. Bei Durchführung der einseitigen Variante, um unsere eigentliche und mit der aktuellen Literatur begründete Alternativhypothese ( $\text{Gruppe}_{tVNS} > \text{Gruppe}_{sham}$ ) zu prüfen, erhielten wir einen p-Wert von 0,1. Beide errechneten Werte erreichten somit keine statistische Signifikanz für unsere Hypothesen.

Wilcoxon-Test für zwei abhängige Stichproben	W	p
A: tVNS $\neq$ sham	278,00	0,2
A: tVNS $>$ sham	278,00	0,1

Bei der bayesschen Mehrebenenanalyse ergab sich folgendes Bild: In der Zeit-Stimulations-Interaktion konnte eine mittlere Effektgröße von 3,0 s geschätzt werden. Das errechnete 95%-Intervall höchster Dichte betrug  $-2,7 < b < 8,7$  (s) und erhält damit den Wert 0, was gegen eine statistische Signifikanz der Interaktion von Zeit und Stimulation spricht.

Ein errechneter Bayes Faktor von 2,9 im Vergleich vom Modell mit bzw. ohne Zeit-Stimulations-Interaktion spricht ebenfalls für das Modell ohne Interaktion.

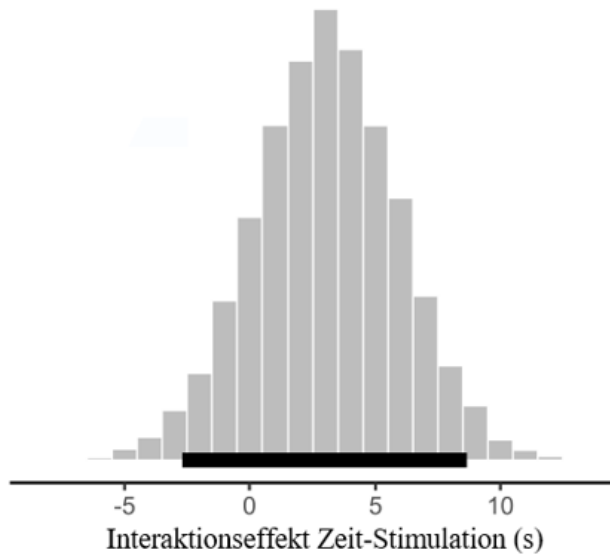


Abbildung 19) „posterior probability“ der Zeit-Stimulations-Interaktion; schwarzer Balken = 95%-Intervall höchster Dichte

### 3.2. Dynamische bistabile Wahrnehmung

Die Betrachtung der dynamischen bistabilen Wahrnehmung, welche mittels SFM-Stimulus getestet wurde, ergab in Bezug auf den Einfluss der Stimulationsart ein ähnliches Bild wie auch bei der statischen Wahrnehmungsaufgabe.

Die mittlere Wahrnehmungsdauer betrug für alle Probanden, unabhängig von der Stimulationsart, 22,1 s und war damit etwas länger wie bei dem getesteten statischen Perzept. Bei Analyse der 25 gültigen Probandendaten errechnete sich eine mittlere PD-Differenz im post-pre Vergleich von -0,08 s (sham-Gruppe) bzw. -3,33 s (tVNS-Gruppe). Damit wurde auf den ersten Blick, entgegen unserer Erwartung, die mittlere Wahrnehmungsdauer nach tVNS sogar kürzer, während sie nach der sham-Stimulation annähernd gleichblieb. Die Standardabweichungen der beiden Gruppen unterschieden sich diesmal hingegen mit Werten von 20,91 s (sham-Gruppe) bzw. 18,36 s (tVNS-Gruppe) kaum. Alle weiteren Werte zur deskriptiven Statistik sind der folgenden Tabelle zu entnehmen.

	PD Differenz post-pre (s)	
	sham	tVNS
<b>gültige Daten</b>	25	25
<b>Mittelwert</b>	-0,08	-3,33
<b>Median</b>	-1,57	0,37
<b>Std. Abweichung</b>	20,91	18,36
<b>Varianz</b>	437,2	337,1
<b>Spannweite</b>	108,7	100,4
<b>Minimum</b>	-33,98	-75,26
<b>Maximum</b>	74,75	25,13

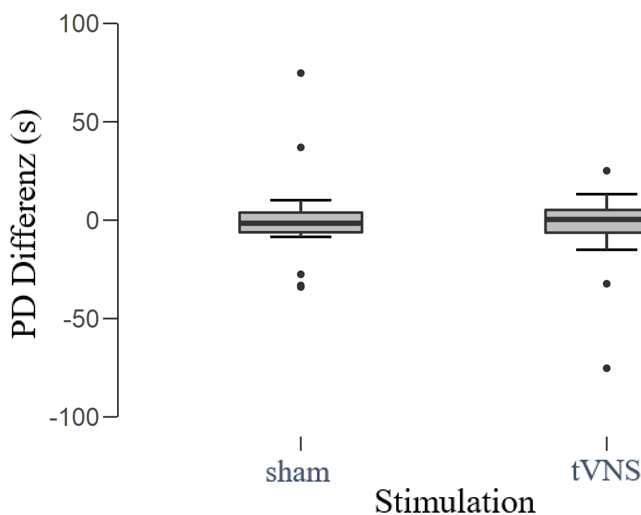


Abbildung 20) Verteilung der PD-Differenzen in der tVNS- vs. sham-Gruppe

Im Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Test für zwei abhängige Stichproben wurde, wie schon beim ersten Sichten der Daten erwartet, statistische Signifikanz weit gefehlt. So errechnete sich in der einseitigen Variante ( $\text{Gruppe}_{\text{tVNS}} > \text{Gruppe}_{\text{sham}}$ ) ein p-Wert von 0,67. Aber auch beim zweiseitigen Betrachten ( $\text{Gruppe}_{\text{tVNS}} \neq \text{Gruppe}_{\text{sham}}$ ) konnte kein Unterschied im Mittelwert der beiden Gruppen gezeigt werden, der p-Wert betrug hier ebenfalls 0,67.

Wilcoxon-Test für zwei abhängige Stichproben	W	p
A: tVNS ≠ sham	146,00	0,67
A: tVNS > sham	146,00	0,67

Mit der bayesschen Mehrebenenanalyse konnte eine mittlere Zeit-Stimulations-Interaktion von -2,6 s geschätzt werden. Das 95%-HDI reichte diesmal von  $-13,4 < b < 7,9$  (s) und enthielt auch hier den Wert 0, was wieder gegen einen statistisch signifikanten Effekt spricht. Wie auch schon bei dem statischen Perzept wird auch hier mit einem BF von 2,5 das Modell ohne Zeit-Stimulations-Interaktion bevorzugt.

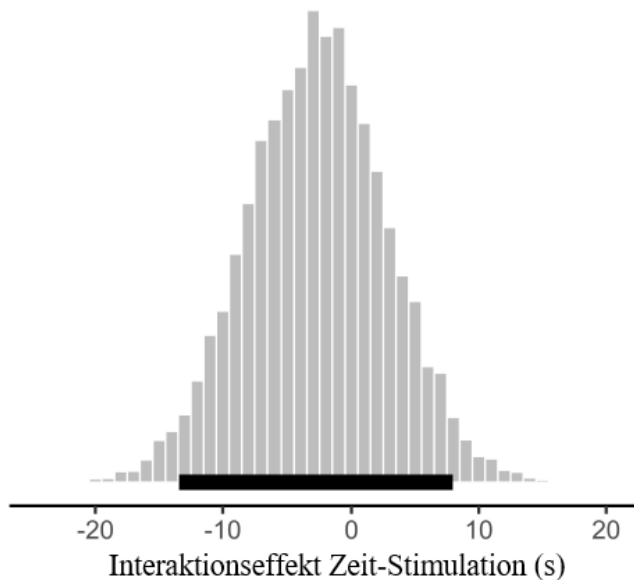


Abbildung 21) „posterior probability“ der Zeit-Stimulations-Interaktion; schwarzer Balken = 95%-Intervall höchster Dichte

### 3.3. Korrelation von statischer und dynamischer Wahrnehmungsaufgabe

Die mittlere PD wurde für jeden Probanden jeweils für den Necker- und den SFM-Stimulus, unabhängig von der Stimulationsart, berechnet und es ergab sich mittels Spearmans Rangkorrelationskoeffizient eine moderate positive Korrelation zwischen den PDs der beiden Aufgabentypen statische vs. dynamische bistabile Wahrnehmung. Der Spearmans Rangkorrelationskoeffizient betrug  $\rho = 0,42$  mit einem p-Wert von 0,02 (für eine positive Korrelation) und ist damit statistisch signifikant. Da es sich um stetige Daten ohne Normalverteilung handelt, wurde dieses nichtmetrische Testverfahren angewendet.

Für beide Aufgabentypen ergab sich für die PD ein  $p < 0,005$  in Lilliefors-Kolmogorov-Smirnov Tests und die PD wich damit beide Male signifikant von einer Normalverteilung ab.

### 3.4. Winkeldiskrimination

Von den 35 Probanden hat einer bei beiden Sitzungen keine Angaben während des Tests gemacht und wurde somit automatisch von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Bei einigen Probanden ergaben sich sehr große Differenzen zwischen der pre- und post-Bearbeitung der Aufgabe. Hierbei ist davon auszugehen, dass der Test nicht gleich von Beginn an richtig verstanden wurde, was dazu führte, dass der erste Durchgang in der ersten Sitzung zu fälschlicherweise „schlechten“ Werten führte. Ab Differenzen von größer als  $\pm 2$  Standardabweichungen, dies entsprach bei unserer ursprünglichen Verteilung  $\pm 8,8^\circ$ , wurden diese Testpersonen deshalb weder bei der tVNS noch der sham-Sitzung mitgewertet. Außerdem wurden auch Daten verworfen, bei denen von den Aufgaben an dem ermittelten Schwellenwert weniger als 75% der Angaben richtig waren. So blieben von den 35 Probanden noch 28 verwertbare Ergebnisse übrig, die in unsere weitere Analyse mit eingingen.

Unsere zunächst einmal deskriptive Statistik sah wie folgt aus:

	<b>Winkel-Schwellenwert Differenz post-pre (°)</b>	
	<b>sham</b>	<b>tVNS</b>
<b>gültige Daten</b>	28	28
<b>Mittelwert</b>	-0,09	-0,09
<b>Median</b>	-0,43	0,08
<b>Std. Abweichung</b>	1,66	2,08
<b>Varianz</b>	2,75	4,33
<b>Spannweite</b>	6,69	9,32
<b>Minimum</b>	-2,27	-5,34
<b>Maximum</b>	4,42	3,97



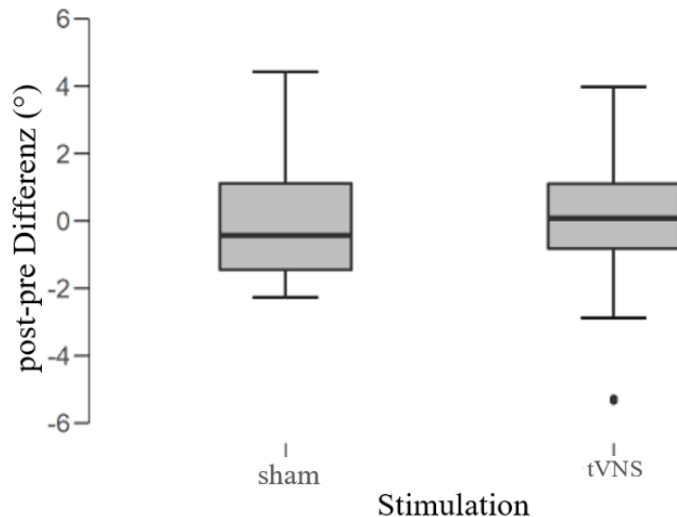


Abbildung 22) Verteilung der post-pre Differenzen in der sham- vs. tVNS -Gruppe

Schon auf den ersten Blick lassen sich die identischen Mittelwerte der beiden Gruppen erkennen. Mit einem p-Wert von 0,47 im zweiseitigen und 0,77 im einseitigen Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Test für abhängige Stichproben konnte somit auch kein Unterschied zwischen den Testergebnissen unter tVNS im Vergleich zur sham Stimulation nachgewiesen werden.

Wilcoxon-Test für zwei abhängige Stichproben	W	p
A: tVNS $\neq$ sham	236,00	0,47
A: tVNS < sham	236,00	0,77

Einige Probanden hatten zu Beginn des Tests Schwierigkeiten mit der Aufgabenstellung und wurden deshalb, wie oben beschrieben, aus der Analyse ausgeschlossen. Die Probanden wurden, wie bereits unter „Methodik“ erläutert, zufällig an den beiden Sitzungen den verschiedenen Stimulationsarten unterzogen. Jedoch wollten wir überprüfen, ob die Effekte der tVNS nicht durch einen allgemeinen Übungseffekt bei dieser Aufgabe überlagert wurden. Für diese Analyse verglichen wir nur die pre-Werte der 1. Sitzung mit denen der 2. Sitzung, aber unabhängig von der Stimulationsart. So wollten wir erkennen, ob die Probanden nicht allein durch einen Übungseffekt in der 2. Sitzung zu „besseren“ Ergebnissen kamen. Im einseitigen Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Test mit der Alternativhypothese, es gäbe einen Übungseffekt, ergab sich ein p-Wert von 0,003. Im zweiseitigen Test erreichten wir mit einem p-Wert von 0,006 ebenfalls statistische Signifikanz.

Dieses Ergebnis zeigt uns, dass die Reihenfolge der Sitzungen bei der Interpretation unserer

## Kapitel 3 – Datenauswertung und Ergebnisse

Daten nicht gänzlich außer Acht gelassen werden kann. Durch die zufällige Einteilung der Probanden zu den beiden Sitzungen sollte dieser Effekt einen geringstmöglichen Einfluss auf unsere Fragestellung haben.

Im Folgenden die genaueren Daten zur deskriptiven Statistik und Analyse mit Hilfe des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Tests:

	pre-Wert (°)	
	1. Sitzung	2. Sitzung
<b>gültige Daten</b>	28	28
<b>Mittelwert</b>	4,75	3,42
<b>Median</b>	4,51	3,32
<b>Std. Abweichung</b>	2,33	1,13
<b>Varianz</b>	5,44	1,28
<b>Spannweite</b>	10,45	4,72
<b>Minimum</b>	1,37	1,84
<b>Maximum</b>	11,82	6,11

Wilcoxon-Test für zwei abhängige Stichproben	W	p
<b>A: 1. Sitzung <math>\neq</math> 2. Sitzung</b>	322	0,006
<b>A: 1. Sitzung <math>&gt;</math> 2. Sitzung</b>	322	0,003

### 3.5. VSEPs

Bei 16 von unseren 35 Probanden wurden wie bereits geschildert VSEP-Messungen durchgeführt. Da an zwei verschiedenen Elektrodenlokalisationen und mit jeweils 4 mA und 8 mA stimuliert wurde, ergaben sich insgesamt 64 Messungen. Alle Datensätze bei denen nicht eindeutige Potentiale erkennbar waren, störende Artefakte vorlagen (per visueller Inspektion als solche festgelegt) oder Amplituden um mehr als zwei Standardabweichungen (den Tabellen zu entnehmen) über bzw. unter dem jeweiligen Mittelwert lagen, gingen nicht in unsere Analyse mit ein. So blieben uns jeweils zwischen 10 und 14 Datensätzen (abhängig von Stimulationsort,

### Kapitel 3 – Datenauswertung und Ergebnisse

und –stärke und Ableitungselektroden) für die weitere Betrachtung. Im Folgenden die Übersicht zu den Amplitudengrößen und Latenzzeiten der jeweils ersten gemessenen VSEP-Komponente (N1) in den 4 verschiedenen Versuchsanordnungen.

<b>Cymba conchae 4 mA</b>	<b>C3-F3 Amplitude (µV)</b>	<b>Fz-F3 Amplitude (µV)</b>	<b>C3-F3 Latenz (ms)</b>	<b>Fz-F3 Latenz (ms)</b>
<b>Einschlußbereich</b>	-1,85 - 2,63	-1,09 - 1,54	(-0,26) - 1,75	(-0,24) - 1,63
<b>n</b>	14	11	14	11
<b>Mittelwert</b>	0,22	0,23	0,81	0,66
<b>Median</b>	0,01	0,22	0,67	0,55
<b>Standardabweichung</b>	0,89	0,71	0,49	0,29
<b>Varianz</b>	0,79	0,51	0,24	0,09
<b>Minimum</b>	-1,20	-0,75	0,31	0,34
<b>Maximum</b>	2,42	1,45	1,74	1,27
<b>Spannweite</b>	3,62	2,20	1,43	0,92

<b>Tragus 4 mA</b>	<b>C3-F3 Amplitude (µV)</b>	<b>Fz-F3 Amplitude (µV)</b>	<b>C3-F3 Latenz (ms)</b>	<b>Fz-F3 Latenz (ms)</b>
<b>Einschlußbereich</b>	-1,81 - 1,83	-1,50 - 1,67	0,10 - 1,29	(-0,43) - 1,93
<b>n</b>	10	11	10	11
<b>Mittelwert</b>	-0,19	0,16	0,73	0,60
<b>Median</b>	-0,21	-0,15	0,63	0,46
<b>Standardabweichung</b>	0,65	0,78	0,29	0,29
<b>Varianz</b>	0,43	0,61	0,09	0,08
<b>Spannweite</b>	2,53	2,08	0,89	0,96
<b>Minimum</b>	-1,18	-0,52	0,39	0,36
<b>Maximum</b>	1,35	1,56	1,29	1,32

Kapitel 3 – Datenauswertung und Ergebnisse

<b>Cymba conchae 8 mA</b>	<b>C3-F3 Amplitude (µV)</b>	<b>Fz-F3 Amplitude (µV)</b>	<b>C3-F3 Latenz (ms)</b>	<b>Fz-F3 Latenz (ms)</b>
<b>Einschlußbereich</b>	-1,10 - 1,52	-1,33 - 1,42	0,03 - 1,42	(-0,06) - 1,87
<b>n</b>	10	12	10	12
<b>Mittelwert</b>	0,09	0,01	0,75	0,88
<b>Median</b>	0,11	0,08	0,63	0,87
<b>Standardabweichung</b>	0,53	0,22	0,35	0,29
<b>Varianz</b>	0,28	0,05	0,12	0,08
<b>Spannweite</b>	1,59	0,68	0,97	0,99
<b>Minimum</b>	-0,61	-0,45	0,33	0,50
<b>Maximum</b>	0,97	0,23	1,30	1,49

<b>Tragus 8 mA</b>	<b>C3-F3 Amplitude (µV)</b>	<b>Fz-F3 Amplitude (µV)</b>	<b>C3-F3 Latenz (ms)</b>	<b>Fz-F3 Latenz (ms)</b>
<b>Einschlußbereich</b>	-3,15 - 2,60	-1,39 - 1,55	(-1,03) - 3,32	0,02 bis 1,75
<b>n</b>	11	13	11	13
<b>Mittelwert</b>	0,10	-0,04	0,86	0,93
<b>Median</b>	0,07	0,03	0,68	0,92
<b>Standardabweichung</b>	0,63	0,60	0,52	0,41
<b>Varianz</b>	0,40	0,36	0,27	0,17
<b>Spannweite</b>	1,94	2,73	1,65	1,30
<b>Minimum</b>	-0,65	-1,35	0,34	0,34
<b>Maximum</b>	1,29	1,38	1,99	1,62

### 3.6. Korrelation von VSEPs und Verhaltensdaten

Wir prüften mittels Spearman's Rangkorrelationseffizient, ob es Zusammenhänge zwischen der Amplitudengröße der VSEPs in den verschiedenen Messungen und den Effekt der tVNS in den Tests zur bistabilen Wahrnehmung gab. Als Effekt der tVNS wählten wir die Differenz der Wahrnehmungsdauer bzw. des gerade noch wahrnehmbaren Winkels vor und nach tVNS. In unserer Analyse gingen wir also nur auf die tVNS und nicht auch auf die sham-Sitzung ein.

Amplitude der jeweiligen Stimulationsart ( $\mu\text{V}$ )	Wahrnehmungsaufgabe (post-pre Differenz)	Spearman's $\rho$ und p-Wert (zweiseitig)
Fz-F3 4 mA Cymba conchae (n=10)	Necker	$\rho = 0,08, p = 0,84$
Fz-F3 4 mA Cymba conchae (n=9)	SFM	$\rho = 0,40, p = 0,29$
Fz-F3 4 mA Cymba conchae (n=11)	Winkel	$\rho = -0,12, p = 0,73$
C3-F3 4 mA Cymba conchae (n=13)	Necker	$\rho = -0,25, p = 0,42$
C3-F3 4 mA Cymba conchae (n=11)	SFM	$\rho = 0,12, p = 0,73$
C3-F3 4 mA Cymba conchae (n=14)	Winkel	$\rho = 0,05, p = 0,87$
Fz-F3 4 mA Tragus (n=10)	Necker	$\rho = 0,40, p = 0,25$
Fz-F3 4 mA Tragus (n=11)	SFM	$\rho = 0,40, p = 0,22$
Fz-F3 4 mA Tragus (n=10)	Winkel	$\rho = -0,10, p = 0,79$
C3-F3 4 mA Tragus (n=9)	Necker	$\rho = 0,17, p = 0,68$
C3-F3 4 mA Tragus (n=10)	SFM	$\rho = 0,16, p = 0,66$
C3-F3 4 mA Tragus (n=9)	Winkel	$\rho = 0,25, p = 0,52$
Fz-F3 8 mA Cymba conchae (n=11)	Necker	$\rho = 0,36, p = 0,29$
Fz-F3 8 mA Cymba conchae (n=10)	SFM	$\rho = -0,16, p = 0,66$
Fz-F3 8 mA Cymba conchae (n=11)	Winkel	$\rho = -0,27, p = 0,42$
C3-F3 8 mA Cymba conchae (n=9)	Necker	$\rho = 0,00, p = 1,00$
C3-F3 8 mA Cymba conchae (n=8)	SFM	$\rho = -0,08, p = 0,84$
C3-F3 8 mA Cymba conchae (n=9)	Winkel	$\rho = -0,21, p = 0,59$
Fz-F3 8 mA Tragus (n=10)	Necker	$\rho = 0,62, p = 0,06$
Fz-F3 8 mA Tragus (n=9)	SFM	$\rho = 0,18, p = 0,64$
Fz-F3 8 mA Tragus (n=10)	Winkel	$\rho = 0,01, p = 0,97$
C3-F3 8 mA Tragus (n=12)	Necker	$\rho = 0,03, p = 0,94$

### Kapitel 3 – Datenauswertung und Ergebnisse

<b>C3-F3 8 mA Tragus (n=10)</b>	SFM	$\rho = -0,02, p = 0,96$
<b>C3-F3 8 mA Tragus (n=12)</b>	Winkel	$\rho = 0,42, p = 0,18$

Zwischen den visuellen Verhaltensdaten und den Amplitudengrößen der gemessenen VSEPs konnten somit keine Korrelationen festgestellt werden.

## Kapitel 4 - Diskussion

---

### 4.1. Einfluss von tVNS auf die bistabile Wahrnehmung

In unserer Studie wollten wir testen, inwiefern tVNS Einfluss auf die Dynamik bistabiler Wahrnehmung hat. Es konnte bereits gezeigt werden, dass VNS die Konzentration an freiem GABA im Liquor cerebrospinalis erhöht <sup>140</sup>. Da die GABAerge gegenseitige Inhibition von Neuronengruppen im visuellen Kortex vermutlich ein wichtiger Grundmechanismus der bistabilen Wahrnehmung ist und auch eine medikamentöse Stimulation von GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren eine verlangsamte Dynamik von bistabilen Phänomenen bewirkte <sup>69</sup>, lag die Vermutung nahe, diesen Effekt auch mit tVNS zeigen zu können. In unserer Studie konnten wir dies jedoch nicht bestätigen und keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen tVNS und der Dynamik bistabiler Wahrnehmung feststellen. Sowohl in der Analyse der statischen bistabilen Wahrnehmungsaufgabe als auch bei der SFM-Aufgabe enthielt unser 95%-HDI der Verteilung der Zeit-Stimulation Interaktion den Wert 0. Es ist jedoch zu beachten, dass beide HDIs mit  $-2,7 < b < 8,7$  (s) und  $-13,4 < b < 7,9$  (s) sehr groß waren. Mit dem Bayes Faktor erhielten wir die Werte 2,9 für die statische Aufgabe und 2,5 für die dynamische Aufgabe, welche ebenfalls für das Modell ohne Interaktion zwischen Zeit und Stimulation sprechen. Aber auch hier ist die Größenordnung des Bayes Faktors mit Werten beide Male  $< 3$  eher klein. Unsere p-Wert Berechnungen in den einseitigen Wilcoxon-Tests ergaben Werte von  $p = 0,1$  (Necker-Würfel) und  $p = 0,67$  (SFM) und stützten damit ebenfalls nicht unsere Hypothese. Insgesamt sind unsere Ergebnisse nicht ganz eindeutig, da wir aber auch keine Hinweise für unsere Vermutungen bezüglich einer stabileren Wahrnehmung feststellen konnten gehen wir davon aus, dass die Nullhypothese, tVNS habe keinen Einfluss auf die Dynamik bistabiler Perzepte, anzunehmen ist.

Durch elektrophysiologische Messmethoden liegt bereits die Vermutung nahe, dass tVNS am linken äußeren Gehörgang bzw. der linken Cymba conchae zu einer höheren GABA-Konzentration im kontralateralen Motokortex führt <sup>142,173</sup>. Auch ein signifikanter Anstieg der GABA<sub>A</sub>-Aktivität im rechten Motokortex nach einstündiger tVNS am selben Stimulationsort wurde festgestellt <sup>143</sup>. Darüber hinaus spiegeln in anderen Studien die Verhaltensdaten bei GABA-assoziierten zentralnervösen Prozessen den Anstieg der GABA-Konzentration durch

tVNS wider <sup>142–146</sup>. Aus diesen Daten lässt sich aber offensichtlich nicht auf einen allgemeinen kortikalen Anstieg der GABA-Konzentration bzw. –Aktivität schließen, vermutlich sind diese Effekte auf den motorischen Kortex und einzelne Hirnregionen begrenzt und betreffen nicht den visuellen Kortex. Die genaue räumliche Verteilung des GABA-Anstiegs und die Fragestellung, ob diese auch in der Sehrinde zu finden ist, ließe sich vermutlich besser mit direkteren Messungen wie zum Beispiel mittels fMRT überprüfen. Auch ist es schwierig, ein anatomisches Korrelat, über welche dieser Neurotransmitteranstieg vermittelt werden könnte, zwischen den Vaguskerne bzw. dem Ncl. tractus solitarii und dem primär visuellen Kortex oder anderen an der Sehbahn beteiligten Strukturen zu finden <sup>24</sup>.

Des Weiteren lässt sich die Wirkung von tVNS bzw. iVNS nicht allein auf die Beeinflussung des GABA-Haushaltes reduzieren. In Studien zu beidem, transkutane und invasive Vagusnervstimulation, konnten bereits vielfältige Wirkmechanismen und Einfluss auf verschiedenste Transmittersysteme gezeigt werden. In einer fMRT-Studie konnten Dietrich et al. während einer tVNS-Stimulation an vier gesunden männlichen Probanden Aktivierungen im Locus coeruleus, dem Thalamus (links>>rechts), dem linken präfrontalen Kortex, dem rechten und linken Gyrus postcentralis, dem linken hinteren Gyrus cinguli und der linken Inselregion im Sinne eines positiven BOLD-Effektes feststellen. All diese Hirnregionen stellen höhere Zentren der durch tVNS stimulierten Vaguskerne im Hirnstamm dar. Deaktivierungen während der Stimulation konnten hingegen im rechten Nucleus accumbens und der rechten Kleinhirnhemisphäre gemessen werden <sup>174</sup>.

Van Loon et al. konnten darüber hinaus zeigen, dass nicht nur die GABA-Konzentration an der bistabilen Wahrnehmung beteiligt ist. Zumindest bei der Testung einer SFM-Aufgabe konnte auch eine negative Korrelation zwischen mittlerer Wahrnehmungsdauer des SFM-Stimulus und der Glx-Konzentration im visuellen Kortex beobachtet werden. „Glx“ steht hierbei für die kombinierte Konzentration des exzitatorischen Neurotransmitters Glutamat und seinen Metaboliten Glutamin <sup>69</sup>. In der Literatur finden sich kaum Hinweise, inwieweit (t)VNS die Glutamat-Konzentration ändert. Ein Anstieg der Glutamat-Konzentration im NTS, dem Hauptwirkungsort der tVNS, ist durch vagale Afferenzen eher nicht zu erwarten <sup>175</sup>. Auch im Liquor cerebrospinalis ließ sich keine Änderung des Glutamat-Haushaltes durch VNS nachweisen <sup>176</sup>. Dieses Transmittersystem, welches sich durch tVNS kaum erreichen lässt, wirkt eventuell doch mehr an der Dynamik bistabiler Wahrnehmung mit als bisher angenommen. Während mit Lorazepam spezifisch GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren aktiviert <sup>85</sup> und die



Perzepte dadurch stabiler werden<sup>69</sup>, wirkt tVNS viel komplexer und viele Wirkungsweisen sind nach wie vor unbekannt. Mögliche Wechselwirkungen zwischen den verschiedenen Neurotransmittern im visuellen Kortex können also nicht außer Acht gelassen werden.

Zwei maßgeblich an der bistabilen Wahrnehmung beteiligte Hirnstrukturen sind zum einen die Sehrinde im Bereich des Sulcus calcarinus und zum anderen der rechte präfrontale Kortex. Das Zusammenspiel von Aktivierungen und Transmitterhaushalt in diesen Bereichen während der Wahrnehmungsaufgaben und der Einfluss von tVNS auf diese beiden Strukturen ist noch nicht sicher geklärt.

Bei Probanden mit besonders stabiler Wahrnehmung konnte mittels MRS eine Erhöhung der GABA-Konzentration im Bereich des Sulcus calcarinus festgestellt werden, nicht jedoch im rechten präfrontalen Kortex, genauer gesagt dem rechten DLPFC<sup>69</sup>. Allerdings wurde in dieser Studie lediglich die GABA-Konzentration in diesen Bereichen untersucht, nicht inwiefern dort neuronale Aktivierungen im Sinne eines positiven BOLD-Effektes vorliegen. Aktivierungen im rechten präfrontalen Kortex während den Wahrnehmungsswitches konnten in fMRT-Studien bereits beobachtet werden<sup>70,89</sup>. Es lässt sich also festhalten, dass der rechte DLPFC beim Betrachten bistabiler Perzepte aktiviert wird. Eine Korrelation zur GABA-Konzentration besteht jedoch, im Gegensatz zum primär visuellen Kortex, nicht.

Es konnte bereits festgestellt werden, dass tVNS in bestimmten Hirnarealen die Konzentration von GABA und anderen Neurotransmittern erhöht<sup>126,145,146</sup>, in der Literatur findet sich allerdings kein Hinweis darauf, dass dieser Effekt auch im Bereich der Sehrinde oder anderen Teilen des okzipitalen Kortex zu beobachten ist. Auch die Verknüpfung von tVNS und rechtem DFPLC lässt Fragen offen. In einer fMRT-Studie an vier männlichen gesunden Probanden konnten nach tVNS-Stimulation am linken Tragus positive BOLD Effekte, welche als Aktivierung zu werten sind, unter anderem im linken präfrontalen Kortex gemessen werden<sup>174</sup>. Als an der bistabilen Wahrnehmung beteiligt gilt bisher aber nur der rechte präfrontale Kortex<sup>70</sup>. Möglicherweise ist auch dies ein Erklärungsansatz für den fehlenden Einfluss von tVNS auf die Wahrnehmungsdauer bistabiler Perzepte und es stellt sich die Frage, ob eine Stimulation an den afferenten Fasern des rechten N. vagus mit anderen Messergebnissen einhergehen würde.

## 4.2. Gemeinsame Grundmechanismen der bistabilen Wahrnehmung

Was wir jedoch mittels Spearmans Rangkorrelationskoeffizienten zeigen konnten, war die Korrelation zwischen den PDs bei der Necker-Würfel und der SFM-Aufgabe ( $\rho = 0,42$ ,  $p = 0,02$ ). Auch dies spricht dafür, dass es wie bereits angenommen, gemeinsame Grundmechanismen bei den verschiedenen Formen der bistabilen Wahrnehmung gibt<sup>90</sup>.

Insgesamt geht man bei der bistabilen und anderen Formen konkurrierender Wahrnehmung wie MIB und BR von einem neuronalen Modell aus, welches nicht auf Entscheidungsfindungen oder Erinnerungen höherer kortikaler Areale zurückgreift<sup>71</sup>. Die zeitlichen Muster bei der MIB hängen in hohem Maße mit denen der BR zusammen, wodurch man die MIB auch als eine Unterform der Wahrnehmungskonkurrenz bezeichnen kann und man auch hier wieder einen gemeinsamen Taktgeber vermutet<sup>90</sup>. Die beiden Schlüsselstellen der BR wiederum sind die Anpassung und Hemmung zwischen den neuronalen Darstellungen der Bilder<sup>177</sup>. Die Bistabilität bei SFM-Stimuli resultiert ebenfalls aus aktiver interneuronaler Inhibition zwischen Neuronengruppen ähnlich wie bei der BR<sup>178</sup>. Obwohl der neuronale Input bei der Wahrnehmungskonkurrenz aus unterschiedlichen kortikalen und kognitiven Ebenen stammt, scheinen die Prozesse kurz vor Entstehung der visuellen Wahrnehmung doch bei SFM und BR auch dieselben zu sein<sup>178</sup>. Es lässt sich also festhalten, dass all diesen Phänomenen, sprich statische und dynamische bistabile Wahrnehmung, MIB und BR mit hoher Wahrscheinlichkeit ein gemeinsamer Mechanismus zugrunde liegt.

Van Loon et al.<sup>69</sup> nahm an, dass die Abhängigkeit von der GABAergen interneuronalen Inhibition im visuellen Kortex dieser gemeinsame Grundmechanismus ist.

Wie in der eben aufgezählten Literatur konnten auch wir gemeinsame zeitliche Muster bei zwei verschiedenen Formen von bistabiler Wahrnehmung bzw. Wahrnehmungskonkurrenz feststellen, was diese Hypothese unterstützt.

### 4.3. Einfluss von tVNS auf die Winkeldiskrimination

Die GABA-Konzentration im primär visuellen Kortex hat positiven Einfluss auf die menschliche Leistung in Orientierungsaufgaben, da sie in großem Maße verantwortlich ist für die Eigenschaften der Gamma-Oszillationsfrequenzen in diesem Bereich <sup>110</sup>. Diese Oszillationen sorgen für eine kooperative Synchronisation von Neuronen und verbessern damit die Orientierungsleistung, da hierfür die koordinierte Wirkung mehrerer Neurone von Bedeutung ist <sup>106,107</sup>. Bei diesen Mechanismen spielt die Konzentration von GABA und anderen Neurotransmittern aus folgendem Grund eine wichtige Rolle: das Zusammenspiel von kortikaler Erregung und Hemmung bestimmt die Eigenschaften der Gamma-Oszillationen <sup>102,108</sup>, so entstehen diese im visuellen Kortex in gekoppelten Populationen von zum einen GABAergen Interneuronen und zum anderen exzitatorischen Pyramidenzellen <sup>109,110</sup>. Es lässt sich also festhalten, dass sich anhand der Konzentration von ruhendem GABA im visuellen Kortex Aussagen über die Gamma-Oszillationsfrequenz treffen lassen <sup>110</sup>.

In unserer Studie konnten wir keinen Effekt von tVNS auf die Leistung der Winkeldiskrimination nachweisen. Es ergab sich in der zweiseitigen Betrachtung ein p-Wert von 0,47. Somit gilt es die Nullhypothese, tVNS habe keinen Einfluss auf die visuelle Orientierungsleistung, genauer gesagt die Winkeldiskrimination, anzunehmen.

In einem ähnlich aufgebauten Versuch wie in unserer Studie konnte der positive Zusammenhang zwischen GABA-Konzentration (gemessen mittels MRS) bzw. dadurch bestimmte Gamma-Oszillationsfrequenzen (gemessen mittels MEG) und Aufgabenleistung der Probanden bereits nachgewiesen werden <sup>111</sup>.

Ähnlich wie bei unseren Versuchen zur bistabilen Wahrnehmung ist auch hier unklar ob und inwiefern tVNS die GABA-Konzentration im visuellen Kortex ansteigen lässt bzw. ob diese Art des GABA-Anstieges auch die Gamma-Oszillationen bestimmt. Der Zusammenhang zwischen GABA-Konzentration und Gamma-Oszillationen konnte zwar bereits nachgewiesen werden <sup>110</sup>, allerdings wurde die GABA-Konzentration hier immer mittels MRS gemessen. Auf diese Art und Weise wird das gesamte intra- und extrazelluläre GABA gemessen, und nicht nur das gerade an Synapsen aktive. Deshalb ist es schwierig, Aussagen darüber zu treffen, welche Form von GABA nun für diese Effekte sorgt. Bei länger anhaltender Therapie mit VNS wird zwar die Konzentration an freiem GABA im Liquor cerebrospinalis gesteigert und auch die Dichte an GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren nimmt zu <sup>140</sup>, vermutlich sorgt das aber eher für langfristige Effekte und nicht die augenblicklich entstehenden Gamma-Oszillationen. Hierfür spricht auch

die Tatsache, dass nach medikamentösem Eingreifen in den GABA-Haushalt mit dem GABA<sub>A</sub>-Antagonisten Bicucullin die Orientierungsselektivität reversibel reduziert wird <sup>179–182</sup>. Vermutlich ist ein Effekt von tVNS auf die GABA-Konzentration in der Sehrinde, wenn er denn vorhanden ist, also eher längerfristig zu erwarten, nicht so schnell wirksam wie eine medikamentöse Beeinflussung und bestimmt damit auch keine Gamma-Oszillationen. Diese sind aber für eine bessere Testleistung erforderlich, da die Synchronisation der neuronalen Entladung die Übertragung von Informationen durch den Kortex positiv beeinflusst und nicht die GABA-Konzentration an sich <sup>117</sup>.

Nachgewiesen ist aber die Tatsache, dass die GABAerge neuronale Inhibition über eine Verstärkung von Stimuluskontrasten für eine genauere Orientierungsabstimmung sorgt <sup>75,112,113</sup>. Um den Einfluss von tVNS auf diese Inhibition nachzuweisen ist möglicherweise die Fähigkeit zur Winkeldiskrimination nicht unbedingt ein geeignetes Testverfahren. Ein Test bei dem der Verstärkung von Stimuluskontrasten mehr Bedeutung zukommt, beispielsweise ein Linienfolgetest, wäre vielleicht ein verlässlicheres Verfahren gewesen.

In unserer Studie haben wir versucht, indirekt den Einfluss von tVNS über die GABA-Konzentration und Gamma-Oszillationen auf die Orientierungsleistung zu prüfen. Bei solchen Verfahren ist es oft schwierig, Aussagen über die einzelnen Teilschritte zu treffen. Eine direktere Möglichkeit eher das aktiv wirksame GABA zu messen, wäre beispielsweise die Messung von Gamma-Oszillationen mittels MEG unmittelbar nach der tVNS. Auch die Messung von Gamma-Oszillationen oder das Testen der Orientierungsleistung nach Gabe eines GABA<sub>A</sub>-Rezeptor-Agonisten, wie Lorazepam oder Diazepam, würde sich anbieten um das Zusammenspiel der eben aufgeführten Faktoren näher zu untersuchen. Auch wenn wir die Alternativhypothese, tVNS verbessere die Winkeldiskrimination, zunächst widerlegt haben, bietet sich also dennoch viel Raum für weitere Forschung in dieser Frage.

An der besseren Leistung in Orientierungsaufgaben von Probanden mit ausgeprägten Gamma-Frequenzmerkmalen <sup>111</sup> sind alle Teile der Sehbahn beteiligt. So wird die neuronale Synchronisation vom visuellen Stimulus über die Retina und LGN bis in den primär visuellen Kortex effizienter aufrecht erhalten <sup>115</sup>. iVNS aktiviert zunächst den Ncl. Tractus solitarii und aktiviert bzw. hemmt von dort aus zahlreiche weitere Kerngebiete <sup>138</sup>. Aktivierende oder hemmende neuronale Effekte von VNS auf den visuellen Kortex oder Teile der Sehbahn konnten hier allerdings nicht nachgewiesen werden. Jedoch konnte zumindest bereits ein antiinflammatorischer und protektiver Effekt von VNS auf die retinale Dysfunktion nach Ischämie und Reperfusion der Retina nachgewiesen werden. Dieser resultierte in einer

Hochregulation der VIP-Expression nach Aktivierung unter anderem des Ncl. Tractus solitarii<sup>183</sup>. Es scheint also doch Wirkungen, vielleicht nicht nur aktivierender/hemmender, sondern auch metabolischer Genese, von VNS auf Teile der Sehbahn bzw. Retina zu geben welche es näher zu untersuchen gilt.

Ein großer Faktor, der unser Studienergebnis beeinflusst haben könnte, wenn auch versucht wurde ihn durch zufällige Reihenfolge von tVNS- und sham-Stimulation minimal zu halten, ist der Übungseffekt bei dieser Aufgabe. Schon einige Probanden merkten an, dass sie im post-Test oder bei der zweiten Sitzung das Gefühl hatten, sie seien besser geworden. Diese Vermutung konnte von uns so bestätigt werden. Mit Hilfe eines Wilcoxon Tests für zwei abhängige Stichproben erhielten wir einen p-Wert von 0,003 mit der Alternativhypothese es gäbe einen Übungseffekt. Um diesen Effekt künftig gänzlich zu vermeiden, würde sich ein Studiendesign bestehend aus Interventions- (tVNS) und Kontrollgruppe (sham) über einen längeren Zeitraum mit häufigerem Wiederholen des Tests anbieten.

### 4.4. VSEPs und Verhaltensdaten

Zunächst ist es wichtig, die von uns erhobenen VSEP Daten mit der bisherigen Literatur zu vergleichen. Da wir nur die Amplitude der P1-Komponente ausgehend von der baseline gemessen haben, und nicht wie sonst gängig die Amplituden zwischen P1-N1 oder N1-P2<sup>114,151,184</sup>, erscheinen unsere Zahlen auf den ersten Blick wesentlich kleiner. Da mit zunehmender Stimulationsintensität auch die hervorgerufene Amplitudengröße zunimmt wird im Folgenden nur auf die Stimulation mit 8 mA eingegangen. Unsere P1-Amplituden betragen somit  $0,01 \pm 0,22 \mu\text{V}$  (Cymba conchae, Fz-F3),  $0,09 \pm 0,53 \mu\text{V}$  (Cymba conchae, C3-F3),  $0,10 \pm 0,63 \mu\text{V}$  (Tragus, C3-F3) und  $-0,44 \pm 0,60 \mu\text{V}$  (Tragus, Fz-F3). In der Literatur finden sich hingegen unter anderem Werte für die Größe der P1-N1 Amplitude mit 8 mA Stimulation am R. auricularis von  $2,06 \pm 0,373 \mu\text{V}$ <sup>184</sup>,  $4,31 \pm 4,79 \mu\text{V}$ <sup>172</sup>,  $0,41 \pm 0,47 \mu\text{V}$ <sup>172</sup> und  $1,32 \pm 1,06 \mu\text{V}$ <sup>151</sup>.

Die von uns gemessenen Latenzzeiten erscheinen mit  $0,88 \pm 0,29 \text{ ms}$  (Cymba conchae, Fz-F3),  $0,75 \pm 0,35 \text{ ms}$  (Cymba conchae, C3-F3),  $0,86 \pm 0,52$  (Tragus, C3-F3) und  $0,93 \pm 0,41$  (Tragus, Fz-F3) recht kurz. Es ist bekannt, dass das Alter der Probanden einen großen Einfluss auf die Latenzzeiten hat, so werden diese mit zunehmendem Alter<sup>114</sup> oder beispielsweise beim Morbus Alzheimer<sup>156</sup> signifikant länger. Unsere Studienteilnehmer waren mit einem Durchschnittsalter

von 23,08 Jahren sehr jung, eventuell könnte diese Tatsache die verglichen mit der Literatur sehr kurzen Latenzzeiten erklären. Dort finden sich Werte von  $2,18 \pm 0,48$  ms<sup>172</sup>,  $1,78 \pm 1,08$  ms<sup>172</sup>,  $2,43 \pm 0,15$  ms<sup>151</sup> oder  $1,71 \pm 0,07$  ms<sup>151</sup>, je nach Ableitelektroden im EEG. Möglicherweise spielen auch diese hierbei eine Rolle, so leiteten wir ausschließlich bipolar an den Elektroden C3-F3 und Fz-F3 ab. Dass diese Auswahl nicht unwichtig für das Aussehen der VSEPs ist wurde bereits gezeigt, so wurden beispielsweise maximale Amplituden und etwas kürzere Latenzzeiten bei Einbezug von T4 gemessen<sup>184</sup>. Für künftige VSEP-Studien sollten wir uns also auf eine Stimulationsintensität von 8 mA beschränken und weitere EEG-Elektroden, vornehmlich T4, ableiten und auswerten.

Zwischen den gemessenen Amplituden und Latenzzeiten der VSEPs und den Verhaltensdaten in den Tests zur bistabilen Wahrnehmung und Winkeldiskrimination konnten wir keinen Zusammenhang finden. Dies liegt vermutlich einfach darin begründet, dass wir auch keinen Einfluss von tVNS auf die bistabile Wahrnehmung bestätigen konnten. Die VSEPs spiegeln vermutlich nur die unmittelbare Aktivierung der Vaguskerne und nicht die komplexe Wirkung von tVNS auf andere Hirnstrukturen oder den Transmitterhaushalt wider. Das Erscheinen von VSEPs lässt also erstmal nur Rückschlüsse auf den Bereich des Hirnstamms zu und sagt nichts über den GABA-Haushalt oder das Auftreten von Gamma-Oszillationen aus, welche ja für die bistabile Wahrnehmung<sup>69</sup> oder Orientierungsleistung<sup>111</sup> von großer Bedeutung sind.

Es empfehlen sich also künftig Studien in denen man den Einfluss von tVNS auf die visuelle Wahrnehmung und die Eigenschaften von VSEPs eher separat voneinander untersucht.

Zum Zeitpunkt unserer Datenerhebung war die Studienlage zum Thema VSEPs nur sehr dünn und wir richteten uns bei der Durchführung und Analyse vor allem nach Ergebnissen von Fallgatter et al.<sup>114,151,155,156,184</sup>. Schon hier fiel auf, dass wir bei weitem nicht bei allen Probanden überhaupt in der Lage waren, VSEPs aus den EEG-Daten zu extrahieren und dass unsere Werte teilweise nur schwer in Einklang mit anderen Studien zu bringen sind. Dies versuchten wir mit oben genannten Erklärungsansätzen, wie den Einflussfaktoren Alter, Elektrodenposition usw., zu begründen. In aktuelleren Studien mit VSEP Messungen und einzelnen Studien anderer Forschungsgruppen wiederholte sich diese Problematik und die Messwerte wurden zunehmend weniger nachvollziehbar. Leon-Ariza et al.<sup>185</sup> untersuchte aus diesem Grund die bisherigen Erfahrungen und Messwerte zu VSEP Messungen. In dieser Metaanalyse mit VSEP Daten aus den Jahren 2000 bis 2020 wurden die Daten von 140 gesunden Probanden nach Stimulation am Tragus zusammengetragen und ausgewertet. Nur bei 76% der Messungen konnten VSEPs tatsächlich identifiziert werden, diese zeigten eine hohe

Variabilität und waren kaum in anderen Studien reproduzierbar. Insgesamt schlussfolgerten Leon-Ariza et al., dass VSEPs nicht mit anderen evozierten Potentialen vergleichbar wären und nicht deren Richtlinien erfüllten. Auch in anderen Studien wurde wiederholt die Hypothese gestellt, dass VSEPs nicht wirklich eine Aktivierung von Vaguskerne im Hirnstamm widerspiegeln<sup>186</sup>, sondern beispielsweise laryngeale<sup>187</sup> oder kraniale<sup>188</sup> Muskelkontraktionen repräsentieren könnten. Solange der Ursprung der gemessenen Potentiale nach VNS also nicht eindeutig geklärt ist, ist es schwierig unsere Daten mit Werten aus der Literatur zu vergleichen geschweige denn Zusammenhänge mit den von uns erhobenen Verhaltensdaten herzustellen.

### **4.5. Limitationen der Studie und Methodenkritik**

Bis zur Durchführung unserer Studie gab es in der Literatur keine anderen Inhalte, die sich praktisch mit dem Thema bistabile Wahrnehmung unter tVNS beschäftigen. So gab es für uns keine Verbesserungsvorschläge aus bereits durchgeführten Studien die wir hätten umsetzen können und erst jetzt können wir Kritik an unseren Methoden üben und Limitationen in Durchführung und Auswertung aufzeigen.

Es handelt sich bei uns um eine einfach verblindete, randomisierte und prospektive Studie im Cross-over Design. Hierbei stellt sich die Frage, ob zwei voneinander unabhängige Gruppen, also eine tVNS-Gruppe und eine Kontrollgruppe mit sham-Stimulation zu einem anderen Studienausgang beigetragen hätten. Durch die sehr großen interindividuellen Unterschiede in den gemessenen Wahrnehmungsdauern bei den Aufgaben zur bistabilen Wahrnehmung hätte ein solches Studiendesign aber vermutlich keinen entscheidenden Vorteil gebracht. Einzig um den Übungseffekt bei der Aufgabe zur Orientierungsleistung zu minimieren, hätte das Testen einer Interventions- und einer Kontrollgruppe über mehrere Durchläufe vielleicht geholfen.

Beeinflussung unserer Ergebnisse durch Vorkenntnisse der Studienteilnehmer versuchten wir weitestgehend auszuschließen. Da sich unter den Probanden einige Medizinstudierende mit Kenntnissen bezüglich dem N. vagus und dem Verlauf seiner Äste befanden, erfragten wir mittels Fragebogen nach der Studie, ob sie glaubten eine echte oder Placebo-Stimulation erhalten zu haben. So konnten wir sicherstellen, dass keinem der Teilnehmenden eine Placebo-Stimulation aufgefallen ist und wir können Effekte in diese Richtung sicher ausschließen. Auch durften keine Probanden an unserer Studie teilnehmen, die im Rahmen anderer Versuche in unserer Forschungsgruppe schon einmal tVNS- und sham-Stimulationen erhalten hatten.

Einen möglichen Effekt auf die post-Messung bei der tVNS-Sitzung im Vergleich zur sham-Sitzung könnte die Stimulation im Bereich der Cymba conchae haben. Diese wurde von fast allen Teilnehmern zu Beginn als mehr oder weniger schmerzhaft angegeben und könnte so für eine erhöhte Wachheit sorgen und damit die anschließende Messung womöglich etwas beeinflussen. Die sham-Stimulation hingegen wurde von den meisten Probanden nach einigen Minuten nicht mehr wahrgenommen. Um Effekte durch veränderte Konzentration oder Müdigkeit zu minimieren fanden die beiden Sitzungen der Probanden immer zur annähernd selben Uhrzeit statt, darüber hinaus ist es allerdings schwierig den Einfluss von Schmerzen bei tVNS auszuschließen.

Eine weitere große Einschränkung unserer Studie besteht in den Ausschlusskriterien unserer Datenanalyse. So konnten wir von den 35 teilnehmenden Probanden nur 29 bei der Necker-Aufgabe, 25 bei der SFM-Aufgabe und 28 bei der Winkeldiskriminationsaufgabe in die finale Analyse mit einbeziehen. Bei einigen der ausgeschlossenen Probandendaten wurde beim Sichten der Messergebnisse klar, dass offenbar die Aufgabenstellung nicht richtig verstanden wurde. Dieses Problem sollte sich in einer weiteren Studie dieser Art mit einem vorherigen Probedurchlauf und anschließendem kurzen Sichten der Daten recht einfach beheben lassen. Da unsere Ergebnisse in Bezug auf die Aufgaben zur bistabilen Wahrnehmung allerdings weit entfernt von statistischer Signifikanz für unsere Hypothese waren, hätte eine größere Anzahl an Messungen für die folgende Auswertung allerdings vermutlich zu keiner anderen Schlussfolgerung beigetragen.

Auch bei unserer Durchführung des Tests zur Orientierungsleistung unter tVNS gilt es solche Mängel unsererseits aufzuzeigen. In der Auswertung schlossen wir Messungen in denen die post-pre Differenzen des gerade noch wahrnehmbaren Winkels größer als  $\pm 8,8^\circ$  waren aus der weiteren Analyse aus. Dies begründeten wir damit, dass die Ursache hierfür vermutlich in der nicht auf Antrieb verstandenen Arbeitsanweisung liegt. So resultierte im ersten Durchlauf ein fälschlicherweise „schlechteres“ Ergebnis als im Folgenden. Auch hier sollte also ein vorheriger Probedurchlauf Abhilfe schaffen.

Ein Faktor, der ebenfalls großen Einfluss auf unseren Studienausgang gehabt haben könnte ist die Tatsache, dass 19 der teilnehmenden Probanden weiblich waren. Epperson et al.<sup>189</sup> konnten bestätigen, dass das GABAerge System in großem Maße durch den Menstruationszyklus und die dazu gehörigen Sexualhormone moduliert wird. Diese neuroaktiven Steroide begünstigen auch Störungen der kortikalen GABA-Funktion und sind damit beispielsweise an der Pathogenese des prämenstruellen Syndroms beteiligt. In dieser Studie wurde die GABA-



Konzentration im Bereich des okzipitalen Kortex mittels MRS visualisiert und es konnte festgestellt werden dass bei gesunden Frauen vor der Menopause die kortikalen GABA-Spiegel im Verlauf des Menstruationszyklus sanken<sup>189</sup>. Da sich auch das für unsere Studie interessante Hirnareal der Sehrinde im okzipitalen Kortex befindet ist es sehr naheliegend, dass der Menstruationszyklus der teilnehmenden weiblichen Probandinnen (alle im Alter vor der Menopause) die GABA-Konzentration in diesem Bereich und damit auch die bistabile Wahrnehmung beeinflusst. Van Loon et al. beispielsweise untersuchten aus diesem Grund nur männliche Probanden in ihrer Studie zum Thema GABA und bistabile Wahrnehmung<sup>69</sup>. Auch Edden et al.<sup>111</sup>, deren Studie maßgeblich zu unserer Hypothesengenerierung, tVNS verbessere die Orientierungsleistung, beitrug, testeten ausschließlich männliche Probanden. Bei künftigen Studien sollte dieser Punkt also weiter bei der Auswahl der Probanden berücksichtigt werden.

### **4.6. Einordnung in den aktuellen Forschungsstand**

tVNS findet mittlerweile im klinischen Alltag bei der Behandlung therapierefraktärer Epilepsie vielfach Anwendung, ist aber auch Hoffnungsträger in der Therapie vieler weiterer Erkrankungen, beispielsweise Depression<sup>190</sup>, Tinnitus<sup>135</sup>, Autismus-Spektrum-Störung<sup>136</sup> und zerebrale Ischämie<sup>137</sup>. Durch Aktivierungen im Ncl. Tractus solitarii und Locus coeruleus ist bekannt, dass iVNS Einfluss auf den Haushalt der Neurotransmitter NE, Ach und GABA hat<sup>140,141,191-193</sup>. In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass die Wirkungsweise von tVNS der von iVNS entspricht<sup>131,174,194</sup>. Dennoch sind viele Effekte von VNS und die Verbindungen zu entsprechenden Kerngebieten noch ungeklärt. Die Erforschung des Anstiegs der GABA-Konzentration ist eine Möglichkeit, die Wirkung von VNS künftig besser zu erklären. Diese steht in engem Zusammenhang mit der bistabilen Wahrnehmung weshalb wir diese komplexen Zusammenhänge in unserer Studie analysieren wollten um weitere Möglichkeiten zum Einsatz von VNS, beispielsweise bei zentral bedingten Sehstörungen, aufzuzeigen.

Van Leusden et al.<sup>126</sup> riet zur Untersuchung einer möglichen Korrelation von bistabiler Wahrnehmung und tVNS. In unserer Studie wurde diese Fragestellung erstmals näher beleuchtet. Einen Zusammenhang konnten wir jedoch nicht feststellen, ebenso wenig wie zwischen tVNS und Orientierungsleistung. Dennoch empfiehlt es sich, in diesem Bereich weitere Studien mit mehr Probanden und Metaanalysen unter Berücksichtigung unserer Methodenkritik durchzuführen.

## Kapitel 4 - Diskussion

Um die Wirkungen von tVNS auf Teile der Sehbahn und den visuellen Kortex zu untersuchen bieten sich auch direktere Untersuchungsmethoden an, beispielsweise Studien mit fMRT, MRS oder MEG.

## Zusammenfassung

---

Bistabile Perzepte wie der Necker-Würfel oder „structure from motion“ (SFM) können bei längerem Betrachten „switchen“ und plötzlich anders wahrgenommen werden <sup>66</sup>. Eine höhere GABA-Konzentration im Bereich des Sulcus calcarinus, welcher den primär visuellen Kortex enthält, geht hierbei mit einer stabileren Wahrnehmung von solchen Perzepten einher <sup>69</sup>. Selbiges zeigt sich nach systemischer Gabe von Lorazepam, einem selektiven GABA<sub>A</sub>-Rezeptor-Agonisten <sup>69</sup>. Auch sorgt eine höhere GABA-Konzentration über sogenannte Gamma-Oszillationen für eine synchronisierte Entladung innerhalb neuronaler Anordnungen und führt so zu einer besseren Leistung in Orientierungsaufgaben <sup>114</sup>.

Die invasive sowie die transkutane Vagusnervstimulation, bei welcher der R. auricularis des Ohres stimuliert wird, wird bereits für die Behandlung medikamentenrefraktärer Epilepsie <sup>119</sup>, schwerer Depression <sup>118</sup> und anfallsartigen Kopfschmerzen <sup>132,133</sup> verwendet.

(t)VNS wirkt unter anderem auf den GABA-Haushalt, so erhöht sie die Konzentration an freiem GABA im Liquor <sup>140</sup>, bewirkt langfristig eine höhere Dichte an GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren im Hippocampus <sup>140</sup> und hat Einfluss auf weitere zentralnervöse Prozesse, die eng an die GABA-Konzentration gekoppelt sind <sup>142-146</sup>.

In unserer Studie prüften wir an 35 gesunden Probanden ob tVNS, verglichen mit einer Placebo-Stimulation, über eine Erhöhung der GABA-Konzentration zu einer stabileren Wahrnehmung von bistabilen Perzepten (Necker-Würfel und SFM) und besserer Leistung in der Winkelunterscheidung führt. Zudem versuchten wir die Wirksamkeit der tVNS in sogenannten VSEPs zu visualisieren.

Unsere Ergebnisse lassen diese Hypothese nicht annehmen. So konnte kein Zusammenhang zwischen tVNS und längerer Wahrnehmungsdauer bzw. besserer Winkelunterscheidung festgestellt werden. Auch lassen die Amplituden in der VSEP-Messung nicht auf besonders ausgeprägte Verhaltensdaten schließen. Wir konnten lediglich eine Korrelation der zeitlichen Muster der beiden bistabilen Wahrnehmungsaufgaben feststellen (Spearman  $\rho=0,42$ ,  $p=0,02$ ), was für einen gemeinsamen Grundmechanismus eben dieser spricht.

Vermutlich können wir nicht von einem generellen kortikalen Anstieg der GABA-Konzentration, welcher auch den visuellen Kortex betrifft, durch tVNS ausgehen. Auch lassen sich die vielfältigen Wirkungen von tVNS nicht allein auf Änderungen im GABA-Haushalt reduzieren, unvorhergesehene Wechselwirkungen haben mit großer Wahrscheinlichkeit auch

## Zusammenfassung

Einfluss auf die visuelle Wahrnehmung. Es empfehlen sich direktere Untersuchungen, wie beispielsweise fMRT- oder MRS-Studien, um die Wirkungsweise von tVNS besser verstehen zu können.

## Literaturverzeichnis

---

- 1 Gegenfurtner, K.R., Walter, S. & Braun, D.I. Visuelle Informationsverarbeitung im Gehirn. <https://www.allpsych.uni-giessen.de/karl/teach/aka.htm>.
- 2 Aumüller G. *Anatomie: 208 Tabellen ; [mit CD-ROM zum Präp-Kurs*. Stuttgart: Thieme; 2007.
- 3 Mishkin M, Ungerleider LG. Contribution of striate inputs to the visuospatial functions of parieto-preoccipital cortex in monkeys. *Behav Brain Res*. 1982;6(1):57-77.
- 4 Goodale MA, Milner AD. Separate visual pathways for perception and action. *Trends Neurosci*. 1992;15(1):20-25.
- 5 Anzai A, Peng X, van Essen DC. Neurons in monkey visual area V2 encode combinations of orientations. *Nat Neurosci*. 2007;10(10):1313-1321. doi:10.1038/nn1975.
- 6 Roe AW, Chelazzi L, Connor CE, et al. Toward a unified theory of visual area V4. *Neuron*. 2012;74(1):12-29. doi:10.1016/j.neuron.2012.03.011.
- 7 Moran J, Desimone R. Selective attention gates visual processing in the extrastriate cortex. *Science*. 1985;229(4715):782-784. doi:10.1126/science.4023713.
- 8 Desimone R, Albright TD, Gross CG, Bruce C. Stimulus-selective properties of inferior temporal neurons in the macaque. *J Neurosci*. 1984;4(8):2051-2062.
- 9 Logothetis NK, Pauls J, Poggio T. Shape representation in the inferior temporal cortex of monkeys. *Curr Biol*. 1995;5(5):552-563.
- 10 Thorpe S, Fize D, Marlot C. Speed of processing in the human visual system. *Nature*. 1996;381(6582):520-522. doi:10.1038/381520a0.
- 11 Fabre-Thorpe M, Delorme A, Marlot C, Thorpe S. A limit to the speed of processing in ultra-rapid visual categorization of novel natural scenes. *J Cogn Neurosci*. 2001;13(2):171-180.
- 12 Eickenberg M, Gramfort A, Varoquaux G, Thirion B. Seeing it all: Convolutional network layers map the function of the human visual system. *Neuroimage*. 2017;152:184-194. doi:10.1016/j.neuroimage.2016.10.001.
- 13 Rosa MG, Tweedale R. The dorsomedial visual areas in New World and Old World monkeys: homology and function. *Eur J Neurosci*. 2001;13(3):421-427. doi:10.1046/j.0953-816x.2000.01414.x.
- 14 Newsome WT, Paré EB. A selective impairment of motion perception following lesions of the middle temporal visual area (MT). *J Neurosci*. 1988;8(6):2201-2211.
- 15 Felleman DJ, van Essen DC. Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cereb Cortex*. 1991;1(1):1-47.
- 16 Iwai E, Mishkin M. Further evidence on the locus of the visual area in the temporal lobe of the monkey. *Exp Neurol*. 1969;25(4):585-594.
- 17 von Bonin G., Bailey P. The Neocortex of *Macaca mulatta*. *University of Illinois Press*. 1947.
- 18 Nakamura H, Gattass R, Desimone R, Ungerleider LG. The modular organization of projections from areas V1 and V2 to areas V4 and TEO in macaques. *J Neurosci*. 1993;13(9):3681-3691.
- 19 Saleem KS., Tanaka K., Rockland KS. PHA-L study of connections from TEO and V4 to TE in the monkey visual cortex. *Soc. Neurosci*. 1992;(Absrr. 18294).
- 20 Tanaka K. Inferotemporal cortex and object vision. *Annu Rev Neurosci*. 1996;19:109-139. doi:10.1146/annurev.ne.19.030196.000545.
- 21 Gross CG. Visual Functions of Inferotemporal Cortex. In: Berlucchi G, Brindley GS, Brooks B, et al., eds. *Visual Centers in the Brain*. 7 / 3 / 3 B. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1973:451-482.
- 22 Dean P. Effects of inferotemporal lesions on the behavior of monkeys. *Psychol Bull*. 1976;83(1):41-71.
- 23 Meadows JC. The anatomical basis of prosopagnosia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1974;37(5):489-501. doi:10.1136/jnnp.37.5.489.

## Literaturverzeichnis

- 24 Trepel M, Dalkowski K. *Neuroanatomie: Struktur und Funktion*. 7th ed. Philadelphia: Urban & Fischer Verlag GmbH & Co. KG; 2017.
- 25 Heynen AJ, Yoon B-J, Liu C-H, Chung HJ, Hugarir RL, Bear MF. Molecular mechanism for loss of visual cortical responsiveness following brief monocular deprivation. *Nat Neurosci*. 2003;6(8):854-862. doi:10.1038/nm1100.
- 26 Smith GB, Heynen AJ, Bear MF. Bidirectional synaptic mechanisms of ocular dominance plasticity in visual cortex. *Philos Trans R Soc Lond , B, Biol Sci*. 2009;364(1515):357-367. doi:10.1098/rstb.2008.0198.
- 27 Crozier RA, Wang Y, Liu C-H, Bear MF. Deprivation-induced synaptic depression by distinct mechanisms in different layers of mouse visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(4):1383-1388. doi:10.1073/pnas.0609596104.
- 28 Espinosa JS, Stryker MP. Development and plasticity of the primary visual cortex. *Neuron*. 2012;75(2):230-249. doi:10.1016/j.neuron.2012.06.009.
- 29 Lambo ME, Turrigiano GG. Synaptic and intrinsic homeostatic mechanisms cooperate to increase L2/3 pyramidal neuron excitability during a late phase of critical period plasticity. *J Neurosci*. 2013;33(20):8810-8819. doi:10.1523/JNEUROSCI.4502-12.2013.
- 30 Frenkel MY, Bear MF. How monocular deprivation shifts ocular dominance in visual cortex of young mice. *Neuron*. 2004;44(6):917-923. doi:10.1016/j.neuron.2004.12.003.
- 31 Khibnik LA, Cho KKA, Bear MF. Relative contribution of feedforward excitatory connections to expression of ocular dominance plasticity in layer 4 of visual cortex. *Neuron*. 2010;66(4):493-500. doi:10.1016/j.neuron.2010.04.012.
- 32 Wang L, Kloc M, Gu Y, Ge S, Maffei A. Layer-specific experience-dependent rewiring of thalamocortical circuits. *J Neurosci*. 2013;33(9):4181-4191. doi:10.1523/JNEUROSCI.4423-12.2013.
- 33 Miska NJ, Richter LM, Cary BA, Gjorgjieva J, Turrigiano GG. Sensory experience inversely regulates feedforward and feedback excitation-inhibition ratio in rodent visual cortex. *Elife*. 2018;7. doi:10.7554/eLife.38846.
- 34 Kannan M, Gross GG, Arnold DB, Higley MJ. Visual Deprivation During the Critical Period Enhances Layer 2/3 GABAergic Inhibition in Mouse V1. *J Neurosci*. 2016;36(22):5914-5919. doi:10.1523/JNEUROSCI.0051-16.2016.
- 35 Kuhlman SJ, Olivas ND, Tring E, Ikrar T, Xu X, Trachtenberg JT. A disinhibitory microcircuit initiates critical-period plasticity in the visual cortex. *Nature*. 2013;501(7468):543-546. doi:10.1038/nature12485.
- 36 Maffei A, Nataraj K, Nelson SB, Turrigiano GG. Potentiation of cortical inhibition by visual deprivation. *Nature*. 2006;443(7107):81-84. doi:10.1038/nature05079.
- 37 Nahmani M, Turrigiano GG. Deprivation-induced strengthening of presynaptic and postsynaptic inhibitory transmission in layer 4 of visual cortex during the critical period. *J Neurosci*. 2014;34(7):2571-2582. doi:10.1523/JNEUROSCI.4600-13.2014.
- 38 Sun Y, Ikrar T, Davis MF, et al. Neuregulin-1/ErbB4 Signaling Regulates Visual Cortical Plasticity. *Neuron*. 2016;92(1):160-173. doi:10.1016/j.neuron.2016.08.033.
- 39 Isaacson JS, Scanziani M. How inhibition shapes cortical activity. *Neuron*. 2011;72(2):231-243. doi:10.1016/j.neuron.2011.09.027.
- 40 Haider B, McCormick DA. Rapid neocortical dynamics: cellular and network mechanisms. *Neuron*. 2009;62(2):171-189. doi:10.1016/j.neuron.2009.04.008.
- 41 House DRC, Elstrott J, Koh E, Chung J, Feldman DE. Parallel regulation of feedforward inhibition and excitation during whisker map plasticity. *Neuron*. 2011;72(5):819-831. doi:10.1016/j.neuron.2011.09.008.
- 42 Li L, Gainey MA, Goldbeck JE, Feldman DE. Rapid homeostasis by disinhibition during whisker map plasticity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(4):1616-1621. doi:10.1073/pnas.1312455111.
- 43 Xue M, Atallah BV, Scanziani M. Equalizing excitation-inhibition ratios across visual cortical neurons. *Nature*. 2014;511(7511):596-600. doi:10.1038/nature13321.

- 44 Douglas RJ, Martin KA, Whitteridge D. A Canonical Microcircuit for Neocortex. *Neural Computation*. 1989;1(4):480-488. doi:10.1162/neco.1989.1.4.480.
- 45 van Hooser SD. Similarity and diversity in visual cortex: is there a unifying theory of cortical computation? *Neuroscientist*. 2007;13(6):639-656. doi:10.1177/1073858407306597.
- 46 Reinhold K, Lien AD, Scanziani M. Distinct recurrent versus afferent dynamics in cortical visual processing. *Nat Neurosci*. 2015;18(12):1789-1797. doi:10.1038/nn.4153.
- 47 Ahmed B, Anderson JC, Douglas RJ, Martin KA, Nelson JC. Polyneuronal innervation of spiny stellate neurons in cat visual cortex. *J Comp Neurol*. 1994;341(1):39-49. doi:10.1002/cne.903410105.
- 48 Bopp R, Holler-Rickauer S, Martin KAC, Schuhknecht GFP. An Ultrastructural Study of the Thalamic Input to Layer 4 of Primary Motor and Primary Somatosensory Cortex in the Mouse. *J Neurosci*. 2017;37(9):2435-2448. doi:10.1523/JNEUROSCI.2557-16.2017.
- 49 Gordon JA, Stryker MP. Experience-dependent plasticity of binocular responses in the primary visual cortex of the mouse. *J Neurosci*. 1996;16(10):3274-3286.
- 50 WIESEL TN, HUBEL DH. SINGLE-CELL RESPONSES IN STRIATE CORTEX OF KITTENS DEPRIVED OF VISION IN ONE EYE. *J Neurophysiol*. 1963;26:1003-1017. doi:10.1152/jn.1963.26.6.1003.
- 51 Sawtell NB, Frenkel MY, Philpot BD, Nakazawa K, Tonegawa S, Bear MF. NMDA receptor-dependent ocular dominance plasticity in adult visual cortex. *Neuron*. 2003;38(6):977-985.
- 52 Sato M, Stryker MP. Distinctive features of adult ocular dominance plasticity. *J Neurosci*. 2008;28(41):10278-10286. doi:10.1523/JNEUROSCI.2451-08.2008.
- 53 Ranson A, Cheetham CEJ, Fox K, Sengpiel F. Homeostatic plasticity mechanisms are required for juvenile, but not adult, ocular dominance plasticity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(4):1311-1316. doi:10.1073/pnas.1112204109.
- 54 Lehmann K, Löwel S. Age-dependent ocular dominance plasticity in adult mice. *PLoS ONE*. 2008;3(9):e3120. doi:10.1371/journal.pone.0003120.
- 55 Hensch TK, Quinlan EM. Critical periods in amblyopia. *Vis Neurosci*. 2018;35:E014. doi:10.1017/S0952523817000219.
- 56 Daw NW. Critical periods and amblyopia. *Arch Ophthalmol*. 1998;116(4):502-505. doi:10.1001/archoph.116.4.502.
- 57 Mitchell DE, MacKinnon S. The present and potential impact of research on animal models for clinical treatment of stimulus deprivation amblyopia. *Clin Exp Optom*. 2002;85(1):5-18. doi:10.1111/j.1444-0938.2002.tb03067.x.
- 58 Simons K. Amblyopia characterization, treatment, and prophylaxis. *Surv Ophthalmol*. 2005;50(2):123-166. doi:10.1016/j.survophthal.2004.12.005.
- 59 Hübener M, Bonhoeffer T. Neuronal plasticity: beyond the critical period. *Cell*. 2014;159(4):727-737. doi:10.1016/j.cell.2014.10.035.
- 60 Maya Vetencourt JF, Sale A, Viegi A, et al. The antidepressant fluoxetine restores plasticity in the adult visual cortex. *Science*. 2008;320(5874):385-388. doi:10.1126/science.1150516.
- 61 Spolidoro M, Baroncelli L, Putignano E, Maya-Vetencourt JF, Viegi A, Maffei L. Food restriction enhances visual cortex plasticity in adulthood. *Nat Commun*. 2011;2:320. doi:10.1038/ncomms1323.
- 62 Greifzu F, Pielecka-Fortuna J, Kalogeraki E, et al. Environmental enrichment extends ocular dominance plasticity into adulthood and protects from stroke-induced impairments of plasticity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(3):1150-1155. doi:10.1073/pnas.1313385111.
- 63 Stodieck SK, Greifzu F, Goetze B, Schmidt K-F, Löwel S. Brief dark exposure restored ocular dominance plasticity in aging mice and after a cortical stroke. *Exp Gerontol*. 2014;60:1-11. doi:10.1016/j.exger.2014.09.007.
- 64 Teichert M, Isstas M, Wieske F, Winter C, Bolz J. Cross-modal Restoration of Juvenile-like Ocular Dominance Plasticity after Increasing GABAergic Inhibition. *Neuroscience*. 2018;393:1-11. doi:10.1016/j.neuroscience.2018.09.040.

## Literaturverzeichnis

- 65 Blake R, Logothetis NK. Visual competition. *Nat Rev Neurosci*. 2002;3(1):13-21. doi:10.1038/nrn701.
- 66 Kornmeier J, Bach M. The Necker cube--an ambiguous figure disambiguated in early visual processing. *Vision Res*. 2005;45(8):955-960. doi:10.1016/j.visres.2004.10.006.
- 67 Necker LA. LXI. Observations on some remarkable optical phænomena seen in Switzerland; and on an optical phænomenon which occurs on viewing a figure of a crystal or geometrical solid. *The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science*. 1832;1(5):329-337. doi:10.1080/14786443208647909.
- 68 Boring EG. A New Ambiguous Figure. *Am J Psychol*. 1930;42(3):444. doi:10.2307/1415447.
- 69 van Loon AM, Knapen T, Scholte HS, St John-Saaltink E, Donner TH, Lamme VAF. GABA shapes the dynamics of bistable perception. *Curr Biol*. 2013;23(9):823-827. doi:10.1016/j.cub.2013.03.067.
- 70 Knapen T, Brascamp J, Pearson J, van Ee R, Blake R. The role of frontal and parietal brain areas in bistable perception. *J Neurosci*. 2011;31(28):10293-10301. doi:10.1523/JNEUROSCI.1727-11.2011.
- 71 Noest AJ, van Ee R, Nijs MM, van Wezel RJA. Percept-choice sequences driven by interrupted ambiguous stimuli: a low-level neural model. *J Vis*. 2007;7(8):10. doi:10.1167/7.8.10.
- 72 Donner TH, Sagi D, Bonneh YS, Heeger DJ. Opposite neural signatures of motion-induced blindness in human dorsal and ventral visual cortex. *J Neurosci*. 2008;28(41):10298-10310. doi:10.1523/JNEUROSCI.2371-08.2008.
- 73 Carandini M, Heeger DJ. Normalization as a canonical neural computation. *Nat Rev Neurosci*. 2011;13(1):51-62. doi:10.1038/nrn3136.
- 74 Moreno-Bote R, Rinzel J, Rubin N. Noise-induced alternations in an attractor network model of perceptual bistability. *J Neurophysiol*. 2007;98(3):1125-1139. doi:10.1152/jn.00116.2007.
- 75 Shapley R, Hawken M, Ringach DL. Dynamics of orientation selectivity in the primary visual cortex and the importance of cortical inhibition. *Neuron*. 2003;38(5):689-699.
- 76 Lehky SR. An astable multivibrator model of binocular rivalry. *Perception*. 1988;17(2):215-228. doi:10.1068/p170215.
- 77 Cobb WA, Morton HB, Ettliger G. Cerebral potentials evoked by pattern reversal and their suppression in visual rivalry. *Nature*. 1967;216(5120):1123-1125. doi:10.1038/2161123b0.
- 78 MacKay DM. Evoked potentials reflecting interocular and monocular suppression. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1968;25(5):507-508.
- 79 Spekreijse H, van der Tweel LH, Regan D. Interocular sustained suppression: correlations with evoked potential amplitude and distribution. *Vision Res*. 1972;12(3):521-526. doi:10.1016/0042-6989(72)90096-x.
- 80 Lawwill T, Biersdorf WR. Binocular rivalry and visual evoked responses. *Invest Ophthalmol*. 1968;7(4):378-385.
- 81 LANSING RW. ELECTROENCEPHALOGRAPHIC CORRELATES OF BINOCULAR RIVALRY IN MAN. *Science*. 1964;146(3649):1325-1327. doi:10.1126/science.146.3649.1325.
- 82 Tong F, Engel SA. Interocular rivalry revealed in the human cortical blind-spot representation. *Nature*. 2001;411(6834):195-199. doi:10.1038/35075583.
- 83 Srinivasan R, Russell DP, Edelman GM, Tononi G. Increased synchronization of neuromagnetic responses during conscious perception. *J Neurosci*. 1999;19(13):5435-5448.
- 84 Tononi G, Srinivasan R, Russell DP, Edelman GM. Investigating neural correlates of conscious perception by frequency-tagged neuromagnetic responses. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(6):3198-3203. doi:10.1073/pnas.95.6.3198.
- 85 Mutschler E, Geisslinger G, Menzel S. *Mutschler Arzneimittelwirkungen: Pharmakologie - Klinische Pharmakologie - Toxikologie : mit 316 Tabellen und ca. 1400 Strukturformeln*. 11., völlig neu bearbeitete Auflage; 2020.
- 86 van Loon AM, Scholte HS, van Gaal S, van der Hoort BJJ, Lamme VAF. GABAA agonist reduces visual awareness: a masking-EEG experiment. *J Cogn Neurosci*. 2012;24(4):965-974. doi:10.1162/jocn\_a\_00197.



- 87 Kanai R, Carmel D, Bahrami B, Rees G. Structural and functional fractionation of right superior parietal cortex in bistable perception. *Curr Biol*. 2011;21(3):R106-7. doi:10.1016/j.cub.2010.12.009.
- 88 Stagg CJ, Wylezinska M, Matthews PM, et al. Neurochemical effects of theta burst stimulation as assessed by magnetic resonance spectroscopy. *J Neurophysiol*. 2009;101(6):2872-2877. doi:10.1152/jn.91060.2008.
- 89 Sterzer P, Kleinschmidt A. A neural basis for inference in perceptual ambiguity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(1):323-328. doi:10.1073/pnas.0609006104.
- 90 Carter OL, Pettigrew JD. A common oscillator for perceptual rivalries? *Perception*. 2003;32(3):295-305. doi:10.1068/p3472.
- 91 Klink PC, van Ee R, van Wezel RJA. General validity of Levelt's propositions reveals common computational mechanisms for visual rivalry. *PLoS ONE*. 2008;3(10):e3473. doi:10.1371/journal.pone.0003473.
- 92 Leopold, Logothetis. Multistable phenomena: changing views in perception. *Trends Cogn Sci (Regul Ed)*. 1999;3(7):254-264.
- 93 Miller EK, Cohen JD. An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci*. 2001;24:167-202. doi:10.1146/annurev.neuro.24.1.167.
- 94 Desimone R, Duncan J. Neural mechanisms of selective visual attention. *Annu Rev Neurosci*. 1995;18:193-222. doi:10.1146/annurev.ne.18.030195.001205.
- 95 Graaf TA de, Jong MC de, Goebel R, van Ee R, Sack AT. On the functional relevance of frontal cortex for passive and voluntarily controlled bistable vision. *Cereb Cortex*. 2011;21(10):2322-2331. doi:10.1093/cercor/bhr015.
- 96 Baker DH, Karapanagiotidis T, Coggan DD, Wailes-Newson K, Smallwood J. Brain networks underlying bistable perception. *Neuroimage*. 2015;119:229-234. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.06.053.
- 97 Carmel D, Walsh V, Lavie N, Rees G. Right parietal TMS shortens dominance durations in binocular rivalry. *Curr Biol*. 2010;20(18):R799-800. doi:10.1016/j.cub.2010.07.036.
- 98 Kanai R, Bahrami B, Rees G. Human parietal cortex structure predicts individual differences in perceptual rivalry. *Curr Biol*. 2010;20(18):1626-1630. doi:10.1016/j.cub.2010.07.027.
- 99 Megumi F, Bahrami B, Kanai R, Rees G. Brain activity dynamics in human parietal regions during spontaneous switches in bistable perception. *Neuroimage*. 2015;107:190-197. doi:10.1016/j.neuroimage.2014.12.018.
- 100 Traub RD, Whittington MA, Colling SB, Buzsáki G, Jefferys JG. Analysis of gamma rhythms in the rat hippocampus in vitro and in vivo. *J Physiol (Lond)*. 1996;493 (Pt 2):471-484.
- 101 Wang XJ, Buzsáki G. Gamma oscillation by synaptic inhibition in a hippocampal interneuronal network model. *J Neurosci*. 1996;16(20):6402-6413.
- 102 Whittington MA, Traub RD, Kopell N, Ermentrout B, Buhl EH. Inhibition-based rhythms: experimental and mathematical observations on network dynamics. *Int J Psychophysiol*. 2000;38(3):315-336.
- 103 Bartos M, Vida I, Jonas P. Synaptic mechanisms of synchronized gamma oscillations in inhibitory interneuron networks. *Nat Rev Neurosci*. 2007;8(1):45-56. doi:10.1038/nrn2044.
- 104 Bertrand O, Tallon-Baudry C. Oscillatory gamma activity in humans: a possible role for object representation. *Int J Psychophysiol*. 2000;38(3):211-223. doi:10.1016/s0167-8760(00)00166-5.
- 105 Singer W, Gray CM. Visual feature integration and the temporal correlation hypothesis. *Annu Rev Neurosci*. 1995;18:555-586. doi:10.1146/annurev.ne.18.030195.003011.
- 106 Samonds JM, Allison JD, Brown HA, Bonds AB. Cooperative synchronized assemblies enhance orientation discrimination. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(17):6722-6727. doi:10.1073/pnas.0401661101.
- 107 Samonds JM, Bonds AB. Gamma oscillation maintains stimulus structure-dependent synchronization in cat visual cortex. *J Neurophysiol*. 2005;93(1):223-236. doi:10.1152/jn.00548.2004.

- 108** Brunel N, Wang X-J. What determines the frequency of fast network oscillations with irregular neural discharges? I. Synaptic dynamics and excitation-inhibition balance. *J Neurophysiol.* 2003;90(1):415-430. doi:10.1152/jn.01095.2002.
- 109** Adjamian P, Holliday IE, Barnes GR, Hillebrand A, Hadjipapas A, Singh KD. Induced visual illusions and gamma oscillations in human primary visual cortex. *Eur J Neurosci.* 2004;20(2):587-592. doi:10.1111/j.1460-9568.2004.03495.x.
- 110** Muthukumaraswamy SD, Edden RAE, Jones DK, Swettenham JB, Singh KD. Resting GABA concentration predicts peak gamma frequency and fMRI amplitude in response to visual stimulation in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(20):8356-8361. doi:10.1073/pnas.0900728106.
- 111** Edden RAE, Muthukumaraswamy SD, Freeman TCA, Singh KD. Orientation discrimination performance is predicted by GABA concentration and gamma oscillation frequency in human primary visual cortex. *J Neurosci.* 2009;29(50):15721-15726. doi:10.1523/JNEUROSCI.4426-09.2009.
- 112** Ferster D, Chung S, Wheat H. Orientation selectivity of thalamic input to simple cells of cat visual cortex. *Nature.* 1996;380(6571):249-252. doi:10.1038/380249a0.
- 113** Ferster D, Miller KD. Neural mechanisms of orientation selectivity in the visual cortex. *Annu Rev Neurosci.* 2000;23:441-471. doi:10.1146/annurev.neuro.23.1.441.
- 114** Fallgatter AJ, Ehlis A-C, Ringel TM, Herrmann MJ. Age effect on far field potentials from the brain stem after transcutaneous vagus nerve stimulation. *Int J Psychophysiol.* 2005;56(1):37-43. doi:10.1016/j.ijpsycho.2004.09.007.
- 115** Castelo-Branco M, Neuenschwander S, Singer W. Synchronization of visual responses between the cortex, lateral geniculate nucleus, and retina in the anesthetized cat. *J Neurosci.* 1998;18(16):6395-6410.
- 116** Fries P, Neuenschwander S, Engel AK, Goebel R, Singer W. Rapid feature selective neuronal synchronization through correlated latency shifting. *Nat Neurosci.* 2001;4(2):194-200. doi:10.1038/84032.
- 117** Diesmann M, Gewaltig MO, Aertsen A. Stable propagation of synchronous spiking in cortical neural networks. *Nature.* 1999;402(6761):529-533. doi:10.1038/990101.
- 118** Daban C, Martinez-Aran A, Cruz N, Vieta E. Safety and efficacy of Vagus Nerve Stimulation in treatment-resistant depression. A systematic review. *J Affect Disord.* 2008;110(1-2):1-15. doi:10.1016/j.jad.2008.02.012.
- 119** Englot DJ, Chang EF, Auguste KI. Vagus nerve stimulation for epilepsy: a meta-analysis of efficacy and predictors of response. *J Neurosurg.* 2011;115(6):1248-1255. doi:10.3171/2011.7.JNS11977.
- 120** Merrill CA, Jonsson MAG, Minthon L, et al. Vagus nerve stimulation in patients with Alzheimer's disease: Additional follow-up results of a pilot study through 1 year. *J Clin Psychiatry.* 2006;67(8):1171-1178.
- 121** George MS, Ward HE, Ninan PT, et al. A pilot study of vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant anxiety disorders. *Brain Stimul.* 2008;1(2):112-121. doi:10.1016/j.brs.2008.02.001.
- 122** Nemeroff CB, Mayberg HS, Krahl SE, et al. VNS therapy in treatment-resistant depression: clinical evidence and putative neurobiological mechanisms. *Neuropsychopharmacology.* 2006;31(7):1345-1355. doi:10.1038/sj.npp.1301082.
- 123** Ben-Menachem E, Mañon-Espallat R, Ristanovic R, et al. Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 1. A controlled study of effect on seizures. First International Vagus Nerve Stimulation Study Group. *Epilepsia.* 1994;35(3):616-626.
- 124** Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC, et al. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. *Neurology.* 1998;51(1):48-55.
- 125** A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. The Vagus Nerve Stimulation Study Group. *Neurology.* 1995;45(2):224-230.

- 126** van Leusden JWR, Sellaro R, Colzato LS. Transcutaneous Vagal Nerve Stimulation (tVNS): a new neuromodulation tool in healthy humans? *Front Psychol.* 2015;6:102. doi:10.3389/fpsyg.2015.00102.
- 127** Kreuzer PM, Landgrebe M, Husser O, et al. Transcutaneous vagus nerve stimulation: retrospective assessment of cardiac safety in a pilot study. *Front Psychiatry.* 2012;3:70. doi:10.3389/fpsyg.2012.00070.
- 128** Sperling W, Reulbach U, Bleich S, Padberg F, Kornhuber J, Mueck-Weymann M. Cardiac effects of vagus nerve stimulation in patients with major depression. *Pharmacopsychiatry.* 2010;43(1):7-11. doi:10.1055/s-0029-1237374.
- 129** 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. *J Neural Transm (Vienna).* 2007;114(11):1485-1493. doi:10.1007/s00702-007-0755-Z.
- 130** Peuker ET, Filler TJ. The nerve supply of the human auricle. *Clin Anat.* 2002;15(1):35-37. doi:10.1002/ca.1089.
- 131** Kraus T, Kiess O, Hösl K, Terekhin P, Kornhuber J, Forster C. CNS BOLD fMRI effects of sham-controlled transcutaneous electrical nerve stimulation in the left outer auditory canal - a pilot study. *Brain Stimul.* 2013;6(5):798-804. doi:10.1016/j.brs.2013.01.011.
- 132** Holle-Lee D, Gaul C. Noninvasive vagus nerve stimulation in the management of cluster headache: clinical evidence and practical experience. *Ther Adv Neurol Disord.* 2016;9(3):230-234. doi:10.1177/1756285616636024.
- 133** Diener H-C, Gaul C, Holle-Lee D, et al. Kopfschmerzen – Update 2018. *Laryngorhinootologie.* 2019;98(3):192-217. doi:10.1055/a-0823-4814.
- 134** Hong G-S, Pinteá B, Lingohr P, et al. Effect of transcutaneous vagus nerve stimulation on muscle activity in the gastrointestinal tract (transVaGa): a prospective clinical trial. *Int J Colorectal Dis.* 2019;34(3):417-422. doi:10.1007/s00384-018-3204-6.
- 135** Lehtimäki J, Hyvärinen P, Ylikoski M, et al. Transcutaneous vagus nerve stimulation in tinnitus: a pilot study. *Acta Otolaryngol.* 2013;133(4):378-382. doi:10.3109/00016489.2012.750736.
- 136** Jin Y, Kong J. Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation: A Promising Method for Treatment of Autism Spectrum Disorders. *Front Neurosci.* 2016;10:609. doi:10.3389/fnins.2016.00609.
- 137** Ay I, Napadow V, Ay H. Electrical stimulation of the vagus nerve dermatome in the external ear is protective in rat cerebral ischemia. *Brain Stimul.* 2015;8(1):7-12. doi:10.1016/j.brs.2014.09.009.
- 138** 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 Stimul.* 2015;8(3):624-636. doi:10.1016/j.brs.2014.11.018.
- 139** 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 Res.* 2006;1119(1):124-132. doi:10.1016/j.brainres.2006.08.048.
- 140** Ben-Menachem E, Hamberger A, Hedner T, et al. Effects of vagus nerve stimulation on amino acids and other metabolites in the CSF of patients with partial seizures. *Epilepsy Res.* 1995;20(3):221-227.
- 141** Marrosu F, Serra A, Maleci A, Puligheddu M, Biggio G, Piga M. Correlation between GABA(A) receptor density and vagus nerve stimulation in individuals with drug-resistant partial epilepsy. *Epilepsy Res.* 2003;55(1-2):59-70. doi:10.1016/s0920-1211(03)00107-4.
- 142** Keute M, Ruhnau P, Heinze H-J, Zaehle T. Behavioral and electrophysiological evidence for GABAergic modulation through transcutaneous vagus nerve stimulation. *Clin Neurophysiol.* 2018;129(9):1789-1795. doi:10.1016/j.clinph.2018.05.026.
- 143** Capone F, Assenza G, Di Pino G, et al. The effect of transcutaneous vagus nerve stimulation on cortical excitability. *J Neural Transm (Vienna).* 2015;122(5):679-685. doi:10.1007/s00702-014-1299-7.

## Literaturverzeichnis

- 144 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. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015;25(6):773-778. doi:10.1016/j.euroneuro.2015.03.015.
- 145 Beste C, Steenbergen L, Sellaro R, et al. Effects of Concomitant Stimulation of the GABAergic and Norepinephrine System on Inhibitory Control - A Study Using Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation. *Brain Stimul.* 2016;9(6):811-818. doi:10.1016/j.brs.2016.07.004.
- 146 Colzato LS, Ritter SM, Steenbergen L. Transcutaneous vagus nerve stimulation (tVNS) enhances divergent thinking. *Neuropsychologia.* 2018;111:72-76. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2018.01.003.
- 147 Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature.* 2000;405(6785):458-462. doi:10.1038/35013070.
- 148 Maurer K, Lowitzsch K, Stöhr M. *Evozierte Potentiale: AEP - VEP - SEP ; Atlas mit Einführungen.* 2., überarb. Aufl. Stuttgart: Enke; 1990.
- 149 Picton TW, Hillyard SA, Krausz HI, Galambos R. Human auditory evoked potentials. I. Evaluation of components. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1974;36(2):179-190.
- 150 Stockard JJ, Rossiter VS. Clinical and pathologic correlates of brain stem auditory response abnormalities. *Neurology.* 1977;27(4):316-325.
- 151 Fallgatter AJ, Neuhauser B, Herrmann MJ, et al. Far field potentials from the brain stem after transcutaneous vagus nerve stimulation. *J Neural Transm (Vienna).* 2003;110(12):1437-1443. doi:10.1007/s00702-003-0087-6.
- 152 Parvizi J, van Hoesen GW, Damasio A. The selective vulnerability of brainstem nuclei to Alzheimer's disease. *Ann Neurol.* 2001;49(1):53-66.
- 153 Del Tredici K, Rüb U, Vos RAI de, Bohl JRE, Braak H. Where does parkinson disease pathology begin in the brain? *J Neuropathol Exp Neurol.* 2002;61(5):413-426.
- 154 Braak H, Rüb U, Gai WP, Del Tredici K. Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *J Neural Transm (Vienna).* 2003;110(5):517-536. doi:10.1007/s00702-002-0808-2.
- 155 Polak T, Weise D, Metzger F, et al. Vagus nerve somatosensory evoked potentials in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2011;258(12):2276-2277. doi:10.1007/s00415-011-6084-z.
- 156 Polak T, Ehrlis A-C, Langer JBM, et al. Non-invasive measurement of vagus activity in the brainstem - a methodological progress towards earlier diagnosis of dementias? *J Neural Transm (Vienna).* 2007;114(5):613-619. doi:10.1007/s00702-007-0625-8.
- 157 File:Necker-wuerfelrp.png - Wikimedia Commons.  
<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Necker-wuerfelrp.png>. Updated December 26, 2019. Accessed January 9, 2020.
- 158 Stonkute S, Braun J, Pastukhov A. The role of attention in ambiguous reversals of structure-from-motion. *PLoS ONE.* 2012;7(5):e37734. doi:10.1371/journal.pone.0037734.
- 159 Online Gabor-patch generator // Cogsci. [https://www.cogsci.nl/pages/gabor-generator.php?option=com\\_content&view=article&Itemid=63&id=50&generate=yes&orient=45&size=96&env=gaussian&std=12&freq=0.1&phase=0&red0=128&green0=128&blue0=128&red1=255&green1=255&blue1=255&red2=0&green2=0&blue2=0](https://www.cogsci.nl/pages/gabor-generator.php?option=com_content&view=article&Itemid=63&id=50&generate=yes&orient=45&size=96&env=gaussian&std=12&freq=0.1&phase=0&red0=128&green0=128&blue0=128&red1=255&green1=255&blue1=255&red2=0&green2=0&blue2=0). Accessed January 9, 2020.
- 160 Bürkner P-C. brms : An R Package for Bayesian Multilevel Models Using Stan. *J. Stat. Soft.* 2017;80(1). doi:10.18637/jss.v080.i01.
- 161 McElreath R. *Statistical rethinking: A Bayesian course with examples in R and Stan.* Boca Raton, FL: CRC Press; 2016.
- 162 Gelman A, Lee D, Guo J. Stan. *Journal of Educational and Behavioral Statistics.* 2015;40(5):530-543. doi:10.3102/1076998615606113.
- 163 Koch K-R. *Einführung in die Bayes-Statistik.* Berlin: Springer; 2000.
- 164 Watson AB, Pelli DG. QUEST: a Bayesian adaptive psychometric method. *Percept Psychophys.* 1983;33(2):113-120. doi:10.3758/bf03202828.
- 165 CORNSWEET TN. The staircase-method in psychophysics. *Am J Psychol.* 1962;75:485-491.

- 166** Levitt H. Transformed up-down methods in psychoacoustics. *J Acoust Soc Am.* 1971;49(2):Suppl 2:467+.
- 167** Taylor MM, Creelman CD. PEST: Efficient Estimates on Probability Functions. *J Acoust Soc Am.* 1967;41(4A):782-787. doi:10.1121/1.1910407.
- 168** WETHERILL GB, Levitt H. SEQUENTIAL ESTIMATION OF POINTS ON A PSYCHOMETRIC FUNCTION. *Br J Math Stat Psychol.* 1965;18:1-10. doi:10.1111/j.2044-8317.1965.tb00689.x.
- 169** Hall JL. Maximum-Likelihood Sequential Procedure for Estimation of Psychometric Functions. *J Acoust Soc Am.* 1968;44(1):370. doi:10.1121/1.1970490.
- 170** Pavel M. RAID—A new adaptive method for forced choice experiments. *J Acoust Soc Am.* 1982;71(S1):S48-S48. doi:10.1121/1.2019414.
- 171** Pentland A. Maximum likelihood estimation: the best PEST. *Percept Psychophys.* 1980;28(4):377-379. doi:10.3758/bf03204398.
- 172** Nonis R, D'Ostilio K, Schoenen J, Magis D. Evidence of activation of vagal afferents by non-invasive vagus nerve stimulation: An electrophysiological study in healthy volunteers. *Cephalalgia.* 2017;37(13):1285-1293. doi:10.1177/0333102417717470.
- 173** Boy F, Evans CJ, Edden RAE, Singh KD, Husain M, Sumner P. Individual differences in subconscious motor control predicted by GABA concentration in SMA. *Curr Biol.* 2010;20(19):1779-1785. doi:10.1016/j.cub.2010.09.003.
- 174** Dietrich S, Smith J, Scherzinger C, et al. A novel transcutaneous vagus nerve stimulation leads to brainstem and cerebral activations measured by functional MRI. *Biomed Tech (Berl).* 2008;53(3):104-111. doi:10.1515/BMT.2008.022.
- 175** Sved AF, Curtis JT. Amino acid neurotransmitters in nucleus tractus solitarius: an in vivo microdialysis study. *J Neurochem.* 1993;61(6):2089-2098. doi:10.1111/j.1471-4159.1993.tb07446.x.
- 176** Hammond EJ, Uthman BM, Wilder BJ, et al. Neurochemical effects of vagus nerve stimulation in humans. *Brain Res.* 1992;583(1-2):300-303. doi:10.1016/s0006-8993(10)80038-1.
- 177** Brascamp JW, van Ee R, Noest AJ, Jacobs RHAH, van den Berg AV. The time course of binocular rivalry reveals a fundamental role of noise. *J Vis.* 2006;6(11):1244-1256. doi:10.1167/6.11.8.
- 178** Klink PC, van Ee R, van Wezel RJA. Correction: General Validity of Levelt's Propositions Reveals Common Computational Mechanisms for Visual Rivalry. *PLoS ONE.* 2016;11(1):e0147454. doi:10.1371/journal.pone.0147454.
- 179** Sillito AM. The contribution of inhibitory mechanisms to the receptive field properties of neurones in the striate cortex of the cat. *J Physiol (Lond).* 1975;250(2):305-329.
- 180** Sillito AM, Kemp JA, Milson JA, Berardi N. A re-evaluation of the mechanisms underlying simple cell orientation selectivity. *Brain Res.* 1980;194(2):517-520.
- 181** Wolf W, Hicks TP, Albus K. The contribution of GABA-mediated inhibitory mechanisms to visual response properties of neurons in the kitten's striate cortex. *J Neurosci.* 1986;6(10):2779-2795.
- 182** Tsumoto T, Eckart W, Creutzfeldt OD. Modification of orientation sensitivity of cat visual cortex neurons by removal of GABA-mediated inhibition. *Exp Brain Res.* 1979;34(2):351-363.
- 183** Jiang M-N, Zhou Y-Y, Hua D-H, Yang J-Y, Hu M-L, Xing Y-Q. Vagal Nerve Stimulation Attenuates Ischemia-Reperfusion Induced Retina Dysfunction in Acute Ocular Hypertension. *Front Neurosci.* 2019;13:87. doi:10.3389/fnins.2019.00087.
- 184** Polak T, Markulin F, Ehlis A-C, Langer JBM, Ringel TM, Fallgatter AJ. Far field potentials from brain stem after transcutaneous vagus nerve stimulation: optimization of stimulation and recording parameters. *J Neural Transm (Vienna).* 2009;116(10):1237-1242. doi:10.1007/s00702-009-0282-1.
- 185** Leon-Ariza JS, Mosquera MA, Joy-Arriaga J, et al. The vagus nerve somatosensory evoked potential in the intact brain: state-of-evidence and some representative vignettes. *Somatosens Mot Res.* 2020;1-7. doi:10.1080/08990220.2020.1840346.

## Literaturverzeichnis

- 186** Butt MF, Albusoda A, Farmer AD, Aziz Q. The anatomical basis for transcutaneous auricular vagus nerve stimulation. *J Anat.* 2020;236(4):588-611. doi:10.1111/joa.13122.
- 187** Usami K, Kawai K, Sonoo M, Saito N. Scalp-recorded evoked potentials as a marker for afferent nerve impulse in clinical vagus nerve stimulation. *Brain Stimul.* 2013;6(4):615-623. doi:10.1016/j.brs.2012.09.007.
- 188** Leutzow B, Nowak A, Usichenko TI. On the origin of scalp responses - a comment on the letter of Polak et al. *Brain Stimul.* 2014;7(4):625-626. doi:10.1016/j.brs.2014.05.006.
- 189** Epperson CN, Haga K, Mason GF, et al. Cortical gamma-aminobutyric acid levels across the menstrual cycle in healthy women and those with premenstrual dysphoric disorder: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Arch Gen Psychiatry.* 2002;59(9):851-858.
- 190** Sackeim HA, Rush AJ, George MS, et al. Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depression: efficacy, side effects, and predictors of outcome. *Neuropsychopharmacology.* 2001;25(5):713-728. doi:10.1016/S0893-133X(01)00271-8.
- 191** Follesa P, Biggio F, Gorini G, et al. Vagus nerve stimulation increases norepinephrine concentration and the gene expression of BDNF and bFGF in the rat brain. *Brain Res.* 2007;1179:28-34. doi:10.1016/j.brainres.2007.08.045.
- 192** Albert GC, Cook CM, Prato FS, Thomas AW. Deep brain stimulation, vagal nerve stimulation and transcranial stimulation: An overview of stimulation parameters and neurotransmitter release. *Neurosci Biobehav Rev.* 2009;33(7):1042-1060. doi:10.1016/j.neubiorev.2009.04.006.
- 193** Nichols JA, Nichols AR, Smirnakis SM, Engineer ND, Kilgard MP, Atzori M. Vagus nerve stimulation modulates cortical synchrony and excitability through the activation of muscarinic receptors. *Neuroscience.* 2011;189:207-214. doi:10.1016/j.neuroscience.2011.05.024.
- 194** Frangos E, Komisaruk BR. Access to Vagal Projections via Cutaneous Electrical Stimulation of the Neck: fMRI Evidence in Healthy Humans. *Brain Stimul.* 2017;10(1):19-27. doi:10.1016/j.brs.2016.10.008.

### Danksagung

---

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank nachstehenden Personen entgegenbringen, ohne deren Mithilfe die Anfertigung dieser Promotionsschrift niemals zustande gekommen wäre.

Mein größter Dank gilt zunächst Herrn Dr. rer. nat. Marius Keute für die sehr gute Betreuung, die freundliche und zügige Hilfe bei Problemen und die stets konstruktive Unterstützung bei der Umsetzung dieser Arbeit. Ganz besonders möchte ich mich für die allzeit offene Bereitschaft zur Rücksprache und Beratung bedanken, das Betreuungsverhältnis gestaltete sich auch während seinem Aufenthalt in Basel und nach seinem beruflichen Wechsel nach Tübingen weiterhin herausragend.

Auch möchte ich die Hilfsbereitschaft und den persönlichen Einsatz des Leiters der Forschungsgruppe Neuropsychologie Prof. Dr. phil. Tino Zähle hervorheben, welcher vor allem während der Abwesenheit von Dr. rer. nat. Marius Keute die Betreuung dieser Arbeit mit übernahm.

Ebenfalls möchte ich mich bei den Leitern der Klinik für Neurologie Prof. Dr. med. Hans-Jochen Heinze und seinem Nachfolger Prof. Dr. med. Aiden Haghikia für die Bereitstellung von Material und finanziellen Mitteln, ohne welche die Umsetzung dieser Studie nicht möglich gewesen wäre, bedanken.

Tief verbunden und dankbar bin ich meinem Ehemann Jannik Beller für seine hilfreiche Unterstützung, sein Verständnis und allseits offenes Ohr bei der Anfertigung dieser Doktorarbeit.

Ganz herzlich bedanken möchte ich mich ebenfalls bei meinen Eltern Michaela Böhler und Horst Böhler, die mir meinen bisherigen Lebensweg ermöglichten und mich stets motivierten.

## Ehrenerklärung

---

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

*Transkutane Vagusnervstimulation (tVNS) und die Dynamik visueller bistabiler Wahrnehmung*

in der Universitätsklinik für Neurologie Magdeburg

mit Unterstützung durch Prof. Dr. phil. T. Zähle

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

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

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

Magdeburg, den 19.10.2022

Lisa Maria Beller



## Darstellung des Bildungsweges

---

Lisa Maria Beller, geb. Böhler  
geb. am 27.03.1996 in Nürnberg  
Familienstand: verheiratet

### **Schulbildung**

2002 – 2006	Grundschule Roßtal
2006 – 2014	Gymnasium Stein

### **Akademische Ausbildung**

10/2015 – 12/2021	Studium der Humanmedizin an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
ab 10/2017	Promovendin in der Forschungsgruppe Neuropsychologie der neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Magdeburg

Magdeburg, den 19.10.2022

Lisa Maria Beller

Anhang: Publikation

---



# Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation (tVNS) and the Dynamics of Visual Bistable Perception

Marius Keute<sup>1†</sup>, Lisa Boehrer<sup>1†</sup>, Philipp Ruhnau<sup>1</sup>, Hans-Jochen Heinze<sup>1,2,3</sup> and Tino Zaehle<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup> Department of Neurology, Otto von Guericke University Magdeburg, Magdeburg, Germany, <sup>2</sup> Center for Behavioral Brain Sciences, Magdeburg, Germany, <sup>3</sup> Department of Behavioral Neurology, Leibniz Institute for Neurobiology, Magdeburg, Germany

## OPEN ACCESS

### Edited by:

Christopher S. Y. Benwell,  
University of Dundee, United Kingdom

### Reviewed by:

Roberta Selaro,  
Leiden University, Netherlands  
Olivia Carter,  
The University of Melbourne, Australia

### \*Correspondence:

Tino Zaehle  
tino.zaehle@ovgu.de

<sup>†</sup>These authors have contributed  
equally to this work

### Specialty section:

This article was submitted to  
Perception Science,  
a section of the journal  
Frontiers in Neuroscience

**Received:** 03 July 2018

**Accepted:** 26 February 2019

**Published:** 08 March 2019

### Citation:

Keute M, Boehrer L, Ruhnau P,  
Heinze H-J and Zaehle T (2019)  
Transcutaneous Vagus Nerve  
Stimulation (tVNS) and the Dynamics  
of Visual Bistable Perception.  
Front. Neurosci. 13:227.  
doi: 10.3389/fnins.2019.00227

Transcutaneous vagus nerve stimulation (tVNS) is widely used for clinical applications, but its mechanism of action is poorly understood. One candidate pathway that might mediate the effects of tVNS is an increase in GABAergic neurotransmission. In this study, we investigated the effect of tVNS on visual bistable perception, which is highly coupled to GABA. Participants were 34 healthy young subjects. We used a static (Necker cube) and a dynamic (structure from motion) bistable perception task. Each subject underwent tVNS as well as sham (placebo) stimulation for ~45 min. We analyze effects of tVNS on percept durations by means of Bayesian multilevel regression. We find no evidence for a modulation of bistable perception dynamics through tVNS in either task, but the analyses do not ultimately confirm the null hypothesis either. We discuss different possible implications of our finding and propose that GABAergic effects of tVNS should be further investigated using more direct measures of GABA concentration, and, more generally, that a better understanding of the mechanisms of action of vagus nerve stimulation is needed. Finally, we discuss limitations of our study design, data analysis, and conclusions.

**Keywords:** tVNS, transcutaneous vagus nerve stimulation, GABA, bistable perception, Necker cube

## INTRODUCTION

Transcutaneous vagus nerve stimulation (tVNS) is a relatively new method of non-invasive neural stimulation (Ventureyra, 2000) that is mostly employed as an adjunct therapy for drug-refractory epilepsy, but may have therapeutic potential for a variety of conditions, such as depression (Sackeim et al., 2001), tinnitus (Lehtimäki et al., 2013), autism spectrum disorders (Jin and Kong, 2017), cerebral ischemia (Ay and Ay, 2014), and others. It has been introduced as an alternative to invasive vagus nerve stimulation (iVNS). Effects of iVNS on norepinephrine (NE), acetylcholine (ACh), and gamma-aminobutyric acid (GABA) neurotransmission, mediated through activations in the nucleus of the solitary tract and the locus coeruleus, have been shown consistently (Ben-Menachem et al., 1995; Marrosu et al., 2003; Follasa et al., 2007; Albert et al., 2009; Nichols et al., 2011), and data from fMRI investigations suggest that central nervous effects of tVNS are similar to the effects of iVNS (Dietrich et al., 2008; Kraus et al., 2013; Frangos and Komisaruk, 2017). Therefore, it is commonly assumed that tVNS increases levels of NE, GABA and ACh in the central nervous system



(Steenbergen et al., 2015; Van Leusden et al., 2015; Beste et al., 2016; Colzato et al., 2018), even though direct neurobiological evidence is pending.

In a recent study (Keute et al., 2018), we demonstrated effects of tVNS on automatic motor inhibition, a process tightly coupled to GABA concentration in the motor cortex (Boy et al., 2010). Effects of tVNS on other processes associated to GABA have been found, such as cortical excitability (Capone et al., 2015), action cascading (Steenbergen et al., 2015), response inhibition (Beste et al., 2016), and divergent thinking (Colzato et al., 2018). To further corroborate the engagement of a GABAergic pathway through tVNS, we now examined effects of tVNS on the dynamics of bistable perception, which is highly correlated to GABA concentration in the visual cortex (Van Loon et al., 2013).

Bistable perception means switching between multiple perceptual interpretations of a constant sensory (e.g., visual) input (Blake and Logothetis, 2002). Ambiguous figures are a well-known example of visual stimuli resulting in bistable perception, but there are dynamic, binocular, and auditory examples of bistable perception as well (Pressnitzer and Hupé, 2006). Individuals differ with respect to bistable perception dynamics, and several covariates for interindividual variation have been identified, such as structural characteristics of the parietal cortex (Kanai et al., 2010) and genetic contributions (Miller et al., 2010; Shannon et al., 2011). The inhibition account of bistable perception states that it arises from reciprocal inhibition of different stimulus-selective neural populations in the visual cortex (Blake and Logothetis, 2002; Wang et al., 2013). Alternative accounts have been proposed that emphasize interactions between perceptual and cognitive processes rather than low-level perceptual inhibitions (Sterzer et al., 2009). In favor of the inhibition account, however, it has been found that GABA concentration in the visual cortex as measured by magnetic resonance spectroscopy is positively correlated with perceptual stability, i.e., the average timespan during which perceptual interpretation remains constant, in several visual bistable perception tasks. Furthermore, pharmacological increase of GABA<sub>A</sub> activity through administration of lorazepam increased perceptual stability (Van Loon et al., 2013). Motivated by these findings, Van Leusden et al. (2015) proposed to study effects of tVNS on bistable perception in order to further establish the link between tVNS and GABA-associated behavioral and perceptual effects.

Besides this GABA-dependence of perceptual stability in visual bistable perception, other neurotransmitter systems have been found to be involved. Percept duration is positively correlated to pupil diameter at the time of perception switch (Einhäuser et al., 2008), which is a reliable marker of NE activity (Gilzenrat et al., 2010). Moreover, an influence of the dopamine (Schmack et al., 2013) and serotonin (Kondo et al., 2011) systems has been discussed.

In the present study we investigated tVNS effects on static as well as dynamic visual bistable perception. Given that tVNS is assumed to increase GABAergic transmission, we expected bistable perception to be stabilized, i.e., a prolonging of perception epochs between two switches.

## MATERIALS AND METHODS

### Participants and Procedure

Participants were 34 healthy volunteers (20 female) between 18 and 33 years of age (mean:  $23.1 \pm 3.0$ ). All participants were right-handed, free from current or past neurological or psychiatric diseases, were under no medication (except for oral contraceptives) and had normal or corrected-to-normal vision. Written informed consent was obtained from all participants prior to the experiment. They received money (€8/h) or course credit as a reimbursement for participation. The study was carried out in accordance with the declaration of Helsinki and approved by the local ethics committee.

Each participant underwent two experimental sessions, one involving active tVNS at the cymba conchae of the left ear and one involving sham (placebo) stimulation at the left ear lobe (cf. **Figure 1**). The order of tVNS and sham stimulation was randomized across participants. Both sessions were scheduled at the same daytime and at least 48 h apart at constant light conditions.

Each experimental session consisted of two experimental tasks, each run once before (pre) and once during stimulation (online). The order in which the two tasks were presented was randomized across sessions, but held constant within one session (i.e., between the pre and online run).

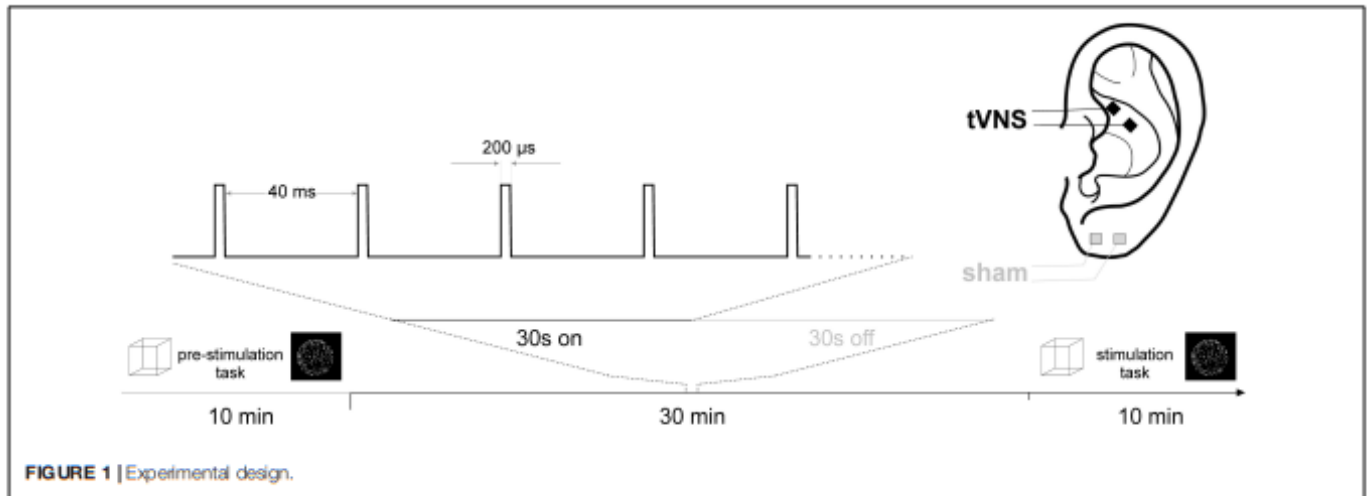
All stimuli were presented on a 24 inch screen at a vertical refresh rate of 60 Hz. Participants were seated at a distance of 70 cm to the screen. Responses were given by pressing the left and right control button on a PC keyboard. All experimental tasks were coded and run in MATLAB 2015<sup>1</sup> using Psychtoolbox 3<sup>2</sup>.

In the static bistable perception task, a Necker cube (Kornmeier and Bach, 2005) was presented on the screen for 300 s. The cube consisted of black lines presented on a white background and subtended a visual angle of  $7.0^\circ$ . In this task, two spatial orientations of the cube can be perceived, in which either of the two central vertices can appear to be in front, i.e., closer to the observer. Participants were instructed to initially indicate whether they perceived the left or the right vertex to be closer by pressing the corresponding key and to indicate every switch in perceptual interpretation by pressing the key corresponding to the perception after the switch.

For the dynamic bistable perception task, referred to as structure from motion (SFM), a circular cloud of left- and right-moving dots was presented on the screen with a central fixation cross. These moving dots are perceived as an either left- or right-rotating sphere with the bistable perceptual interpretation being the direction of rotation (left vs. right) (Van Loon et al., 2013). Again, participants were asked to indicate the perceived direction of rotation initially and after every perceptual switch by pressing the associated key. The two dot clouds moved at an angular velocity of  $23^\circ/s$  around the vertical axis. The individual dot size was 6.6 arcmin in width and height. All dots were equal in luminance (white) on a gray background. The dot clouds covered a circular area with a diameter of  $15.6^\circ$  visual angle.

<sup>1</sup>www.mathworks.com

<sup>2</sup>www.psychtoolbox.org



After an initial presentation of a fixation cross, the task was presented for 300 s.

After the first run of the two tasks, electrical stimulation started and was administered for 30 min prior to the second run of the tasks to give stimulation effects time to unfold. Stimulation continued throughout the online run of the tasks (cf. **Figure 1**).

For stimulation, medical Ag/AgCl electrodes (Ambu Neuroline<sup>3</sup>), cut to a size of 4 mm × 4 mm and mounted on a piece of silicone at a center-to-center distance of 1 cm were used. Electrical conductance between the electrode and the skin was established using a small amount of Genuine Grass adhesive electrode cream (Natus Neurology<sup>4</sup>). For tVNS, the electrodes were placed in the cymba conchae of the left ear, for sham stimulation at the left earlobe. Across conditions and participants, the anode was placed more rostral. Stimulation pulses were generated by a medical stimulation device (Digitimer DS7<sup>5</sup>) at a current intensity of 3 mA and a pulse width of 200 μs, triggered by an Arduino Uno circuit board<sup>6</sup> programmed to a stimulation cycle of 30 s stimulation at 25 Hz, followed by a 30 s break.

## Data Analysis

We analyzed percept durations (PD), which were computed as the time difference between two reported switches. When the same key was pressed multiple subsequent times, only the first press was counted, such that all PD values describe the time span between two changes in perception. The time before the first and after the last keypress was excluded from the analysis. Furthermore, PDs shorter than 200 ms were considered lapses and excluded from further analysis. We excluded subjects if they had carried out two keypresses or less, i.e., no percept switches, in at least one of the four runs of a task. Furthermore, we excluded subjects if the time between their first and last keypress was shorter than 150 s, i.e., if less than half of the runtime was available

for analysis, in at least one of the four runs of a task. We computed mean PDs for each subject in each run. Data from 29 subjects for the Necker cube task and from 25 subjects for the SFM task entered the final analysis.

We analyzed mean PDs by means of Bayesian multilevel regression using the *brms* library in R and Stan (Bürkner, 2017). We constructed a linear model of PD with time (pre- vs. post-stimulation), stimulation (sham vs. tVNS), and time × stimulation interaction as fixed effects. As random effects, we specified subject-wise random intercepts to account for repeated measures. We used weakly regularizing Gaussian priors ( $\mu = 0, \sigma = 15$ ) for the model coefficients of all three fixed effects (McElreath, 2016). Posterior distributions of the parameters have been obtained by Markov chain Monte Carlo (MCMC) sampling in Stan (Gelman et al., 2015) with 5000 iterations per chain, the first 2000 iterations being discarded as “warm-up” iterations, and four independent sampling chains. Since our effect of interest was the time × stimulation interaction, we compared the model with interaction to a model without it using Bayes factors. Moreover, we report the posterior distribution of the interaction model coefficient as estimated in the 12000 iterations of the MCMC procedure, alongside the 95% highest density interval (HDI), i.e., the 2.5 and 97.5% percentiles of the posterior effect size distribution.

## RESULTS

### Necker Cube

Mean overall PD for the static bistable perception task (Necker cube) was 9.0 s. The Bayesian sampling procedure estimated a mean time × stimulation interaction of 3.0 s. The 95% HDI was  $-2.7 < b < 8.7$  (**Figures 2A–C**). Bayes factor model comparison favored the model without interaction over the model with interaction (BF: 2.9).

### Structure From Motion

Mean overall PD for the dynamic bistable perception task (SFM) was 22.1 s. The Bayesian sampling procedure estimated

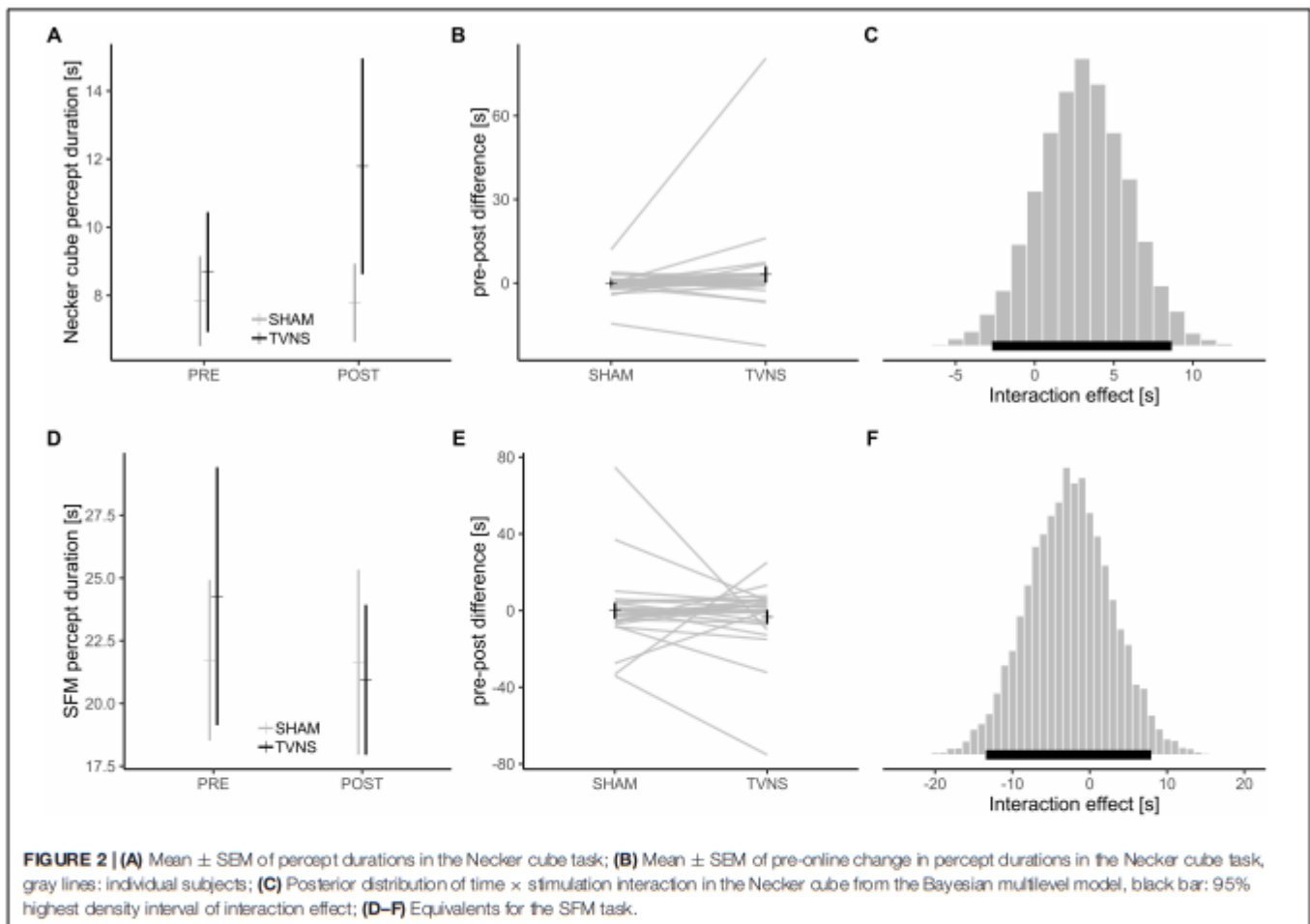
<sup>3</sup>www.ambu.com

<sup>4</sup>www.natus.com

<sup>5</sup>www.digitimer.com

<sup>6</sup>www.arduino.cc





a time  $\times$  stimulation interaction of  $-2.6$  s. The 95% HDI was  $-13.4 < b < 7.9$  (Figures 2D–F). Bayes factor model comparison favored the model without interaction over the model with interaction (BF: 2.5).

### Correlations Between Tasks

Collapsed over all task runs, PDs were moderately correlated ( $\rho = 0.42$ ,  $p < 0.001$ ) between both tasks. Spearman's  $\rho$  is reported because percept durations in both tasks differed significantly from the normal distribution (both  $p < 0.005$  in Lilliefors–Kolmogorov–Smirnov tests).

## DISCUSSION

In this study we asked whether tvNS affects the dynamics of visual bistable perception. As suggested previously, an increase of GABAergic activity through tvNS should result in slower dynamics of visual bistable perception (Van Leusden et al., 2015). We analyzed percept durations using Bayesian multilevel regression analyses. Bayesian analyses, other than most inferential statistical methods, allow in principle to accept the null hypothesis, based on the quantiles of the posterior distributions or Bayes factors (Kruschke, 2013). In our analyses, the 95% HDI

of coefficient distributions in both analyses included zero, but both intervals were rather wide. Moreover, Bayes factors favored a model without interaction effect for both experimental tasks, but the magnitude of both Bayes factors was rather low ( $< 3$ ). In sum, we find evidence for a null effect of tvNS on the dynamics of visual bistable perception, which is, however, not fully conclusive. On the other hand, no tendency toward a non-zero effect size is apparent from either experimental task, so we tentatively accept the null hypothesis. The moderately high correlations between the two tasks indicate that they capture similar processes underlying bistable perception (cf. Carter and Pettigrew, 2003).

Even though our results are not fully conclusive, there are several possible interpretations of our results. First, tvNS might have a different effect on GABA transmission in different parts of the brain. Even though there is no *a priori* reason to assume that GABAergic effects of tvNS are different between the motor and visual cortex, the results from our recent study (Keute et al., 2018), alongside another study investigating the effects of tvNS on cortical excitability (Capone et al., 2015) indicate that effects of tvNS on GABA transmission might have a more complex spatial distribution in the brain than just a whole-brain increase, but a systematic investigation of this is pending. Therefore, we cannot rule out that tvNS affects

GABA transmission in the motor but not in the visual cortex. We suggest that the spatial distribution of GABAergic effects of tVNS should be investigated using more direct measures such as magnetic resonance spectroscopy. Moreover, it seems to be an oversimplification of the mechanism of action of tVNS if hypotheses about its behavioral or physiological effects are derived simply based on increases of NE, ACh, and GABA. Further central and peripheral candidate pathways of both tVNS and iVNS have been found, including serotonergic (Dorr and Debonnel, 2006; Grimonprez et al., 2015), plasticity-promoting (Biggio et al., 2009; Borland et al., 2016), anti-inflammatory (Ottani et al., 2009; Kaczmarczyk et al., 2018), and peripheral autonomic (Clancy et al., 2014) mechanisms. An integrative model of these mechanisms and their interaction is pending.

Second, despite the robust correlation (Van Loon et al., 2013), GABA in the visual cortex is not the only neurotransmitter system with an influence on visual bistable perception. Other neurotransmitters, such as dopamine (Schmack et al., 2013) and norepinephrine (Einhäuser et al., 2008; Hupé et al., 2009) are potential mediators of visual bistable perception dynamics. Norepinephrine is considered an important target neurotransmitter of tVNS (Badran et al., 2018). Even though a tVNS-induced increase in norepinephrine transmission should have a stabilizing effect on bistable perception (Einhäuser et al., 2008), i.e., should have the same direction as a tVNS induced increase in GABA transmission, interactions between neurotransmitter systems may be more complex. Moreover, bistable perception dynamics underlie numerous inter- and intraindividual variations, such as gender, personality traits, practice (Scocchia et al., 2014), genetic differences (Miller et al., 2010; Shannon et al., 2011; Schmack et al., 2013), or clinical conditions (Vierck et al., 2013).

## REFERENCES

- Albert, G. C., Cook, C. M., Prato, F. S., and Thomas, A. W. (2009). Deep brain stimulation, vagal nerve stimulation and transcranial stimulation: an overview of stimulation parameters and neurotransmitter release. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 33, 1042–1060. doi: 10.1016/j.neubiorev.2009.04.006
- Ay, L., and Ay, H. (2014). Abstract W MP83: transcutaneous vagus nerve stimulation for treatment of acute cerebral ischemia in rats. *Stroke* 45:AWM83.
- Badran, B. W., Dowdle, L. T., Mithoefer, O. J., LaBate, N. T., Coatsworth, J., Brown, J. C., et al. (2018). Neurophysiologic effects of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (taVNS) via electrical stimulation of the tragus: a concurrent taVNS/fMRI study and review. *Brain Stimul.* 11, 492–500. doi: 10.1016/j.brs.2017.12.009
- Ben-Menachem, E., Hamberger, A., Hedner, T., Hammond, E. J., Uthman, B. M., Slater, J., et al. (1995). Effects of vagus nerve stimulation on amino acids and other metabolites in the CSF of patients with partial seizures. *Epilepsy Res.* 20, 221–227. doi: 10.1016/0920-1211(94)00083-9
- Beste, C., Steenbergen, L., Sellaro, R., Grigoriadou, S., Zhang, R., Chmielewski, W., et al. (2016). Effects of concomitant stimulation of the GABAergic and norepinephrine system on inhibitory control – A study using transcutaneous vagus nerve stimulation. *Brain Stimul.* 9, 811–818. doi: 10.1016/j.brs.2016.07.004
- Biggio, F., Gorini, G., Utzeri, C., Olla, P., Marrosu, F., Mochetti, L., et al. (2009). Chronic vagus nerve stimulation induces neuronal plasticity in the rat hippocampus. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 12, 1209–1221. doi: 10.1017/S1461145709000200
- Blake, R., and Logothetis, N. K. (2002). Visual competition. *Nat. Rev. Neurosci.* 3:13. doi: 10.1038/nrn701
- Borland, M. S., Vrana, W. A., Moreno, N. A., Fogarty, E. A., Buell, E. P., Sharma, P., et al. (2016). Cortical map plasticity as a function of vagus nerve stimulation intensity. *Brain Stimul.* 9, 117–123. doi: 10.1016/j.brs.2015.08.018
- Boy, F., Evans, C. J., Edden, R. A. E., Singh, K. D., Husain, M., and Sumner, P. (2010). Individual differences in subconscious motor control predicted by GABA concentration in SMA. *Curr. Biol.* 20, 1779–1785. doi: 10.1016/j.cub.2010.09.003
- Bürkner, P.-C. (2017). brms: an R package for Bayesian multilevel models using Stan. *J. Stat. Softw.* 80, 1–28. doi: 10.18637/jss.v080.i01
- Capone, F., Assenza, G., Di Pino, G., Musumeci, G., Ranieri, F., Florio, L., et al. (2015). The effect of transcutaneous vagus nerve stimulation on cortical excitability. *J. Neural Transm.* 122, 679–685. doi: 10.1007/s00702-014-1299-7
- Carter, O. L., and Pettigrew, J. D. (2003). A common oscillator for perceptual rivalries? *Perception* 32, 295–305.
- Clancy, J. A., Mary, D. A., Witte, K. K., Greenwood, J. P., Deuchars, S. A., and Deuchars, J. (2014). Non-invasive Vagus nerve stimulation in healthy humans reduces sympathetic nerve activity. *Brain Stimul.* 7, 871–877. doi: 10.1016/j.brs.2014.07.031
- Colzato, L. S., Ritter, S. M., and Steenbergen, L. (2018). Transcutaneous vagus nerve stimulation (tVNS) enhances divergent thinking. *Neuropsychologia* 111, 72–76. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2018.01.003

## ETHICS STATEMENT

The study was approved by the ethics committee of the Medical Faculty, Otto von Guericke University Magdeburg and is in accordance with the Declaration of Helsinki.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

MK and TZ conceived and designed the experiments. LB performed the experiments. MK, LB, PR, and TZ analyzed the data. MK, PR, and TZ wrote the article. H-JH contributed to materials and analysis tools.

## FUNDING

TZ received funding from a Deutsche Forschungsgemeinschaft Sonderforschungsbereich Grant, SFB-779, TPA02.



- Dietrich, S., Smith, J., Scherzinger, C., Hofmann-Preiß, K., Freitag, T., Eisenkolb, A., et al. (2008). A novel transcutaneous vagus nerve stimulation leads to brainstem and cerebral activations measured by functional MRI. *Biomed. Tech.* 53, 104–111. doi: 10.1515/BMT.2008.022
- Dorr, A. E., and Debonnel, G. (2006). Effect of vagus nerve stimulation on serotonergic and noradrenergic transmission. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 318, 890–898. doi: 10.1124/jpet.106.104166
- Einhäuser, W., Stout, J., Koch, C., and Carter, O. (2008). Pupil dilation reflects perceptual selection and predicts subsequent stability in perceptual rivalry. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 105, 1704–1709. doi: 10.1073/pnas.070772.1105
- Follesa, P., Biggio, F., Gorini, G., Caria, S., Talani, G., Dazzi, L., et al. (2007). Vagus nerve stimulation increases norepinephrine concentration and the gene expression of BDNF and bFGF in the rat brain. *Brain Res.* 1179, 28–34. doi: 10.1016/j.brainres.2007.08.045
- Frangos, E., and Komisaruk, B. R. (2017). Access to vagal projections via cutaneous electrical stimulation of the neck: fMRI evidence in healthy humans. *Brain Stimul.* 10, 19–27. doi: 10.1016/j.brs.2016.10.008
- Gelman, A., Lee, D., and Guo, J. (2015). Stan: a probabilistic programming language for Bayesian inference and optimization. *J. Educ. Behav. Stat.* 40, 530–543. doi: 10.3102/1076998615606113
- Gilzenrat, M. S., Nieuwenhuis, S., Jepma, M., and Cohen, J. D. (2010). Pupil diameter tracks changes in control state predicted by the adaptive gain theory of locus coeruleus function. *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.* 10, 252–269. doi: 10.3758/CABN.10.2.252
- Grimonprez, A., Raedt, R., Baeken, C., Boon, P., and Vonck, K. (2015). The antidepressant mechanism of action of vagus nerve stimulation: evidence from preclinical studies. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 56, 26–34. doi: 10.1016/j.neubiorev.2015.06.019
- Hupé, J.-M., Lamirel, C., and Lorenceau, J. (2009). Pupil dynamics during bistable motion perception. *J. Vis.* 9:10. doi: 10.1167/9.7.10
- Jin, Y., and Kong, J. (2017). Transcutaneous vagus nerve stimulation: a promising method for treatment of autism spectrum disorders. *Front. Neurosci.* 10:609. doi: 10.3389/fnins.2016.00609
- Kaczmarczyk, R., Tejera, D., Simon, B. J., and Heneka, M. T. (2018). Microglia modulation through external vagus nerve stimulation in a murine model of Alzheimer's disease. *J. Neurochem.* 146, 76–85. doi: 10.1111/jnc.14284
- Kanai, R., Bahrami, B., and Rees, G. (2010). Human parietal cortex structure predicts individual differences in perceptual rivalry. *Curr. Biol.* 20, 1626–1630. doi: 10.1016/j.cub.2010.07.027
- Keute, M., Ruhnu, P., Heinze, H.-J., and Zaehle, T. (2018). Behavioral and electrophysiological evidence for GABAergic modulation through transcutaneous vagus nerve stimulation. *Clin. Neurophysiol.* 129, 1789–1795. doi: 10.1016/j.clinph.2018.05.026
- Kondo, H. M., Kitagawa, N., Kitamura, M. S., Koizumi, A., Nomura, M., and Kashino, M. (2011). Separability and commonality of auditory and visual bistable perception. *Cereb. Cortex* 22, 1915–1922. doi: 10.1093/cercor/bhr266
- Kommeier, J., and Bach, M. (2005). The Necker cube—an ambiguous figure disambiguated in early visual processing. *Vision Res.* 45, 955–960. doi: 10.1016/j.visres.2004.10.006
- Kraus, T., Kiess, O., Hösl, K., Terekhin, P., Kornhuber, J., and Forster, C. (2013). Brain stimulation CNS BOLD fMRI effects of sham-controlled transcutaneous electrical nerve stimulation in the left outer auditory canal: a pilot study. *Brain Stimul.* 6, 798–804. doi: 10.1016/j.brs.2013.01.011
- Kruschke, J. K. (2013). Bayesian estimation supersedes the t test. *J. Exp. Psychol. Gen.* 142:573. doi: 10.1037/a0029146
- Lehtimäki, J., Hyvärinen, P., Ylikoski, M., Bergholm, M., Mäkelä, J. P., Aarnisalo, A., et al. (2013). Transcutaneous vagus nerve stimulation in tinnitus: a pilot study. *Acta Otolaryngol.* 133, 378–382. doi: 10.3109/00016489.2012.750736
- Marrosu, F., Serra, A., Maleci, A., Puligheddu, M., Biggio, G., and Piga, M. (2003). Correlation between GABA<sub>A</sub> receptor density and vagus nerve stimulation in individuals with drug-resistant partial epilepsy. *Epilepsy Res.* 55, 59–70. doi: 10.1016/S0920-1211(03)00107-4
- McElreath, R. (2016). *Statistical Rethinking: A Bayesian Course with Examples in R and Stan*. Boca Raton, FL: CRC Press.
- Miller, S. M., Hansell, N. K., Ngo, T. T., Liu, G. B., Pettigrew, J. D., Martin, N. G., et al. (2010). Genetic contribution to individual variation in binocular rivalry rate. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 107, 2664–2668. doi: 10.1073/pnas.0912149107
- Nichols, J. A., Nichols, A. R., Smirnakis, S. M., Engineer, N. D., Kilgard, M. P., and Atzori, M. (2011). Vagus nerve stimulation modulates cortical synchrony and excitability through the activation of muscarinic receptors. *Neuroscience* 189, 207–214. doi: 10.1016/j.neuroscience.2011.05.024
- Ottani, A., Giuliani, D., Mioni, C., Galantucci, M., Minutoli, L., Bitto, A., et al. (2009). Vagus nerve mediates the protective effects of melanocortins against cerebral and systemic damage after ischemic stroke. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 29, 512–523. doi: 10.1038/jcbfm.2008.140
- Pressnitzer, D., and Hupé, J.-M. (2006). Temporal dynamics of auditory and visual bistability reveal common principles of perceptual organization. *Curr. Biol.* 16, 1351–1357. doi: 10.1016/j.cub.2006.05.054
- Sackeim, H. A., Rush, A. J., George, M. S., Marangell, L. B., Husain, M. M., Nahas, Z., et al. (2001). Vagus nerve stimulation (VNSTM) for treatment-resistant depression: efficacy, side effects, and predictors of outcome. *Neuropsychopharmacology* 25, 713–728. doi: 10.1016/S0893-133X(01)00271-8
- Schmack, K., Sekutowicz, M., Rössler, H., Brandl, E. J., Müller, D. J., and Sterzer, P. (2013). The influence of dopamine-related genes on perceptual stability. *Eur. J. Neurosci.* 38, 3378–3383. doi: 10.1111/ejn.12339
- Scocchia, L., Valsecchi, M., and Triesch, J. (2014). Top-down influences on ambiguous perception: the role of stable and transient states of the observer. *Front. Hum. Neurosci.* 8:979. doi: 10.3389/fnhum.2014.00979
- Shannon, R. W., Patrick, C. J., Jiang, Y., Bernat, E., and He, S. (2011). Genes contribute to the switching dynamics of bistable perception. *J. Vis.* 11:8. doi: 10.1167/11.3.8
- Steenbergen, L., Sellaro, R., Stock, A. K., Verkuil, B., Beste, C., and Colzato, L. S. (2015). Transcutaneous vagus nerve stimulation (tvNS) enhances response selection during action cascading processes. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 25, 773–778. doi: 10.1016/j.euroneuro.2015.03.015
- Sterzer, P., Kleinschmidt, A., and Rees, G. (2009). The neural bases of multistable perception. *Trends Cogn. Sci.* 13, 310–318. doi: 10.1016/j.tics.2009.04.006
- Van Leusden, J. W. R., Sellaro, R., and Colzato, L. S. (2015). Transcutaneous vagal nerve stimulation (tvNS): a new neuromodulation tool in healthy humans? *Front. Psychol.* 6:102. doi: 10.3389/fpsyg.2015.00102
- Van Loon, A. M., Knapen, T., Scholte, H. S., St. John-Saaltink, E., Donner, T. H., and Lamme, V. A. F. (2013). GABA shapes the dynamics of bistable perception. *Curr. Biol.* 23, 823–827. doi: 10.1016/j.cub.2013.03.067
- Ventureyra, E. C. (2000). Transcutaneous vagus nerve stimulation for partial onset seizure therapy. A new concept. *Childs Nerv. Syst.* 16, 101–102. doi: 10.1007/s003810050021
- Vierck, E., Porter, R. J., Luty, S. E., Moor, S., Crowe, M. T., Carter, J. D., et al. (2013). Further evidence for slow binocular rivalry rate as a trait marker for bipolar disorder. *Aust. New Zeal. J. Psychiatry* 47, 371–379. doi: 10.1177/0004867412474105
- Wang, M., Arteaga, D., and He, B. J. (2013). Brain mechanisms for simple perception and bistable perception. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 110, E3350–E3359. doi: 10.1073/pnas.1221945110

**Conflict of Interest Statement:** The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2019 Keute, Boehrer, Ruhnu, Heinze and Zaehle. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.