

Aus dem

Department für Neurochirurgie und Neurotechnologie

Institut für Neuromodulation und Neurotechnologie

**Neurophysiologische Effekte der transkutanen  
aurikulären Vagusnerv-Stimulation**

**Inaugural-Dissertation**

**zur Erlangung des Doktorgrades**

**der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät**

**der Eberhard Karls Universität**

**zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Berelidze, Levan**

**2023**

**Dekan:** Prof. Dr. B. Pichler  
**1. Berichterstatter:** Prof. Dr. A. Gharabaghi  
**2. Berichterstatter:** Prof. Dr. H. Löwenheim  
  
**Tag der Disputation:** 22.06.2023

# 1 Inhaltsverzeichnis

|       |  |    |
|-------|--|----|
| 1     | Inhaltsverzeichnis .....   | 3  |
| 2     | Abkürzungsverzeichnis .....  | 6  |
| 3     | Einleitung .....   | 7  |
| 3.1   | Einführung .....   | 7  |
| 3.2   | Aufbau des Nervensystems .....   | 9  |
| 3.3   | Anatomie des Vagusnervs .....  | 12 |
| 3.4   | Sensible Versorgung der Ohrmuschel .....   | 13 |
| 3.5   | Invasive Vagus Nerv-Stimulation.....   | 15 |
| 3.5.1 | Geschichte .....   | 15 |
| 3.5.2 | Implantation des VN-Stimulators .....  | 16 |
| 3.5.3 | Komplikationen .....   | 17 |
| 3.6   | Transkutane Vagusnerv-Stimulation.....   | 18 |
| 3.6.1 | Geschichte .....   | 18 |
| 3.6.2 | Wirkmechanismus .....  | 20 |
| 3.6.3 | Nebenwirkungen.....  | 21 |
| 3.7   | Fragestellung .....  | 22 |
| 4     | Material und Methoden.....   | 23 |
| 4.1   | Proband:innen und Einschlusskriterien .....  | 23 |
| 4.2   | Studiendesign .....  | 24 |
| 4.2.1 | Überblick über den Studienablauf .....   | 24 |
| 4.2.2 | Elektroenzephalographie .....  | 27 |
| 4.2.3 | Elektrookulographie.....   | 28 |
| 4.2.4 | Elektrokardiographie .....   | 29 |
| 4.3   | Statistische Verfahren .....   | 30 |
| 5     | Ergebnisse .....   | 33 |
| 5.1   | Nebenwirkungen und Komplikationen.....   | 33 |
| 5.2   | Primäranalyse .....  | 33 |
| 5.2.1 | Einfluss der Impulsdauer (Impulsbreite), Impulsintensität und Ladung auf die HRV ..... | 33 |
| 5.2.2 | Einfluss der Stimulationsseite auf die HRV .....                                       | 34 |
| 5.2.3 | Einfluss der Stimulationslokalisation auf die HRV .....                                | 34 |
| 5.3   | Sekundäranalyse .....  | 35 |

|       |  |    |
|-------|--|----|
| 5.3.1 | Korrelation zwischen HRV-Veränderungen und oszillatorischen<br>Veränderungen des EEG ..... | 35 |
| 6     | Diskussion .....   | 43 |
| 6.1   | Einführung .....   | 43 |
| 6.2   | HRV-Veränderungen als Biomarker .....  | 46 |
| 6.3   | EEG-Veränderungen als Biomarker .....  | 48 |
| 7     | Zusammenfassung .....  | 53 |
| 8     | Literaturverzeichnis .....   | 54 |
| 9     | Erklärung zum Eigenanteil .....  | 62 |
| 10    | Veröffentlichungen .....   | 63 |
| 11    | Danksagung .....   | 64 |

## 2 Abbildungsverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| Abbildung 1: Schematische Darstellung der Einteilung des Nervensystems _____  | 10 |
| Abbildung 2: Innervationsgebiete des sympathischen und parasympathischen NS (Elefteriou, 2018) _____  | 11 |
| Abbildung 3: Schematische Darstellung des Vagusnervs (Kawagishi et al., 2008) _____   | 14 |
| Abbildung 4: Schematische Darstellung des implantierten VN-Stimulators (Uthman et al., 1993) _____  | 17 |
| Abbildung 5: Darstellung des Studienablaufs _____   | 24 |
| Abbildung 6: Darstellung der Stimulationssonde _____  | 25 |
| Abbildung 7: Darstellung der Stimulationslokalisierung am Ohr _____   | 25 |
| Abbildung 8: „Bursts“ und einzelne Impulse pro Lokalisation und Kondition _____   | 27 |
| Abbildung 9: Darstellung der Stimulationsreihenfolge _____  | 27 |
| Abbildung 10: Elektrodenplatzierung in der EEG-Kappe _____  | 28 |
| Abbildung 11: Platzierung der Elektroden supra- (Kathode) und infraorbital (Anode) _____  | 29 |
| Abbildung 12: Platzierung der Elektroden auf dem Brustkorb _____  | 30 |
| Abbildung 13: Vergleich von Stimulationslokalisationen und HRV-Parameter _____  | 38 |
| Abbildung 14: Korrelation zwischen Herzratenvariabilität (HRV) und EEG-Aktivität. Die Stimulation wurde durchgeführt mit den folgenden Parametern: Intensität – 2mA, Impulsdauer – 100us. Es wurde folgende Wellen bestimmt: delta (0.5-3.5Hz), theta (4-7Hz), alpha (8-14Hz), beta (15-30Hz), und gamma (31-45Hz), r-Werte sind in blau/gelb dargestellt, p-Werte in schwarz/weiß. _____ | 39 |

### 3 Abkürzungsverzeichnis

|             |                                      |
|-------------|--------------------------------------|
| ABVN.....   | Ramus auricularis nervi vagi         |
| ACh .....   | Acetylcholin                         |
| CGRP .....  | Calatonin Gene-Related Protein       |
| EEG .....   | Elektroenzephalographie              |
| EKG .....   | Elektrokardiographie                 |
| EOG .....   | Elektrookulographie                  |
| HRV .....   | Herzraten-Variabilität               |
| iVNS .....  | invasive Vagusnerv-Stimulation       |
| LC .....    | Locus coeruleus                      |
| MEA .....   | Meatus acusticus externus            |
| NE .....    | Norepinephrine                       |
| NO .....    | Stickstoffmonoxid                    |
| NS .....    | Nervensystem                         |
| NTS .....   | Ncl. Tractus solitarii               |
| PNS .....   | Peripheres Nervensystem              |
| taVNS ..... | transaurikuläre Vagusnervstimulation |
| VIP .....   | vasoaktives intestinales Peptid      |
| VN .....    | Vagusnerv                            |
| VNS .....   | Vagusnerv Stimulation                |
| VSEP .....  | Vagusnerv evozierte Potentiale       |
| ZNS .....   | Zentrales Nervensystem               |

## 4 Einleitung

### 4.1 Einführung

Die Anzahl der neuropsychiatrischen und neurologischen Erkrankungen, wie Epilepsie, Depression, Tinnitus sowie verschiedene neurodegenerative Erkrankungen, ist in den vergangenen Jahren gestiegen (Pfäfflin et al., 2020). Die Mehrheit dieser Erkrankungen kann medikamentös gut eingestellt werden, jedoch sind ca. 35–40 % therapierefraktär, was eine große psychische und physische Belastung für die Patienten darstellt (Uthman et al., 1990). Bei therapierefraktären Epilepsien können in diesen Fällen ggf. intrakranielle, resektive Eingriffe zur Reduzierung der Anfallshäufigkeit eingesetzt werden. Allerdings sind nicht alle Patienten für einen solchen Eingriff geeignet. Zudem sind bei anderen Erkrankungen diese ggf. nicht zugelassen oder nicht sinnvoll. Diese Situation macht die Entwicklung anderer, einfacher Methoden zur Therapie solcher Erkrankungen notwendig.

Die Neuromodulation stellt in diesem Zusammenhang eine Methode zur Therapie von neurologischen und anderen nicht-neurologischen Erkrankungen dar. Direkte oder indirekte elektrische Stimuli werden an einer neuronalen Zielstruktur oder in deren Nähe appliziert, um ihre Funktion zu beeinflussen (Vonck et al., 2007). Die erste Beschreibung über die Wirksamkeit der Neurostimulation in Form einer sog. spinal cord stimulation (SCS) bei therapierefraktären Schmerzen wurde im Jahr 1967 von Shealy et al. veröffentlicht (Shealy et al., 1967). Shealy et al. berichteten über die Kontrolle der Schmerzen durch die elektrische Stimulation des Rückenmarks. Im Weiteren stellten sich verschiedene Formen der Neuromodulation auch als vielversprechende Therapiemethoden bei einem breiten Spektrum weiterer Erkrankungen heraus. Eine dieser Methoden ist die invasive und nicht-invasive (aurikuläre) Vagusnerv-Stimulation. Die erstmalige Implantation eines Vagusnerv-Stimulators erfolgte im Jahr 1988 bei vier Patient:innen mit therapierefraktärer Epilepsie (Penry & Dean, 1990). In dieser Proof-of-concept Studie zeigte sich trotz der geringen Patientenzahl bei 50 % der Patient:innen eine 100 %ige und bei 25 % der Patient:innen eine 40 %ige Reduktion der Anfälle. Bei einem Patienten reduzierte sich die Anfallshäufigkeit nicht, jedoch wurde über eine Verkürzung der Anfälle berichtet. Die Ergebnisse der genannten Studie wurden im Weiteren durch folgende Studien bestätigt (Uthman et al., 1990; Woodbury, 1990), sodass im Jahr 1995 eine Zulassung der invasiven Vagusnerv-Stimulation zur Therapie der therapierefraktären Epilepsie in Europa und im Jahr 1997 in den USA erfolgte. Da die invasive Vagusnerv-

Stimulation jedoch mit hohen Kosten und relevanten operativen Risiken verbunden ist, wurde im Weiteren nach nicht-invasiven Alternativen gesucht.

Die Grundlage der nicht-invasiven Vagusnerv-Stimulation liegt in der traditionellen chinesischen Medizin. Diese berichtete über die positive Wirkung aurikulärer Akupunktur in der sog. Ramsay-Hunt Zone bei u. a. neuropsychiatrischen Erkrankungen, Impotenz und Schmerzsyndromen (He et al., 2012; Oleson, 2002). Zusammen mit den positiven Studienergebnissen der invasiven Vagusnerv-Stimulation (VNS) wurde die Hypothese aufgestellt, dass die transkutane (transaurikuläre) Stimulation des Vagusnervs (taVNS) zur Reduktion von Krampfanfällen bei therapieresistenter Epilepsie verwendet werden kann (Ventureyra, 2000). Als pathophysiologischer Mechanismus wurde angenommen, dass eine leichte elektrische Stimulation der Ramsey-Hunt Zone zu einer Aktivierung des Vagusnervs (VN) führt und somit eine antiepileptische Wirkung ausübt. Die Ramsay-Hunt Zone stellt dabei einen Hautbereich dar, welcher sensorisch durch den N. intermedius innerviert ist und sich im äußeren Gehörgang befindet. Außer dem N. intermedius ist an dieser Stelle auch ein Ast des VN – der sog. Auricular branch of Vagus Nerve „ABVN“ – lokalisiert. Bis heute ist jedoch unklar, welche Stimulationsparameter für einen möglichst guten Therapieeffekt verschiedener Krankheiten zu wählen sind bzw. anhand welcher Kriterien die Therapie gesteuert werden kann. Aufgrund seiner vegetativen Versorgung vieler Körperorgane kommen in diesem Zusammenhang zahlreiche Biomarker in Frage:

Das EKG ist eine Untersuchungsmethode, bei der die elektrische Aktivität des Herzens graphisch abgebildet ist. Durch diese Ableitung ist es möglich, seine Funktion zu beurteilen. Außerdem ermöglicht diese, die Herzfrequenzvariabilität (eng. Heart Rate Variability – HRV) zu messen. HRV stellt die Fähigkeit des Organismus dar, entsprechend der körperlichen oder mentalen Belastung, die Herzfrequenz zu ändern. Weil der Vagusnerv eine wichtige Rolle bei der Regulation der Herzfunktion übernimmt, ist es möglich, durch die HRV-Veränderungen die Aktivität des Vagusnervs zu bewerten. Ausgehend davon, stellt das EKG einen Biomarker der VN-Aktivität dar, denn bei erhöhter VN-Aktivität steigt auch die HRV.

Das EEG stellt ein diagnostisches Verfahren dar, durch welches die elektrische Aktivität des Gehirns aufgezeichnet und auch grafisch dargestellt werden kann. Das EEG-Muster besteht aus verschiedenen Wellen, so genannten EEG-Bändern, welche verschiedene Frequenzen repräsentieren: Delta, Theta, Alpha, Beta und Gamma.



Delta-Wellen stellen Niedrigfrequenzwellen dar (0.1–4 Hz) und sind für die Tiefschlafphase typisch. Auch Theta-Wellen tauchen bei Müdigkeit und Schläfrigkeit auf. Diese sind auch bei pathologischen Prozessen (z. B. Hirninfarkt, Raumforderung, Einblutung) zu beobachten. Alpha-Wellen (8–13 Hz) sind bei geschlossenen Augen und leichter Entspannung zu beobachten. Bei der Augenöffnung werden diese durch Beta-Wellen (13–30 Hz) ersetzt. Die Beta-Wellen sind bei leichten Konzentrationsspannung zu detektieren. Gamma-Wellen (>30Hz) stellen einen Hochkonzentrationszustand dar.

In einer klinischen Studie, in welcher das EEG während der VN-Stimulation analysiert wurde, wurde entdeckt, dass spezifische Veränderungen hervorgerufen werden könnten. Diese wurden als Vagusnerv evozierte Potentiale – VSEP (eng.: Vagus somatosensory evoked potentials) bezeichnet.

Nach der klinischen Studie von Fallgatter et al. sind bis dato mehrere klinisch-experimentelle Studien durchgeführt worden, welche sehr heterogene Ergebnisse zeigten (Fallgatter et al., 2003). In den Studien wurden verschiedene Stellen am Ohr und verschiedene Stimulationsparameter verwendet.

Das Nervensystem kontrolliert und koordiniert die Funktionalität des Organismus, wobei der Vagusnerv eine sehr wichtige Rolle übernimmt zur Aufrechterhaltung der lebenswichtigen Funktionen der inneren Organe. Ausgehend davon ist es sehr wichtig, vor jeglichen Manipulationen an dem VN, seine genauen Funktionen zu kennen.

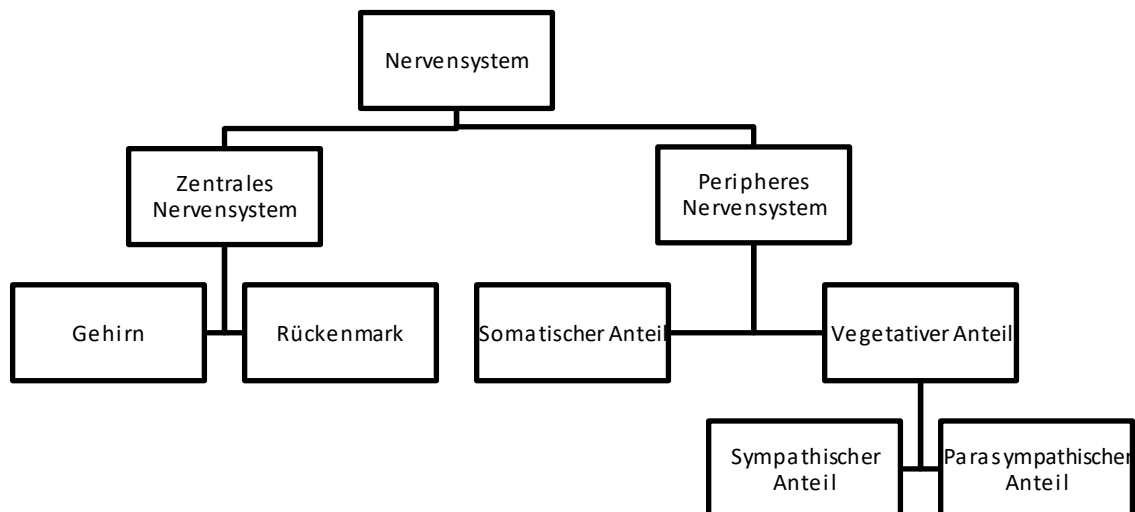
## **4.2 Aufbau des Nervensystems**

Das Nervensystem (NS) ist für die Regulation lebensnotwendiger Systeme des menschlichen Organismus inklusive u. a. Körperhaltung und -bewegung, kognitive Fähigkeiten (z. B. Sprache, Denken, Gedächtnis, Lernen) und die sensible Wahrnehmung zuständig. Hierbei kann es in verschiedene Teilbereiche eingeteilt werden (Abbildung 1). Neben dem zentralen Nervensystem (ZNS), welches aus Gehirn und Rückenmark besteht, gewährleistet das periphere Nervensystem (PNS) über zahlreiche Nerven die sensible und motorische Versorgung des gesamten Körpers.

Das PNS teilt sich in ein somatisches und vegetatives Nervensystem auf. Das somatische Nervensystem ist für die willkürliche und motorische Ansteuerung der Skelettmuskeln und

bewusst-sensible Wahrnehmungen zuständig. Das vegetative Nervensystem, auch viszerales oder autonomes Nervensystem genannt, dient der unbewussten und unwillkürlichen Bewegung der glatten Muskulatur und somit der Kontrolle und Modulation von Funktionen der inneren Organe. Es teilt sich in sympathische und parasympathische Anteile auf, welche wiederum eingeteilt werden in afferente Fasern, die die Information zum Gehirn hin vermitteln und efferente Fasern, die die Information vom Gehirn in die Peripherie übermitteln.

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Einteilung des Nervensystems



Der sympathische Teil ist für die sog. „fight-or-flight“-Funktion des Körpers zuständig, welche über Neuroepinephrine (NE) vermittelt wird. Anatomisch nimmt er seinen Ursprung im Seitenhorn des Rückenmarks (Cornu laterale medullae spinalis) auf der Höhe von HWK 8 – LWK 1–3 (Abbildung 2; Eleferiou, 2018)). Nach dem Austritt aus dem Spinalkanal ziehen diese Fasern zu den entsprechenden Grenzstrangganglien und bilden den Grenzstrang (Truncus sympathikus). Der Truncus sympathikus zieht von der Schädelbasis (Basis craniü) bis zum Kreuzbein (Os sacrum).

Der Parasympathikus stellt den Gegenspieler des Sympathikus dar und vermittelt seine „rest and digest“-Funktion über Acetylcholin (ACh) (Tabelle 1). Seine Fasern gehen vom

Hirnstamm (Truncus cerebri) und dem Lumbalmark (Pars lumbalis) aus. Die Fasern aus dem Hirnstamm laufen mit N. oculomotorius (III), N. abduzens (VI), N. glossopharyngeus (IX) und N. vagus (X). Der aus dem Lumbalmark ausgehende Hauptnerv des Parasympathikus ist der Nervi splanchnici pelvici.

Die schematisch dargestellte eindeutige Einteilung in parasympathisches und sympathisches System ist in der Realität komplexer. So bilden beide Systeme im gesamten Körper sog. Nervengeflechte: Plexus cardiacus und Plexus pulmonalis im Thoraxbereich zur Kontrolle der Herz- und Lungenfunktion, Plexus solaris zur Versorgung der inneren Organe des Bauchraums sowie Plexus uterovaginalis (bei Frauen) / Plexus prostaticus (bei Männern) zur Steuerung der Organe des kleinen Beckens (Abbildung 2; (Elefteriou, 2018)). Innerhalb dieser Nervengeflechte sind die sympathischen und parasympathischen Funktionen eng miteinander verknüpft. Eine immunhistochemische Studie beispielsweise konnte im Vagusnerv – einem klassischen parasympathischen Nerv - auch sympathische Nervenfasern nachweisen (Kawagishi et al., 2008), auch die Verteilung ist individuell (Seki et al., 2014).

Abbildung 2: Innervationsgebiete des sympathischen und parasympathischen NS (Elefteriou, 2018)

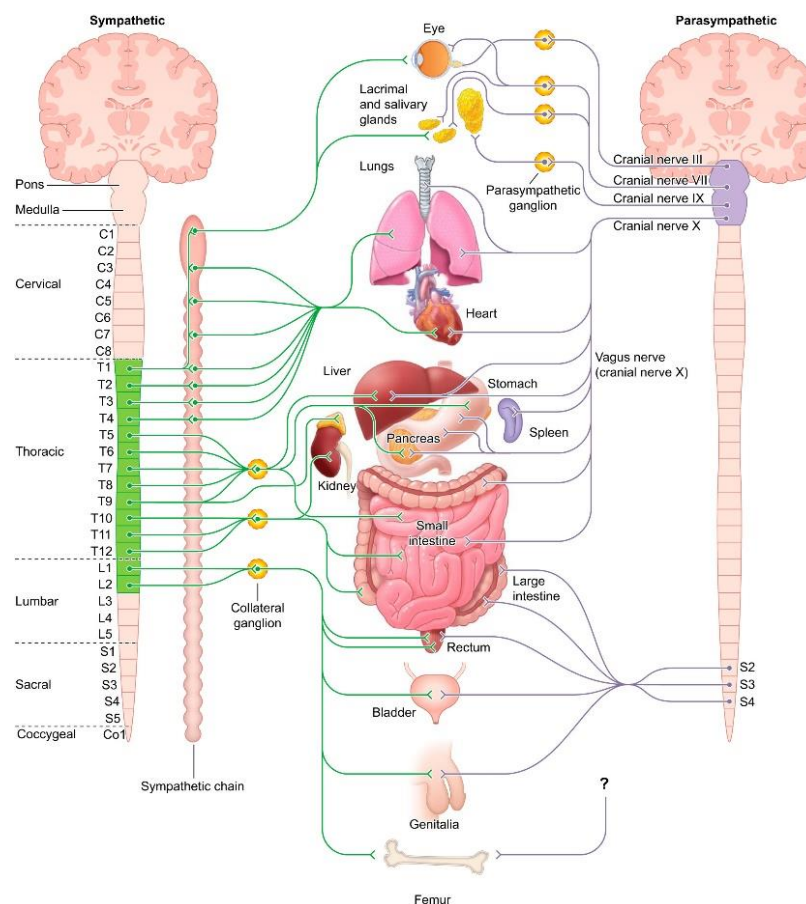


Tabelle 1: Einige Eigenschaften der sympathischen und parasympathischen Anteile des autonomen Nervensystems

| Zielstruktur                 | Sympathikus            | Parasympathikus           |
|------------------------------|------------------------|---------------------------|
| <b>Pupillen</b>              | Erweiterung            | Verengung                 |
| <b>Blutdruck</b>             | Erhöhung               | Senkung                   |
| <b>Hautgefäße</b>            | Verengung              | Erweiterung               |
| <b>Gefäße der Muskulatur</b> | Erweiterung            | Verengung                 |
| <b>Gehirn</b>                | Konzentrationserhöhung | Verminderte Konzentration |
| <b>Genitalien</b>            | Ejakulation            | Erektion                  |
| <b>Harnblase</b>             | Hemmung                | Aktivierung               |
| <b>Herzrate</b>              | Erhöhung               | Verlangsamung             |
| <b>Bronchien</b>             | Erweiterung            | Verengung                 |
| <b>GI-Trakt</b>              | Hemmung der Verdauung  | Aktivierung der Verdauung |

### 4.3 Anatomie des Vagusnervs

Die vielfältigen parasympathischen Funktionen des VN werden bereits durch seinen Namen „der Umherschweifende“ deutlich, wobei 80 % seiner Fasern afferent und nur 20 % efferent sind. Der VN hat seinen Ursprung hierbei in vier Hirnnervenkernen in der Medulla oblongata: Ncl. dorsalis nervi vagi, Ncl. ambiguus, Ncl. spinalis nervi trigemini und Ncl. tractus solitarii (NTS).

Der Ncl. Spinalis nervi trigemini ist ein allgemein somatoafferenter (somatosensibler) Kern. Dieser Kern teilt sich in drei Teile: Pars caudalis, Pars interpolaris und Subnucleus oralis. Aus Pars caudalis entstehen afferente Fasern für N. vagus, N. trigeminus, N. facialis und N. glossopharyngeus. Das Gesicht, die Zähne, die Mundhöhle und teilweise die Meningien werden durch diese Fasern sensorisch versorgt.

Der Ncl. dorsalis nervi vagi stellt einen allgemeinen viszeroeffferenten (viszeromotorischen) Kern dar. Von diesem Kern ausgehende Fasern versorgen den Körper parasympathisch bis zum Cannon-Böhm'schen Punkt (befindet sich im linken Drittel des Colon transversum).

Der Ncl. ambiguus stellt, so wie der Ncl. dorsalis nervi vagi, einen viszeroeffferenten Kern dar. Aus diesem Kern entspringende Fasern sind Teil sowohl des VN als auch des N.

glossopharyngeus (IX) und N. accessorius (XI) und sind zuständig für die motorische Regulation des Rachens (Pharynx), des Kehlkopfes (Larynx), der Speiseröhre (Ösophagus) sowie teilweise auch für die Regulation der Herzaktivität.

Der Ncl. tractus solitarius (NTS), welcher sowohl von allgemein viszeroafferenter (viszerosensibler) als auch speziell viszeroafferenter Art ist, zählt als Hauptempfänger von sensiblen Fasern des VNs aus u. a. Schleimhäuten, Geschmacksorganen als auch Herz und Gefäßen. Der NTS besitzt zahlreiche Verbindungen zu verschiedenen Gehirnarealen, sowohl direkt als auch indirekt: mit dem Hirnstamm (Locus coeruleus (LC), Ncl. Raphe dorsalis, Ncl. Paraventricularis), dem Hypothalamus (Ncl. Paraventricularis), dem Thalamus und der Amygdala sowie mit dem Kortex.

Nach der Bildung des Vagusnervs aus den Fasern der o.g. Kerne zieht er mit dem N. glossopharyngeus und N. accessorius durch das Drosselloch (Foramen jugulare) durch die Schädelbasis. Im Foramen jugulare bildet der VN zusammen mit N. glossopharyngeus das Ganglion superius (jugulare). Im Halsbereich läuft er schließlich zwischen Arteria carotis communis und Vena jugularis interna und versorgt dabei viele Halsstrukturen sowie das Herz. Sein Innervationsgebiet verbreitet sich bis zum Cannon-Böhm'schen Punkt. Ab diesem Punkt wird die parasymphatische Versorgung vom N. splenici pelvici übernommen.

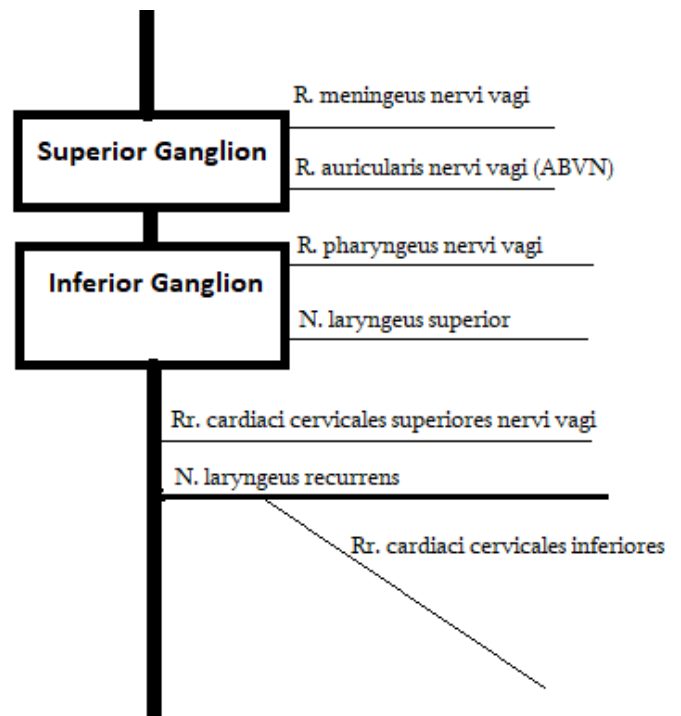
Die VN-assoziierte Innervation des Herzens muss hierbei besonders betrachtet werden. Der Automatismus des Herzens ist durch die Fasern von Ncl. Ambiguus und Ncl. Dorsalis nervi vagi reguliert. Diese Kerne bekommen wiederum Signale von verschiedenen Strukturen wie dem NTS, und verändern abhängig von den eingehenden Informationen ihre Wirkung auf die Herzaktivität (Cheng & Powley, 2000; Jones et al., 1995). Der rechte VN versorgt in diesem Zusammenhang den Sinusknoten (Nodus sinuatrialis), während der linke VN den Atrioventrikularknoten (Nodus atrioventrikularis) innerviert.

#### **4.4 Sensible Versorgung der Ohrmuschel**

Trotz der weitreichenden Innervation innerer Organe gibt es lediglich einen sensiblen afferenten Nervenast des VN an der Oberfläche der Haut, den sog. R. auricularis nervus vagi (ABVN). Während er seinen Ursprung vom Ganglion superius nimmt (Abbildung 3; (Kawagishi et al., 2008)), ist sein genauer Verlauf nicht vollständig bekannt. In einer Kadaverstudie war es aufgrund seiner Feinheit unmöglich, ihn bis zu der Innervationsstelle zu verfolgen (Tekdemir et al., 1998). Eine andere anatomische Studie an Kadavern untersuchte die

Verteilung der Innervationsgebiete des ABVN an der Ohrmuschel. Hierbei wurde gezeigt, dass die Ohrmuschel nicht nur vom ABVN versorgt wird, sondern auch vom N. auricularis magnus, N. auriculotemporalis und N. occipitalis minor (Peuker & Filler, 2002). Zusammenfassend wurden 100 % der Cymba conchae durch den ABVN versorgt, wobei hingegen Antihelix mit 73 %, Cavum conchae und Tragus mit 45 %, Crus helicis mit 20 % und Crura nur zu 9 % durch den ABVN versorgt sind. In diesem Zusammenhang herrschen allerdings eine Diskrepanz und Unklarheiten zwischen unterschiedlichen Studien, welche die Interpretation der Ergebnisse einschränken (Burger & Verkuil, 2018). In der Studie von Peuker und Filler wurde berichtet, dass 45 % des Tragus durch den ABVN versorgt sind, jedoch wurde in der dazugehörigen Tabelle die Innervation dieser Stelle durch Nervus auricularis magnus oder durch den Nervus auriculotemporalis oder durch beide beschrieben. Der ABVN besteht aus zwei Typen von A-Fasern: Typ A $\beta$  und Typ A $\delta$  – 50 % der myelinisierten Fasern (Safi et al., 2016). Im Vergleich zu dem zervikalen VN bestehen in dem ABVN 5–6-mal weniger myelinisierte A $\beta$  Fasern. Einige Studien berichten, dass eine antiepileptische Wirkung der VNS durch diese Fasern vermittelt wird (Krahl et al., 2001).

Abbildung 3: Schematische Darstellung des Vagusnervs (Kawagishi et al., 2008)



## 4.5 Invasive Vagus Nerv-Stimulation

### 4.5.1 Geschichte

Die Entwicklung der VNS als alternativ-adjuvante Therapiemethode bei bestimmten therapierefraktären Erkrankungen ist mit der Behandlung der Epilepsie eng verknüpft.

Erwartungsgemäß haben die pathogenetischen Erkenntnisse über Epilepsien im Laufe der Zeit zugenommen. Initial wurde davon ausgegangen, dass epileptische Anfälle durch einen erhöhten Blutfluss zum Gehirn hervorgerufen werden (Lanska, 2002), weil bei Epilepsie-Patient:innen sehr oft Rötungen des Gesichtes beobachtet wurden. Ausgehend davon war das Ziel der Therapie, den Blutfluss zum Gehirn zu reduzieren, z. B. durch digitale Kompression der beiden A. carotis interna, durch Wärmebäder für die Beine oder Platzierung der Patient:innen mit dem Unterkörper in einem Vakuumgerät. Da die Gefäßkompression während epileptischer Anfälle durch die Muskelverspannung im Nackenbereich erschwert ist, entwickelte der Neurologe J.L. Corning sogar eine sog. „carotid fork“, um eine bessere Kompression der beiden A. carotis interna zu ermöglichen. Bereits zu diesem frühen Zeitpunkt wurde zudem eine elektrische Stimulation des Sympathikus und Parasympathikus durchgeführt (Corning, 1884). Die genaue Intensität der verwendeten Stimulation wurde nicht beschrieben, erwähnt wurde aber, dass es sich um Gleichstrom handelte. Die Kompression des Halses erfolgte über die beiden Karotiden, von vorne in Richtung die Wirbelsäule. Das Ziel der Aktivierung des Sympathikus war es, eine erhöhte Muskelspannung im Nackenbereich zu erreichen und dadurch einen verminderten Blutfluss zum Gehirn. Durch diese therapeutischen Maßnahmen waren die Frequenzen der Anfälle zwar reduziert, aber die erwünschte Anfallsfreiheit wurde nicht erreicht, sodass diese Methode keinen festen Platz in der Therapie der Epilepsie gefunden hat.

Im Jahr 1985 berichtete Zabara anhand von Tierversuchen über antikonvulsive Effekte einer repetitiven elektrischen Stimulation bei künstlich ausgelösten Krampfanfällen (Zabara, 1985). Die Ergebnisse lösten die zweite Welle der VNS-Forschung als alternative antiepileptische Therapie aus. So erfolgten zwischen 1988 und 1989 die ersten Implantationen eines Vagusnerv-Stimulators (Penry & Dean, 1990) im Halsbereich. Initial wurde die Operation bei 11 Patient:innen durchgeführt, 4 davon waren in eine Folgestudie involviert. Es zeigte sich eine komplette Rückbildung der Anfälle bei einem Patienten, zwei Patient:innen haben eine deutliche Reduzierung der Anfallsfrequenz angegeben, ein Patient hat keine Verbesserung erreicht. Weitere Studien, die die invasive Vagusnerv-Stimulation (iVNS) untersuchten,

berichteten über die Minderung von Frequenz, Dauer und Schwere der epileptischen Anfälle (Takaya et al., 1996; Uthman et al., 1990; Woodbury, 1990; J Zabara et al., 1992).

Im weiteren Verlauf nahm das Interesse an der VNS zu. Ab 1985 wurden immer mehr Studien durchgeführt, um mehr Informationen über Effekte, Nebenwirkungen, Wirkmechanismus und ausgehend davon auch potentielle Einsatzbereiche zu bekommen. Die Ergebnisse waren vielversprechend. Weitere Studien berichteten über die deutliche Verbesserung bezüglich der Krampfanfälle, wobei das Nebenwirkungsprofil sehr gering war (Uthman et al., 1993; Wilder et al., 1991), sodass die Zulassung als adjuvante Therapiemethode bei therapierefraktärer Epilepsie in Europa im Jahr 1995 und in den USA im Jahr 1997 erfolgte.

Im weiteren Verlauf haben einige Studien sich damit beschäftigt, die Langzeitwirkung von iVNS zu untersuchen. So konnte 12 Wochen nach der Implantation bei ca. 28–31 % der Patient:innen unter einer Stimulation mit einer therapeutischen Intensität die Abnahme der Anfallsfrequenz auf 50 % nachgewiesen werden, wobei bei der Stimulation mit subtherapeutischer Intensität nur 6–15 % der Patient:innen profitierten (DeGiorgio et al., 2000; Handforth et al., 1998). Weitere Studien zeigten, dass je länger der VN-Stimulator implantiert war, umso mehr Patient:innen profitieren: 2 Jahre nach der Implantation berichteten 43,2 % der Patient:innen über eine Verbesserung (Morris & Mueller, 1999) und innerhalb von 10 Jahren haben sogar 76,3 % (Elliott et al., 2011) eine Besserung erfahren.

#### **4.5.2 Implantation des VN-Stimulators**

Die Implantation eines Vagusnerv-Stimulators erfolgt durch einen kleinen chirurgischen Eingriff. Das chirurgische Prozedere wurde im Jahr 1990 von Reid detailliert beschrieben und gilt bis dato als Standard (Reid, 1990). Aufgrund der anatomischen Eigenschaften (s.o.) wird zur Therapie der neurologischen und neuropsychiatrischen Erkrankungen üblicherweise der linke VN stimuliert, um kardiale Ereignisse zu vermeiden.

Die Implantation wird meistens unter Vollnarkose durchgeführt. Die Patient:innen liegen auf dem Rücken mit leicht nach rechts gedrehtem Kopf. Als Erstes werden zwei Hautschnitte gemacht: der erste an dem linken unteren Bereich des Halses und der zweite an der linken anterioren axillären Linie (Abbildung 4; (Uthman et al., 1993)). Die Elektrode zur Stimulation des VNs wird im Bereich des *Vagina carotica fasciae cervicalis* an den linken Vagus



angebracht. Zu beachten ist, dass die Elektrode unterhalb des Abgangs von den „Herzfasern“ platziert werden sollte, damit kardiale Nebenwirkungen möglichst vermieden werden können (Baltuch & Villemure, 2009).

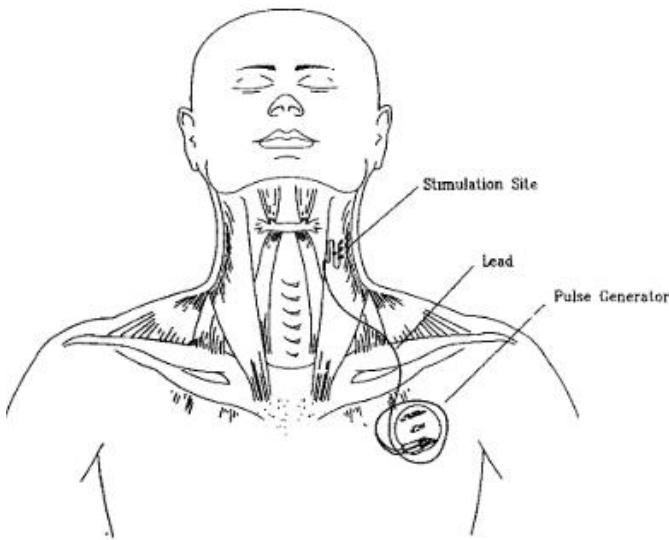


Abbildung 4: Schematische Darstellung des implantierten VN-Stimulators (Uthman et al., 1993)

Es ist empfohlen, mit niedrigen Stimulationsparametern anzufangen und im Verlauf diese schrittweise zu erhöhen (z. B. Erhöhung mit ca. 0,1 mA pro Woche). Empfohlene Stimulationsparameter bei Epilepsie sind: Impulsbreite: 500  $\mu$ s, Frequenz: 20–30 Hz, OnTime: 30 s, OffTime: 3–5 Min. Letztlich muss die Anpassung der Parameter jedoch individuell erfolgen, sodass die Stimulation nicht schmerzhaft ist (Butt et al., 2020).

### 4.5.3 Komplikationen

Wie andere chirurgische Eingriffe beinhaltet die Implantation eines Vagusnerv-Stimulators spezifische und unspezifische operative Risiken. Zu den allgemeinen Komplikationen gehören Infektionen, Blutungen, allergische Reaktionen usw. Die Eingriffsspezifischen Komplikationen teilen sich in frühe (Operations-assoziierte) und späte (Stimulator- oder Stimulations-assoziierte) Komplikationen auf.

Frühe Operations-assoziierte Komplikationen sind selten (ca. 0.1 %). Dazu zählen kardiologische Probleme wie Arrhythmie, Bradykardie oder sogar Asystolie (Tatum et al., 1999). Sie tauchen ggf. bei der Kontrollstimulation während der Operation auf oder sind durch technische Fehler bedingt (Asconape et al., 1999). In schweren Fällen ist hier eine Reanimation des Patienten notwendig. Die intraoperative Schädigung des VNs kann zu Dyspnoe, zu Heiserkeit und zu Stimmveränderungen führen (Fahy, 2010; Handforth et al., 1998). Einige Studien berichten über frequenzabhängige Stellungsveränderungen der Stimmbänder (Moore & Berke, 1988; Zumsteg et al., 2000). Durch die Schädigung der benachbarten Strukturen ist es möglich, dass es zur Schwellung des operativen Gebietes und zu Schluckbeschwerden kommt.

In einer Studie wurde eine Zusammenfassung der innerhalb von 16 Jahren aufgetauchten Komplikationen erstellt (Kahlow & Olivecrona, 2013). Die Komplikationen (sowohl chirurgische als auch technische), die zur erneuten operativen Intervention geführt haben, waren mit insgesamt 17.5 % angegeben. Die häufigste Komplikation stellt dabei die Operations-assoziierte Infektion dar, die in 3,5 % der Fälle zur Explantation des Stimulators führte. Die häufigste technische Komplikation war der Elektrodenbruch und tauchte in 11.9 % der Fälle auf.

Außer den o.g. Nebenwirkungen und Komplikationen wurde auch von Sensibilitätsstörungen, Husten und Kopfschmerzen berichtet (Morris & Mueller, 1999; Tarver et al., 1992). Im weiteren Verlauf nahm die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen kontinuierlich ab. Obwohl die Funktionalität des Stimulators und der Elektroden intraoperativ kontrolliert wird, berichteten wenige klinische Fälle von Stimulations-assoziierten Bradyarrhythmien, Asystolien oder Synkopen (Constantinescu et al., 2019; Iriarte et al., 2009).

## **4.6 Transkutane Vagusnerv-Stimulation**

### **4.6.1 Geschichte**

Da die Implantation eines Vagusnerv-Stimulators mit teilweise gravierenden Komplikationen verbunden ist und eine große psychische und körperliche Belastung für die Betroffenen darstellt, wurde zunehmend nach einer nicht-invasiven Alternative gesucht. So wurde zunächst – entsprechend der invasiven Methode – eine nicht-invasive Stimulation im Halsbereich angewendet. Die Einsatzbereiche der transkutanen VNS im zervikalen Bereich sind

hierbei jedoch breiter als bei der invasiven Methode und ermöglichen potentielle Therapien von verschiedenen neuropsychiatrischen und nicht neuropsychiatrischen Erkrankungen. Studien berichteten in diesem Zusammenhang über eine verminderte Aktivierung des Sympathikus sowie eine erhöhte vagale Aktivität im Vergleich zur Sham-Stimulation bei einer VN-Stimulation am Hals (Brock et al., 2017). Bisherige Ergebnisse sind jedoch nicht einheitlich, z. B. in der Studie von Oshinsky et al. wurde zwar keine Veränderungen der Herzrate, aber ein positiver Effekt auf die Allodynie beobachtet (Oshinsky et al., 2014). Eine andere Studie hat gezeigt, dass durch die tVNS sowohl die Linderung als auch die erhöhte Wahrnehmung der Schmerzen erreicht werden kann (Laqua et al., 2014). In dieser Studie wurden auch keine Veränderungen im Herzrhythmus festgestellt. Außerdem wurden noch weitere positive Ergebnisse bezüglich der Therapie der unterschiedlichen Schmerzen, neuropsychiatrischer Erkrankungen und neurologischer Erkrankungen berichtet (Barbanti et al., 2015; Fang et al., 2017; Hyvärinen et al., 2015; Kinfé et al., 2015). Aufgrund der bereits geschilderten anatomischen Verhältnisse des VN wurde im Weiteren die Hypothese aufgestellt, dass es durch eine elektrische Stimulation des ABVN-Innervationsgebietes zu ähnlichen Effekten wie bei der iVNS kommen kann (Ventureyra, 2000).

Die Hypothese wurde von Fallgatter et al. überprüft (Fallgatter et al., 2003), welcher das Ohr am Tragus internus stimulierte und dabei die EEG-Aktivität untersuchte. Die gemessenen Signale wiesen eine Ähnlichkeit (Latenzen, Amplitude) mit den sog. akustisch-evozierten Potentialen auf. Da der N. vestibulocochlearis und der ABVN eine ähnliche Länge von der Innervationsstelle bis zum Kortex haben, wurden die beobachteten Signale als Vagusnerv-evozierte Potentiale (VSEP) bezeichnet (Fallgatter et al., 2005). Die Ergebnisse bildeten die Basis für eine inzwischen Vielzahl von Studien und Einsatzgebieten der nicht-invasiven Vagusnerv-Stimulation (Yap et al., 2020).

Im Unterschied zu der invasiven Therapie, bei welcher man zunächst mit möglichst niedrigen Stimulationsparametern anfängt und diese schrittweise in gewissen, zeitlichen Abständen erhöht, gibt es bei der taVNS bis dato keine festgelegten Stimulationsparameter. Auch ist die Frage nach der geeigneten Stimulationslokalisation am Ohr sowie der Stimulationsseite bisher nicht geklärt (Yap et al., 2020).

#### 4.6.2 Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus der taVNS ist weiterhin nicht vollständig geklärt. Wie andere Nerven besteht der Vagusnerv aus stark myelinisierten A-Fasern (6–20µm), mild myelinisierten B-Fasern (1–5 µm) und sehr wenig oder nicht myelinisierten C-Fasern (0.2–1µm) (Dubois & Foley, 1937). Lange Zeit wurde angenommen, dass die Effekte der taVNS durch die Erregung von C-Fasern des ABVN bedingt sind (Woodbury, 1990). Eine andere Studie, bei welcher in Tierversuchen die C-Fasern absichtlich beschädigt wurden, konnte jedoch eine uneingeschränkte antiepileptische Wirkung der taVNS nachweisen (Krahl et al., 2001). Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass die C-Fasern bei taVNS nicht den wesentlichen Wirkmechanismus vermitteln.

Eine weitere Studie zeigte, dass abhängig davon mit welchen Parametern die Stimulation durchgeführt wird, entweder Synchronisation oder Desynchronisation im EEG nachweisbar war (Chase et al., 1966). Die Stimulation mit höheren Frequenzen und niedrigen Spannungen führte eher zu der EEG-Desynchronisation und die Stimulation mit allen anderen Parametern zur EEG-Synchronisation. Hierbei ist bekannt, dass eine Hyperaktivität des limbischen Systems mit einer erhöhten epileptischen Aktivität korreliert ist und eine durch taVNS verursachte Desynchronisation in diesem Gebiet zum antikonvulsiven Effekt beitragen kann (Beekwilder & Beems, 2010). Die Studienergebnisse sind jedoch nicht einheitlich. So zeigte sich in einer anderen Studie, in welcher niedrige Frequenzen zur Stimulation (1 Hz) und mehrere verschiedene Impulsbreiten (0.05 mS, 0.1 mS, 0.5 mS, 1.0 mS) verwendet wurden, dass durch diese Parameter sowohl Synchronisation (27 %) als auch Desynchronisation (49 %) erreicht werden konnten. Die Stimulation zeigte keinen Effekt in 29 % der Fälle (Schindler et al., 2007). Zusammenfassend kann zwar festgestellt werden, dass durch die Stimulation mit verschiedenen Parametern unterschiedliche Fasern aktiviert werden können und hierdurch eine unterschiedliche Wirkung im ZNS vermittelt wird (Schachter, 2002), die genauen Mechanismen und Parameter bleiben jedoch unklar.

Der Vagusnerv hat multiple Projektionsstellen sowohl zum Hirnstamm als auch zu Zwischenhirn, Endhirn, Hypothalamus, limbischen Strukturen u.s.w. Eine der wichtigsten Projektionsstellen, welche den therapeutischen Effekt der taVNS vermittelt, ist der Locus Coeruleus (LC). Der LC ist der Haupthersteller von Norepinephrin (NE) im ZNS. Eine Studie aus dem Jahr 1977 zeigte, dass durch VNS eine Erhöhung der Funktion des LC um 24 % erreicht werden kann (Takigawa & Mogenson, 1977). In einer Studie, in welcher bei Tieren der

LC beschädigt wurde, zeigte die VNS deutlich geringere antikonvulsive Effekte im Vergleich zur Kontrollgruppe (LC intakt) (Krahl et al., 1998). Ein weiterer indirekter Hinweis dafür, dass der LC eine sehr große Rolle des antikonvulsiven Effekts spielt, liefert die Tatsache, dass bestimmte antiepileptische Medikamente zur gezielten Erhöhung von NE im ZNS führen (Krahl & Clark, 2012).

Zudem konnten – neben dem Norepinephrin - auch durch taVNS verursachte Spiegeländerungen anderer Neurotransmitter nachgewiesen werden. Eine Studie aus dem Jahr 1994 zeigte die Erhöhung von Asparagine, Phenylamine, Phosphoethanolamine (PEA), Alanine, Tryptophan, und freiem GABA. Außerdem wurde über die Erhöhung von 5-HIAA – einem Serotonin-Metabolit – berichtet (Ben-Menachem et al., 1995). Dies ist ein Hinweis darauf, dass durch VNS auch der dorsale Raphekern (Nucleus raphes dorsalis) aktiviert wird. Jedoch sind die Veränderungsmuster von Neurotransmittern von den Stimulationsparametern abhängig (Manta et al., 2009). Über den Einfluss von VNS auf die Erhöhung-/Senkung der Neurotransmitterproduktion spricht der veränderte Spiegel von cfos, welcher einen Marker für metabolische Aktivität darstellt (Gil et al., 2011).

### **4.6.3 Nebenwirkungen**

Allgemein betrachtet ist die taVNS gut zu tolerieren, jedoch sind sowohl leichte Schmerzen, Rötungen und Juckreiz an der Stimulationslokalisierung (Schulz-Stübner & Kehl, 2011; Stefan et al., 2012) als auch Übelkeit, Bradykardie, Kopfschmerzen und Obstipation möglich. Eine Analyse von 1322 Patient:innen zeigte, dass die häufigste Komplikation bei taVNS eine Hautreizung der Stimulationsstelle war. Diese tauchte in 18.2 % der Fälle auf, gefolgt von Kopfschmerzen mit 3.6 % und Nasopharyngitis mit 1.7 % (Redgrave et al., 2018). Die o.g. Nebenwirkungen waren meistens mit höheren Intensitäten und Impulsbreiten verknüpft.

## 4.7 Fragestellung

Obwohl die VNS ein großes Potential in der Therapie von neuropsychiatrischen und neurologischen Erkrankungen aufweist, sind die Einsatzbereiche aufgrund der Invasivität eingeschränkt. Da die Inzidenz von neurologischen und neurodegenerativen Erkrankungen stetig steigt, gewinnt eine physiologisch informierte (Keute et al., 2021), nicht-invasive Alternative zunehmend an Bedeutung, z. B. für eine Förderung neuroplastischer Hirnveränderungen (Keute & Gharabaghi, 2021). Die nicht-invasive transkutane, aurikuläre Vagusnerv-Stimulation zeigt in diesem Zusammenhang vielversprechende Ergebnisse. Allerdings herrscht weiterhin Unklarheit bzgl. des genauen Stimulationsorts sowie der Stimulationsparameter. Daher sollten in dieser Studie folgende Fragestellungen geklärt werden:

1. Hängen die taVNS Effekte auf die HRV von der Stimulationsseite (rechte vs. linke Ohrmuschel) und dem Stimulationsort an der Ohrmuschel ab?
2. Welche Einflüsse haben die Stimulationsintensität und Pulsbreite der taVNS auf die HRV?
3. Hängen die taVNS Effekte auf die HRV mit neuronalen Effekten im EEG zusammen?

## 5 Material und Methoden

### 5.1 Proband:innen und Einschlusskriterien

Die Studie wurde von der Ethik-Kommission der medizinischen Fakultät und Universitätsklinikum Tübingen unter der Antragsnummer 492/2016B01 genehmigt.

Alle Proband:innen waren 18-80 Jahre alt. Sie wurden gebeten, vor der Messung keine Substanzen zu konsumieren, die in der Lage sind, die Hirnaktivität zu verändern (z. B. Kaffee, Alkohol). Zudem wurde von jedem Probanden ein kurzer Anamnesebogen (Anhang 1) und der „Edinburgh Handedness Inventory“-Fragebogen (Anhang 2) ausgefüllt. Durch letzteren kann ermittelt werden, welches die dominante Hand bei alltäglichen Aktivitäten ist. Es wurden lediglich Proband:innen in die Studie eingeschlossen, welche im Edinburgh Handedness Inventory einen Wert  $\geq 75$  % erzielten, wobei Ergebnisse  $> 40$  % als „Rechtshändigkeit“ eingestuft werden. Dies bedeutet, dass alle Proband:innen Rechtshänder:in waren. Mittels des Anamnesebogens wurden die weiteren Ein- bzw. Ausschlusskriterien überprüft:

Voraussetzungen für die Teilnahme in der Studie waren:

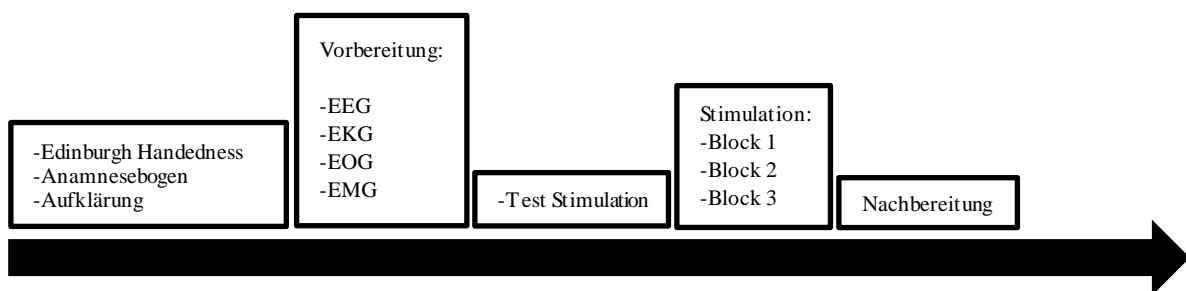
- keine Anfallskrankheiten vorhanden (und nie an einer gelitten),
- kein Asthma Bronchiale vorhanden (und keine sonstigen respiratorischen Erkrankungen),
- keine Verletzung des Gehirns,
- keine neurologischen Erkrankungen,
- keine psychiatrischen Erkrankungen,
- keine metallischen Implantate (z. B. Herzschrittmacher),
- aktuell keine medikamentöse Therapie.

## 5.2 Studiendesign

### 5.2.1 Überblick über den Studienablauf

An der Studie haben 13 gesunde Proband:innen (Alter  $24 \pm 3$  [mean  $\pm$  SD], 8 weiblich) teilgenommen. Am Anfang wurde mit den Proband:innen ein Aufklärungsgespräch durchgeführt, in welchem diese Informationen über den Ablauf, die Technik, mögliche Nebenwirkungen und Komplikationen sowie den Datenschutz bekommen haben. Nach dem schriftlichen Einverständnis wurde die eigentliche Studie begonnen (Abbildung 5), wobei jede:r Proband:in jeweils an einer Studiensitzung teilnahm.

Abbildung 5: Darstellung des Studienablaufs



Um durch Bewegung hervorgerufene Artefakte zu minimieren, wurden die Proband:innen in einem bequemen Stuhl mit Rückenlehne platziert und gebeten, möglichst wenige Bewegungen während der Messung zu machen.

Zunächst erfolgte die Anbringung sowie die Impedanzkontrolle ( $<10k\Omega$ ) von Elektroden zur Ableitung von Elektroenzephalographie (EEG), Elektrookulographie (EOG) und Elektrokardiographie (EKG). Anschließend erfolgte die Stimulation nach einem festen Protokoll, wobei vor Beginn der eigentlichen Stimulation zunächst verschiedene Stimulationsparameter ausgetestet wurden, um die individuelle Empfindlichkeitsschwelle der Proband:innen zu testen.

Die Proband:innen wurden in zwei Gruppen aufgeteilt: Die erste bzw. zweite Gruppe erhielt eine Stimulation am rechten bzw. linken Ohr. Die Stimulation wurde mittels einer bipolaren kugelförmigen Sonde (GVB, gelimed GmbH; Durchmesser Kugelkopf 2 mm und Abstand 5 mm (Abbildung 6)), einem Multichannel-Stimulator (STG 400 Series, Multichannel



Systems, Harvard Bioscience inc.) und Phyton-basierten Skripten an sechs Stellen am Ohr durchgeführt: Cymba conchae, Cavum conchae, Tragus externus, Tragus internus, Crus helicis und Fossa triangularis (Abbildung 7).

Abbildung 6: Darstellung der Stimulationssonde

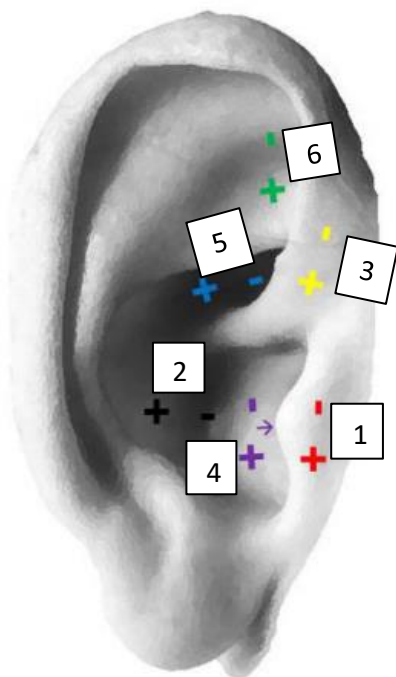
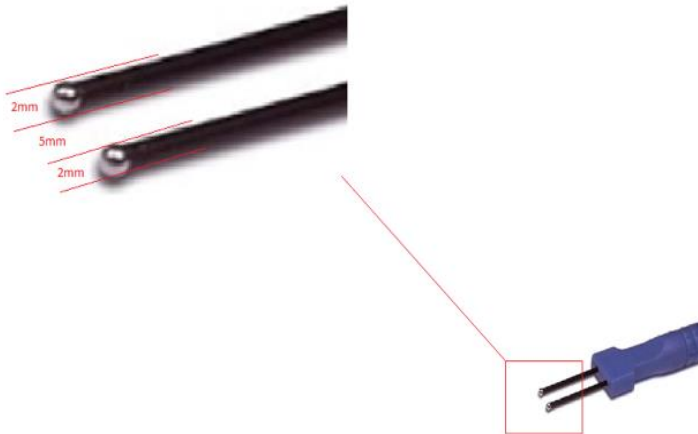


Abbildung 7: Darstellung der Stimulationslokalisation am Ohr

1. Tragus externus
2. Cavum conchae
3. Crus helicis
4. Tragus internus
5. Cymba conchae
6. Fossa triangularis

Die Reihenfolge der Stimulation war immer wie folgt: 1. Tragus externus, 2. Cavum conchae, 3. Helix, 4. Tragus internus, 5. Cymba conchae, 6. Fossa triangularis (Abbildung 9).

An jeder der sechs Stimulationslokalisationen wurde in einer festgelegten Reihenfolge mit 24 verschiedenen Stimulationsparametern stimuliert (Impulsdauer: 100  $\mu$ s, Intensität: 0.25 mA–2.0 mA, Erhöhung um je 0.25 mA; Impulsdauer: 260  $\mu$ s, Intensität: 0.096 mA–0.769 mA Erhöhung um je 0.096 mA; Impulsdauer: 500  $\mu$ s, Intensität: 0.050 mA–0.400 mA Erhöhung um je 0.050 mA), sodass insgesamt 144 Stimulationskonditionen getestet wurden. Zusammenfasst wurden acht verschiedene Intensitäten mit drei verschiedenen Impulsbreiten kombiniert, wobei die Ladung bei der Stimulation in den Konditionen N1-N3, N4-N6, N7-N9, N22-N24 konstant gehalten wurde (Tabelle 2). Die Proband:innen wurden darauf hingewiesen, dass sie sich umgehend melden sollten, sobald sie ein unangenehmes Gefühl am Ohr spüren, sodass die Stimulation ggf. abgebrochen werden konnte.

Im Unterschied zu den früheren Studien, in welchen zwischen den Proband:innen unterschiedliche Stimulationsparameter verwendet wurden, erfolgte in unserer Studie die Stimulation nicht entsprechend der individuellen Empfindlichkeitsschwelle, sondern war festgelegt mit dem Ziel A $\beta$ -Fasern zu stimulieren und nicht A-sigma und C-Fasern.

Tabelle 2: Darstellung der Stimulationsparameter und die Reihenfolge der Stimulation

| <b>Block 1</b>     |                   |          | <b>Block 2</b>     |                   |          | <b>Block 3</b>     |                   |          |
|--------------------|-------------------|----------|--------------------|-------------------|----------|--------------------|-------------------|----------|
| <b>Impulsdauer</b> | <b>Intensität</b> |          | <b>Impulsdauer</b> | <b>Intensität</b> |          | <b>Impulsdauer</b> | <b>Intensität</b> |          |
| <b>N1</b>          | 100 $\mu$ S       | 0.250 mA | <b>N9</b>          | 500 $\mu$ S       | 0,150 mA | <b>N17</b>         | 260 $\mu$ S       | 0,576 mA |
| <b>N2</b>          | 260 $\mu$ S       | 0,096 mA | <b>N10</b>         | 100 $\mu$ S       | 1,000 mA | <b>N18</b>         | 500 $\mu$ S       | 0,300 mA |
| <b>N3</b>          | 500 $\mu$ S       | 0,050 mA | <b>N11</b>         | 260 $\mu$ S       | 0,384 mA | <b>N19</b>         | 100 $\mu$ S       | 1,750 mA |
| <b>N4</b>          | 100 $\mu$ S       | 0,500 mA | <b>N12</b>         | 500 $\mu$ S       | 0,200 mA | <b>N20</b>         | 260 $\mu$ S       | 0,673 mA |
| <b>N5</b>          | 260 $\mu$ S       | 0,192 mA | <b>N13</b>         | 100 $\mu$ S       | 1,250 mA | <b>N21</b>         | 500 $\mu$ S       | 0,350 mA |
| <b>N6</b>          | 500 $\mu$ S       | 0,100 mA | <b>N14</b>         | 260 $\mu$ S       | 0,480 mA | <b>N22</b>         | 100 $\mu$ S       | 2,000 mA |
| <b>N7</b>          | 100 $\mu$ S       | 0,750 mA | <b>N15</b>         | 500 $\mu$ S       | 0,250 mA | <b>N23</b>         | 260 $\mu$ S       | 0,769 mA |
| <b>N8</b>          | 260 $\mu$ S       | 0,288 mA | <b>N16</b>         | 100 $\mu$ S       | 1,500 mA | <b>N24</b>         | 500 $\mu$ S       | 0,400 mA |

Die Stimulation erfolgte „Burst“-artig. Jeder „Burst“ bestand aus 5 Impulsen. Die Frequenz zwischen einzelnen Impulsen war 25 Hz und die Frequenz zwischen den „Bursts“ war 1 Hz. Pro Stimulationskondition wurden insgesamt 30 Bursts appliziert, sodass die Stimulation pro Lokalisation und Kondition insgesamt 30 s dauerte (Machetanz et al., 2021a) (Abbildung 8).

Abbildung 8: „Bursts“ und einzelne Impulse pro Lokalisation und Kondition

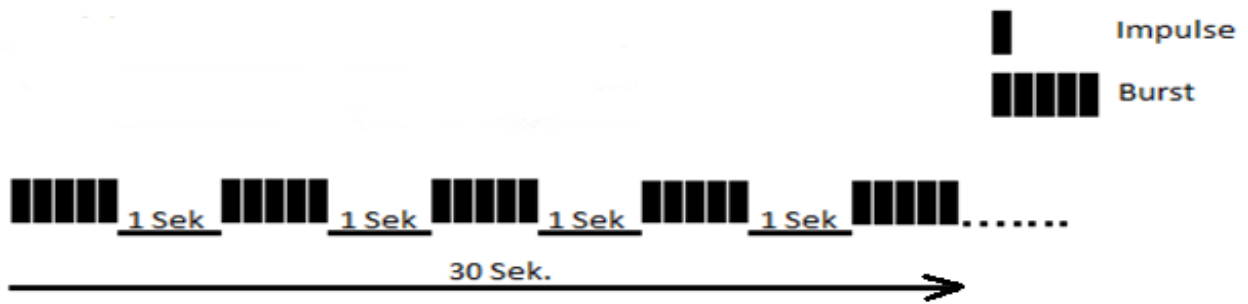
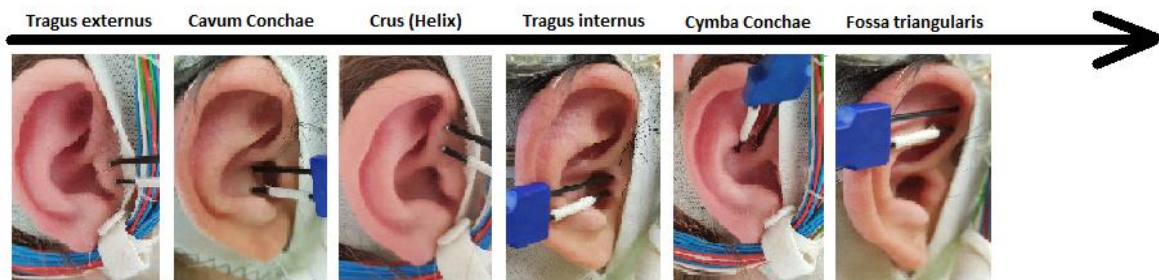


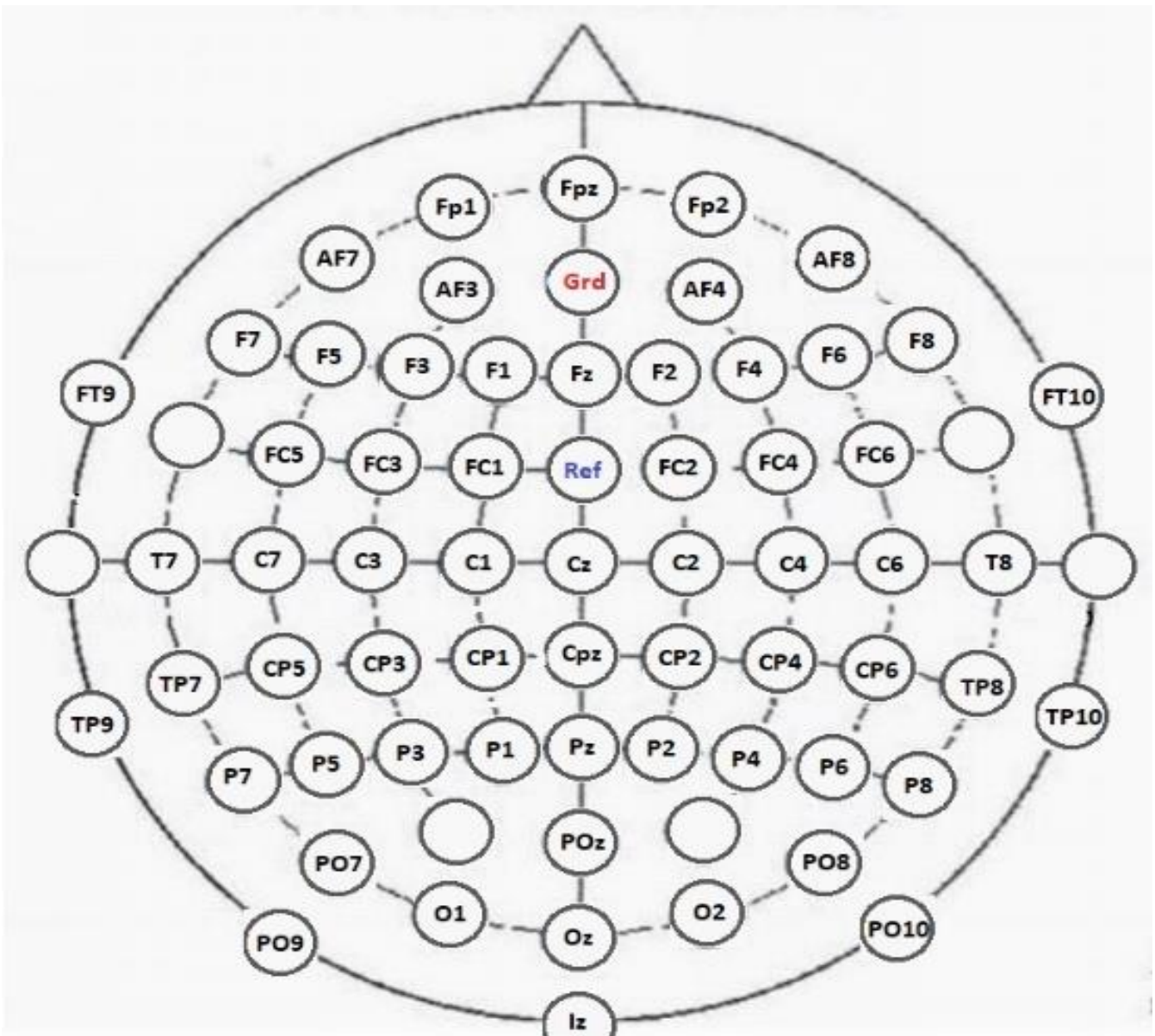
Abbildung 9: Darstellung der Stimulationsreihenfolge



## 5.2.2 Elektroenzephalographie

Zur Ableitung des EEGs wurde eine konventionelle EEG-Kappe (Easycap, Brain Products) mit 64 Elektroden (AG/AgCl), einer Ground-Elektrode (AFz) und einer Referenz-Elektrode (FCz) verwendet. Die Elektroden wurden nach dem 10-20 System platziert (Abbildung 10). Vor jeder Messung wurde die Funktionsfähigkeit der Elektrode überprüft. Die Aufzeichnung der EEG-Signale erfolgte durch einen „Brain Amp DC“-Verstärker (Brain Products GmbH).

Abbildung 10: Elektrodenplatzierung in der EEG-Kappe



### 5.2.3 Elektrokulographie

Die Aufnahme der EOG erfolgte bipolar. Hierfür wurde eine Elektrode infraorbital (Anode) und die andere supraorbital (Kathode), ipsilateral der Stimulationsseite platziert (Abbildung 11). Bei der Messung wurde ein „Brain Amp ExG“ Verstärker benutzt.

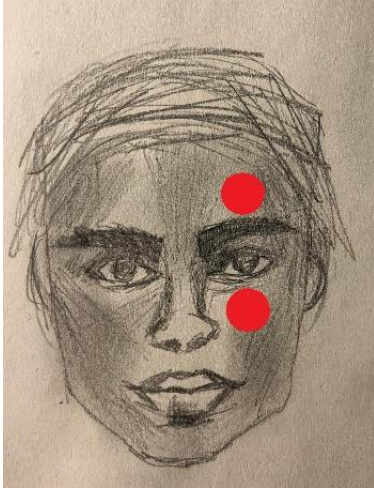


Abbildung 11: Platzierung der Elektroden supra- (Kathode) und infraorbital (Anode)

#### 5.2.4 Elektrokardiographie

Das EKG wurde über zwei Elektroden abgeleitet. Die erste Elektrode (Anode) wurde unter dem lateralen Pol des Schlüsselbeins angebracht, die zweite Elektrode (Kathode) war auf dem Brustbein platziert (Abbildung 12). Eine Ground-Elektrode war am rechten Olecranon platziert. Für die Messung des EKG wurde derselbe Verstärker benutzt wie fürs EMG und EOG. Die EKG-Daten wurden mit einer Abtastrate von 1000 Hz digitalisiert und gespeichert.

Durch die EKG-Ableitung war es möglich, die Herzfrequenzvariabilität (eng. Heart Rate Variability – HRV) zu messen. Diese stellt die Fähigkeit des Organismus dar, entsprechend der körperlichen oder mentalen Belastung, die Herzfrequenz zu ändern. Da die HRV u. a. durch das vegetative Nervensystem reguliert ist, ermöglicht die Messung, Hinweise über den Zustand des autonomen Nervensystems zu bekommen. Sie teilt sich dabei in zeitliche und spektrale Anteile auf (Tabelle 3; (Shaffer & Ginsberg, 2017))

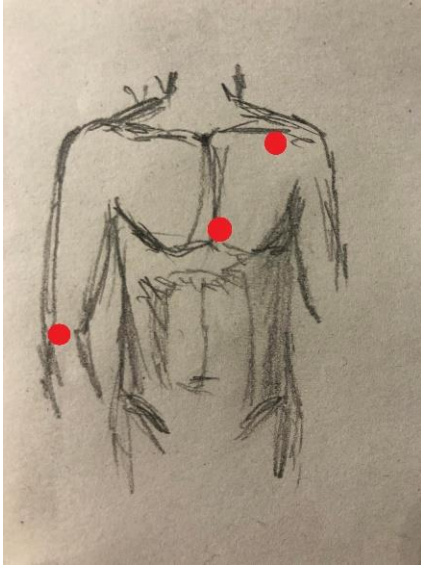


Abbildung 12: Platzierung der Elektroden auf dem Brustkorb

### 5.3 Statistische Verfahren

Die elektrophysiologische Analyse und statistische Bearbeitung wurden durch die Software MATLAB (Mathworks, inc., Natick, MA, USA) durchgeführt. Nach der visuell-manuellen Verwerfung der Artefakte erfolgte die Bestimmung von Herzfrequenz und HRV-Parameter (RRmean, SDNN, RMSSD, pNN50, SD1, SD2, rHRV) (Tabelle 3; (Shaffer & Ginsberg, 2017)). Diese Parameter wurden individuell für jeden Probanden, jede Probandin und für jede Stimulationskondition bestimmt und analysiert. Die Analyse der Parameter erfolgte mittels der MarcusVollmer/HRV Toolbox (<https://marcusvollmer.github.io/HRV>; 02.09.2019). Aufgrund der Artefakte konnte keine spektrale HRV-Analyse durchgeführt werden (Vollmer, 2015).

Nach Bestimmung der individuellen HRV-Parameter wurde eine ANOVA für Stimulationslokalisierung, Stimulationsintensität, Impulsbreite, Stimulationsseite und Proband:in durchgeführt, gefolgt von einer zweiten ANOVA, in welcher Impulsintensität und Impulsbreite als ein Faktor "Ladung" analysiert wurde. Im Allgemeinen wurde ein Fehler  $\leq 0,05$  als signifikant angesehen. W-Werte wurden als Einfluss-Faktor analysiert und stellten einen Neigungskoeffizienten in der linearen Regression dar. Dieser beschreibt den Effekt und die Richtung in der ANOVA (Steigerung/Senkung HRV). Für die zweite ANOVA wurde anschließend ein Tukey-Kramer post-hoc Test durchgeführt. Wir haben die Unterschiede zwischen Stimulationslokalisierung, Stimulationskonditionen und Stimulationsseite für SDNN

und RMSSD analysiert. Diese stellen eine allgemeine HRV und kurzfristige/parasympathische Parameter dar.

Tabelle 3: Parameter der Herzfrequenzvariabilität (Shaffer & Ginsberg, 2017)

| Analysebereich         | Variabilitätsmaß | Messeinheit     | Definition  |
|------------------------|------------------|-----------------|---|
| <b>Zeitbereich</b>     | RRmean           | ms              | Mittelwert aller RR-Intervalle im gewählten Zeitbereich.  |
|                        | SDNN             | ms              | Standardabweichung der RR-Intervalle im Messzeitbereich   |
|                        | RMSSD            | ms              | Quadratwurzel des quadratischen Mittelwertes der Summe aller Differenzen sukzessiver RR-Intervalle. |
|                        | pNN50            | %               | Prozentsatz aufeinanderfolgender RR-Intervalle, die mehr als 50 ms voneinander abweichen.           |
| <b>Frequenzbereich</b> | LF               | ms <sup>2</sup> | Leistungsdichtespektrum im Frequenzbereich von 0.04 bis 0.15 Hz                                     |
|                        | HF               | ms <sup>2</sup> | Leistungsdichtespektrum im Frequenzbereich von 0.15 Hz bis 0.40 Hz.                                 |
|                        | LF/HF            |                 | Quotient der sympatho-vagalen Balance   |
| <b>Phasenbereich</b>   | SD1              | ms              | Die Standardabweichung der Punktabstände zum Querdurchmesser  |
|                        | SD2              | ms              | Die Standardabweichung der Punktabstände zum Längsdurchmesser                                       |

Da in der primären Analyse die Effekte bei der Stimulation Cymba conchae und Tragus internus bei den HRV-Parametern am stärksten ausgeprägt waren (s.u.), wurden diese in der Korrelation mit der Hirnaktivitätsveränderung analysiert. In einer Sekundäranalyse wurden zu der Analyse noch zwei weitere Stimulationslokalisationen ergänzt: Crus helcis und Tragus externus. Zusätzlich wurde die Korrelation zwischen den durch die Stimulation dieser Stellen hervorgerufenen HRV-Effekten und EEG-Veränderungen analysiert. Diese Auswahl der Stimulationslokalisationen war durch ihre anatomische Nähe zur Cymba conchae und zum Tragus internus bedingt, wobei Crus helcis und Tragus externus als jeweilige Kontrollstellen dienten. Es erfolgte wiederum eine visuell-manuelle Artefaktentfernung mittels einer linearen Regression unter Verwendung des EOG (Artefaktkriterien: Amplitude >40 mV). Alle

folgenden Korrelationsanalysen zwischen HRV und EEG wurden bei der Intensität 2mA und der Impulsbreite 100 $\mu$ S durchgeführt, da sich bei diesen Einstellungen robuste HRV-Effekte zeigten.

Nicht funktionsfähige Elektroden des EEG waren von der Analyse ausgeschlossen. Die Aufbereitung der EEG-Datei bestand aus Preprocessing, Teilung der ununterbrochenen EEG-Dateien in 500 ms Abschnitte (350 ms–850 ms nach dem ersten Impuls), Analyse mit und ohne Baseline (Zustand vor der Stimulation) und anschließendem Grand Average. Die Aufzeichnung der Effekte wurde sowohl in der Richtung von Tragus zum Tragus (FzF3; FzF4) als auch in der rostro-okzipitalen Richtung (C3F3; C4F4) durchgeführt.

Es erfolgte die Analyse der verschiedenen EEG-Bänder: Delta (0.1–4 Hz), Theta (4–8 Hz), Alpha (8–13 Hz), Beta (14–30 Hz) und Gamma (>30 Hz) mittels "discrete prolate spheroidal Sequence" (DPSS).



## 6 Ergebnisse

### 6.1 Nebenwirkungen und Komplikationen

Die Stimulation konnte bei sämtlichen Proband:innen ohne relevante Nebenwirkungen durchgeführt werden. Die Stimulation an dem rechten Ohr wurde bei 7 Proband:innen durchgeführt, von diesen waren 3 Frauen (Alter =  $24.3 \pm 2.8$ ). Dementsprechend wurde die Stimulation am linken Ohr bei 6 Proband:innen durchgeführt, wobei davon 5 Frauen waren (Alter =  $24 \pm 3.1$ ). Kardiale Nebenwirkungen (Herzklopfen, Bradykardie, Arrhythmie), welche in manchen Studien beschrieben sind, waren nicht zu beobachten. Bei der Stimulation mit höheren Ladungen ( $500 \mu\text{S}$ ,  $2 \text{ mA}$ ) berichteten die Proband:innen über ein unangenehmes Gefühl am Stimulationsort. Aufgrund dessen wurde bei einer Probandin die Messung vorzeitig abgebrochen. Diese Beschwerden waren nur während der Stimulation vorhanden. Außerdem wurde eine leichte Rötung an der Stimulationslokalisierung bei einer Probandin beobachtet, welche ca. 15 Minuten nach der Stimulation nicht mehr sichtbar war. Ähnliche Wirkungen sind auch bei anderen Studien beobachtet worden (Badran et al., 2018). Andere Nebenwirkungen oder Komplikationen, sowohl während der Stimulation als auch nach der Stimulation wurden nicht beobachtet und berichtet.

### 6.2 Primäranalyse

#### 6.2.1 Einfluss der Impulsdauer (Impulsbreite), Impulsintensität und Ladung auf die HRV

In der Primäranalyse der Studie wurde die HRV ausgewertet. Hier zeigte die Impulsbreite einen signifikanten Einfluss auf die Werte SDNN und SD2. Mit zunehmender Pulsbreite nahmen die Werte SDNN und SD2 ab, wobei die beiden Parameter umso kleiner waren, je größer die Pulsbreite war (Machetanz et al., 2021b).

Die Erhöhung der Impulsintensität hingegen führte zur Erhöhung von SDNN, pNN50, SD1 und SD2 (Tabelle 4; Tabelle 5; Tabelle 6; (Machetanz et al., 2021b)) Als Nächstes wurden

Impulsbreite und Impulsintensität zusammen als Faktor „Ladung“ analysiert. Diese Analyse zeigte, dass SDNN und SD2 mit zunehmender Ladung ebenfalls anstiegen (Tabelle 7).

### **6.2.2 Einfluss der Stimulationsseite auf die HRV**

Die Analyse der Stimulationsseite zeigte einen signifikanten Einfluss auf SDNN, RMSSD und SD1/SD2 (Tabelle 5; Tabelle 7; (Machetanz et al., 2021b)). Die HRV-Parameter SDNN, RMSSD, SD1 und SD2 wiesen eine Erhöhung bei der Stimulation der rechten Seite und einen Abfall bei der Stimulation der linken Seite auf (Tabelle 6; Tabelle 8; (Machetanz et al., 2021b)). Eine post-hoc Analyse zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen rechts- und linksseitiger Stimulation für SDNN ( $P < 0.001$ , Tukey Kramer) und RMSSD ( $P < 0.001$ , Tukey Kramer).

### **6.2.3 Einfluss der Stimulationslokalisierung auf die HRV**

Eine Erhöhung der HRV-Parameter wurde bei der Stimulation von Cymba conchae und Fossa triangularis beobachtet. Außerdem wurde bei der Stimulation von Tragus internus eine Erhöhung detektiert, jedoch war der Effekt nicht so ausgeprägt wie bei der Stimulation der o.g. Stellen (Tabelle 5; Tabelle 6; Abbildung 13; (Machetanz et al., 2021b)).

Die post-hoc Analyse zeigte unterschiedliche Ausprägungen der Effekte bei der Stimulation von Cymba conchae und Cavum conchae (SDNN:  $p = 0.002$ , RMSSD:  $p < 0.001$ , Tukey Kramer), und Tragus externus (SDNN:  $p < 0.001$ , RMSSD  $p = 0.002$  Tukey Kramer) und Crus helcis (SDNN:  $p = 0.037$ , RMSSD:  $p = 0.0100$ , Tukey Kramer).

Die Effekte der Stimulation der Fossa triangularis unterschieden sich von der Cavum conchae (SDNN:  $p = 0.041$ , RMSSD:  $p = 0.018$  Tukey Kramer) und Tragus externus (SDNN:  $p = 0.003$ , RMSSD:  $p = 0.076$ , Tukey Kramer).

Die Stimulationseffekte der Stimulation am Tragus internus zeigten Unterschiede im Vergleich zur Stimulation an der Cavum conchae (SDNN:  $p = 0.301$ , RMSSD:  $p = 0.040$ , Tukey Kramer) und dem Tragus externus (SDNN:  $p = 0.049$ , RMSSD:  $p = 0.142$ , Tukey Kramer).

## 6.3 Sekundäranalyse

### 6.3.1 Korrelation zwischen HRV-Veränderungen und oszillatorischen Veränderungen des EEG

In der Sekundäranalyse erfolgte die Analyse möglicher Korrelationen von HRV-Veränderungen mit den oszillatorischen Veränderungen im EEG.

Die Analyse zeigte, dass ein Zusammenhang zwischen den durch taVNS hervorgerufenen HRV-Veränderungen und Veränderungen in oszillatorischen Hirnaktivität besteht. Jedoch unterscheiden sich die Veränderungen der Hirnaktivität zwischen den Stimulationslokalisationen am Ohr (Abbildung 14). Die Effekte waren bei der Stimulation von Cymba conchae und Tragus internus am stärksten ausgeprägt.

Die größten Veränderungen der Hirnaktivität mit Erhöhung der HRV-Parameter (RMSSD, pNN50, rrHRV, SDNN) waren im frontalen Bereich des Gehirns (Region of Interest (ROI): Fp1, Fp2, AF3, AF4, Fpz Fz) nachweisbar (Tabelle 10). Die Veränderungen zeigten sich vor allem im Theta-Bereich und waren bei den Stimulationen sämtlicher analysierter Stellen nachweisbar (Cymba conchae, Tragus internus, Crus helcis, Tragus externus). P-Werte für den frontalen Bereich (ROI: Fp1, Fp2, AF3, AF4, Fpz, Fz) zeigten sich signifikant für folgende Parameter: RMSSD (P:  $0.05 \pm 0.06$ ), pNN50 ( $0.04 \pm 0.05$ ) und rrHRV ( $0.04 \pm 0.23$ ) bei der Stimulation sowohl von Cymba conchae und Tragus internus als auch des Crus helcis und Tragus externus (RMSSD: P:  $<0.001 \pm 0.001$ ; pNN50: P:  $<0.001 \pm 0.0004$ ; rrHRV  $0.001 \pm 0.0005$ ) (Tabelle 11).

Außer den Veränderungen im Theta-Bereich wurden auch Veränderungen der Delta-Aktivität beobachtet. Hierbei zeigte sich sowohl eine Erhöhung (RMSSD, pNN50, rrHRV, SDNN) als auch Verminderung (SDNN) einiger HRV-Parameter, wobei die Stimulationslokalisation keinen Einfluss hatte. Diese Veränderungen erreichten jedoch keine Signifikanz.

In höheren Frequenzbereichen zeigten sich heterogene Veränderungen: Bei der Stimulation von Tragus externus und Crus helcis waren die Aktivierungsveränderungen im frontalen Bereich (Alpha-Wellen, Beta-Wellen) und im fronto-parietalen Bereich (Gamma-Wellen) für SDNN am stärksten ausgeprägt. Folgende Veränderungen waren signifikant: das frontale ROI für Beta-Wellen: P:  $0.004 \pm 0.01$  und das fronto-parietale ROI für Gamma-Wellen: P  $<0.001 \pm 0.0004$ .

Tabelle 4: Einfluss der Stimulationsintensität und Impulsbreite (ANOVA: P-Werte; Stimulationslokalisierung, Impulsbreite, Impulsintensität, Stimulationsseite, Proband:innen (Machetanz et al., 2021b))

|                             | Mean RR        | HR             | rrHRV relative | SDNN           | RMSSD          | pNN50          | SD1            | SD2            | SD1/SD2 Ratio  |
|-----------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| <b>Stimmulations-stelle</b> | <b>0,0000*</b> | 0,1744         | 0,5560         | <b>0,0000*</b> | <b>0,0000*</b> | <b>0,0002*</b> | <b>0,0000*</b> | <b>0,0000*</b> | 0,5263         |
| <b>Impulsbreite</b>         | 0,3200         | 0,2119         | 0,2788         | <b>0,0005*</b> | 0,1283         | 0,1932         | 0,0783         | <b>0,0003*</b> | <b>0,0225*</b> |
| <b>Intensität</b>           | 0,2678         | 0,0788         | 0,0697         | <b>0,0045*</b> | 0,0507         | <b>0,0411*</b> | <b>0,0402*</b> | <b>0,0353*</b> | 0,4947         |
| <b>Stimulations-seite</b>   | <b>0,0000*</b> | <b>0,0000*</b> | 0,8714         | <b>0,0053*</b> | <b>0,0000*</b> | 0,2446         | <b>0,0000*</b> | <b>0,0325*</b> | <b>0,0000*</b> |
| <b>Proband:innen</b>        | <b>0,0000*</b> | <b>0,0000*</b> | 0,0360         | <b>0,0000*</b> | <b>0,0000*</b> | <b>0,0000*</b> | <b>0,0000*</b> | <b>0,0000*</b> | <b>0,0000*</b> |

Tabelle 5: Einfluss der Stimulationsintensität und Impulsbreite (ANOVA: W-Werte; Stimulationslokalisierung, Impulsbreite, Impulsintensität, Stimulationsseite (Machetanz et al., 2021b))

|                           | Mean RR         | HR             | rrHRV relative | SDNN           | RMSSD          | pNN50          | SD1            | SD2            |
|---------------------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| <i>Cavum conchae</i>      | <b>-20,6654</b> | <b>1,2515</b>  | <b>-0,9024</b> | -3,0286        | <b>-2,8621</b> | <b>-2,1854</b> | <b>-2,0834</b> | -3,3279        |
| <i>Cymba conchae</i>      | <b>14,6858</b>  | <b>-1,4146</b> | -0,4690        | <b>5,4689</b>  | <b>3,1435</b>  | <b>2,3760</b>  | <b>2,1654</b>  | <b>6,7199</b>  |
| <i>Tragus externus</i>    | -8,9840         | 0,3867         | <b>1,5038</b>  | <b>-5,3359</b> | -2,1908        | -1,8750        | -1,5955        | <b>-7,0320</b> |
| <i>Tragus internus</i>    | 12,0480         | 0,5956         | -0,5680        | 1,2513         | 1,0932         | 1,0490         | 1,0311         | 2,1473         |
| <i>Crus helcis</i>        | -8,4443         | 0,4696         | -0,6980        | -1,5048        | -0,5396        | -0,6966        | -0,4252        | -2,4139        |
| <i>Fossa triangularis</i> | 11,3598         | -1,2888        | 1,1337         | 3,1492         | 1,3559         | 1,3320         | 0,9075         | 3,9065         |
| <b>Impulsdauer</b>        | -3,6206         | 0,7646         | -0,8808        | -3,5911        | -0,9516        | -0,7619        | -0,7897        | -4,9884        |
| <b>Impulsintensität</b>   | 0,0063          | -0,0017        | 0,0023         | 0,0045         | 0,0019         | 0,0019         | 0,0014         | 0,0045         |
| <b>Stimulation links</b>  | -23,1760        | 1,8872         | 0,0798         | -1,7374        | -2,1896        | -0,4132        | -1,5505        | -1,7810        |
| <b>Stimulation rechts</b> | 23,1760         | -1,8872        | -0,0798        | 1,7374         | 2,1896         | 0,4132         | 1,5505         | 1,7810         |

Tabelle 6: Einfluss der Ladung (ANOVA: P-Werte; Stimulationslokalisierung, Stimulationsseite, Proband:innen (Machetanz et al., 2021b))

|   | Mean RR        | HR             | rrHRV relative | SDNN           | RMSSD          | pNN50          | SD1            | SD2            |
|---|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| <b>Stimulationslokalisierung</b>                              | <b>0,0000*</b> | 0,2149         | 0,8222         | <b>0,0000*</b> | <b>0,0000*</b> | <b>0,0000*</b> | <b>0,0000*</b> | <b>0,0000*</b> |
| <b>Ladung</b>   | 0,8651         | 0,5930         | 0,7094         | <b>0,0118*</b> | 0,2563         | 0,4247         | 0,3329         | <b>0,0305*</b> |
| <b>Stimulationsseite</b>                                      | <b>0,0000*</b> | <b>0,0000*</b> | 0,9278         | <b>0,0033*</b> | <b>0,0000*</b> | 0,1189         | <b>0,0000*</b> | <b>0,0218*</b> |
| <b>Proband:innen</b>  | <b>0,0000*</b> | <b>0,0000*</b> | <b>0,0378*</b> | <b>0,0000*</b> | <b>0,0000*</b> | <b>0,0000*</b> | <b>0,0000*</b> | <b>0,0000*</b> |
| <b>Stimulationslokalisierung x Ladung</b>                     | 1,0000         | 0,2475         | 0,7229         | 0,9411         | 0,9977         | 0,9967         | 0,9974         | 0,7733         |
| <b>Stimulationslokalisierung x Ladung x Stimulationsseite</b> | 1,0000         | 0,0610         | 0,8274         | 0,9975         | 1,0000         | 1,0000         | 1,0000         | 0,9881         |

Tabelle 7: Einfluss der Ladung (ANOVA: W-Werte; Stimulationslokalisierung, Stimulationsseite, Proband:innen (Machetanz et al., 2021b))

|                           | Mean RR         | HR             | rrHRV relative | SDNN           | RMSSD          | pNN50          | SD1            | SD2            |
|---------------------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| <b>Cavum conchae</b>      | <b>-20,4314</b> | 1,1360         | <b>-0,7445</b> | -3,4353        | <b>-2,9718</b> | <b>-2,2972</b> | <b>-2,1442</b> | -4,0763        |
| <b>Cymba conchae</b>      | <b>14,0362</b>  | <b>-1,5318</b> | -0,2785        | <b>5,4696</b>  | <b>3,1730</b>  | <b>2,4774</b>  | <b>2,1998</b>  | <b>6,8950</b>  |
| <b>Outer Tragus</b>       | -9,2014         | 0,2379         | <b>1,0704</b>  | <b>-5,2369</b> | -2,3279        | -1,8094        | -1,6835        | <b>-6,8299</b> |
| <b>Inner Tragus</b>       | 13,2782         | <b>1,2805</b>  | -0,4098        | 1,2776         | 1,1916         | 1,1183         | 1,0304         | 1,9579         |
| <b>Crus helicis</b>       | -8,4810         | 0,2833         | -0,5280        | -1,3771        | -0,5248        | -0,8068        | -0,3953        | -2,1417        |
| <b>Fossa triangularis</b> | 10,7995         | -1,4059        | 0,8904         | 3,3021         | 1,4600         | 1,3178         | 0,9928         | 4,1949         |
| <b>Stimulation links</b>  | -23,5246        | 2,0921         | 0,0451         | -1,6868        | -2,1557        | -0,4436        | -1,5145        | -1,8025        |
| <b>Stimulation rechts</b> | 23,5246         | -2,0921        | -0,0451        | 1,6868         | 2,1557         | 0,4436         | 1,5145         | 1,8025         |

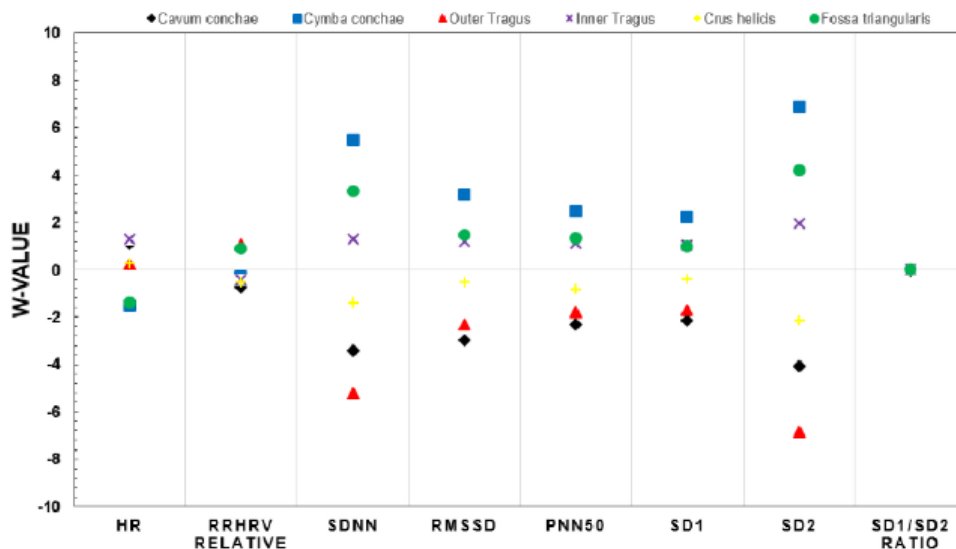
Tabelle 8: Einfluss der Stimulationslokalisierung (Machetanz et al., 2021b)

|                           | rrHRV relative | SDNN | RMSSD | pNN50 | SD1 | SD2 |
|---------------------------|----------------|------|-------|-------|-----|-----|
| <b>Cavum conchae</b>      | ↓              | ↓    | ↓     | ↓     | ↓   | ↓   |
| <b>Cymba conchae</b>      | ↓              | ↑    | ↑     | ↑     | ↑   | ↑   |
| <b>Tragus externus</b>    | ↑              | ↓    | ↓     | ↓     | ↓   | ↓   |
| <b>Tragus internus</b>    | ↓              | ↑    | ↑     | ↑     | ↑   | ↑   |
| <b>Crus helicis</b>       | ↓              | ↓    | ↓     | ↓     | ↓   | ↓   |
| <b>Fossa triangularis</b> | ↑              | ↓    | ↑     | ↑     | ↑   | ↑   |

Tabelle 9: Tukey Kramer post-hoc Analyse (Machetanz et al., 2021b)

| <i>Stimulationslokalisierung</i> |                    | <i>SDNN</i>    |   | <i>RMSSD</i>   |   |
|----------------------------------|--------------------|----------------|---|----------------|---|
|                                  |                    | <i>P-Werte</i> | <i>Mittelwert der Unterschiedgruppe</i> | <i>P-Werte</i> | <i>Mittelwert der Unterschiedgruppe</i> |
| Cavum conchae                    | Cymba conchae      | <b>0,002</b>   | <b>-8,810</b>                           | <b>0,000</b>   | <b>-6,123</b>                           |
| Cavum conchae                    | Tragus externus    | 0,971          | 1,767                                   | 0,997          | -0,691                                  |
| Cavum conchae                    | Tragus internus    | 0,301          | -4,691                                  | <b>0,040</b>   | <b>-4,125</b>                           |
| Cavum conchae                    | Crus helcis        | 0,940          | -2,098                                  | 0,497          | -2,471                                  |
| Cavum conchae                    | Fossa triangularis | <b>0,041</b>   | <b>-6,619</b>                           | <b>0,018</b>   | <b>-4,496</b>                           |
| Cymba conchae                    | Tragus externus    | <b>0,000</b>   | <b>10,577</b>                           | <b>0,002</b>   | <b>5,432</b>                            |
| Cymba conchae                    | Tragus internus    | 0,453          | 4,120                                   | 0,716          | 1,998                                   |
| Cymba conchae                    | Crus helcis        | <b>0,037</b>   | <b>6,712</b>                            | 0,100          | 3,652                                   |
| Cymba conchae                    | Fossa triangularis | 0,929          | 2,192                                   | 0,860          | 1,627                                   |
| Tragus externus                  | Tragus internus    | <b>0,049</b>   | <b>-6,458</b>                           | 0,142          | -3,435                                  |
| Tragus externus                  | Crus helcis        | 0,528          | -3,865                                  | 0,806          | -1,780                                  |
| Tragus externus                  | Fossa triangularis | <b>0,003</b>   | <b>-8,386</b>                           | 0,076          | -3,806                                  |
| Tragus internus                  | Crus helcis        | 0,864          | 2,592                                   | 0,851          | 1,655                                   |
| Tragus internus                  | Fossa triangularis | 0,958          | -1,928                                  | 1,000          | -0,371                                  |
| Crus helcis                      | Fossa triangularis | 0,352          | -4,520                                  | 0,709          | -2,026                                  |

Abbildung 13: Vergleich von Stimulationslokalisationen und HRV-Parameter (Machetanz et al., 2021b)



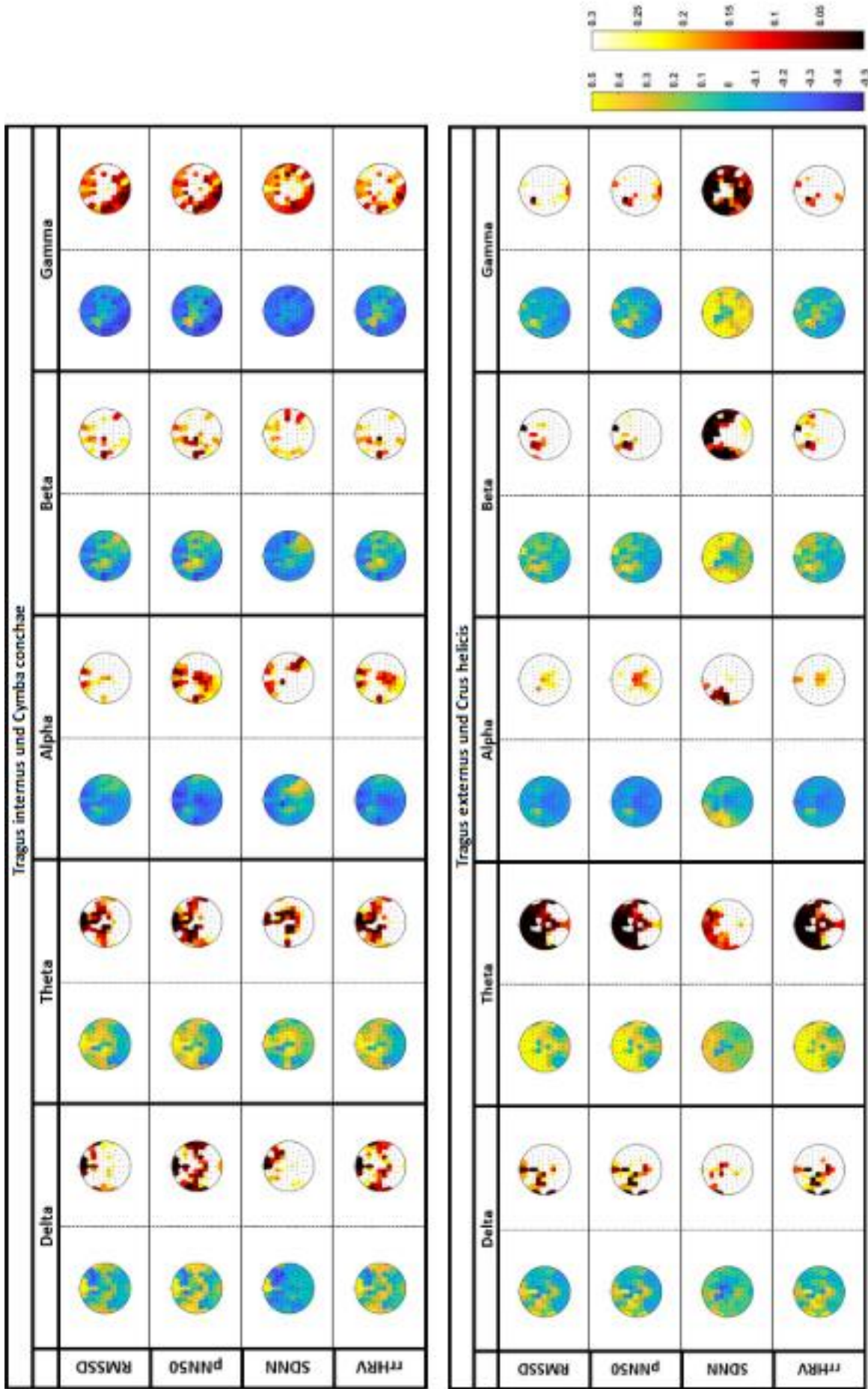


Abbildung 14: Korrelation zwischen Herzratenvariabilität (HRV) und EE-Aktivität. Die Stimulation wurde durchgeführt mit den folgenden Parametern: Intensität – 2mA, Impulsdauer – 100us. Es wurde folgende Wellen bestimmt: delta (0.5-3.5Hz), theta (4-7Hz), alpha (8-14Hz), beta (15-30Hz), und gamma (31-45Hz), r-Werte sind in blau/gelb dargestellt, p-Werte in schwarz/weiß.(Machetanz et al., 2021b)

Tabelle 10: Korrelation von HRV und EEG: P-Werte für Stimulation Cymba conchae und Tragus internus (Machetanz et al., 2021b)

|      | DELTA |       |       |       | THETA        |              |              |              | ALPHA |       |       |       | BETA  |       |       |       | GAMMA |       |       |       |
|------|-------|-------|-------|-------|--------------|--------------|--------------|--------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|      | RMSSD | pNN50 | SDNN  | rrHRV | RMSSD        | pNN50        | SDNN         | rrHRV        | RMSSD | pNN50 | SDNN  | rrHRV | RMSSD | pNN50 | SDNN  | rrHRV | RMSSD | pNN50 | SDNN  | rrHRV |
| Fp1  | 0,049 | 0,027 | 0,621 | 0,042 | <b>0,035</b> | <b>0,027</b> | 0,512        | <b>0,041</b> | 0,105 | 0,041 | 0,114 | 0,057 | 0,218 | 0,198 | 0,299 | 0,182 | 0,148 | 0,153 | 0,168 | 0,156 |
| Fp2  | 0,001 | 0,011 | 0,029 | 0,007 | <b>0,003</b> | <b>0,005</b> | <b>0,050</b> | <b>0,005</b> | 0,082 | 0,039 | 0,116 | 0,053 | 0,157 | 0,136 | 0,195 | 0,194 | 0,123 | 0,108 | 0,163 | 0,154 |
| F3   | 0,699 | 0,353 | 0,452 | 0,359 | 0,052        | 0,021        | 0,373        | 0,015        | 0,571 | 0,652 | 0,873 | 0,517 | 0,205 | 0,104 | 0,511 | 0,110 | 0,502 | 0,306 | 0,744 | 0,269 |
| F4   | 0,103 | 0,248 | 0,058 | 0,234 | 0,028        | 0,077        | 0,027        | 0,066        | 0,349 | 0,140 | 0,457 | 0,189 | 0,213 | 0,200 | 0,190 | 0,256 | 0,163 | 0,138 | 0,195 | 0,213 |
| C3   | 0,290 | 0,068 | 0,949 | 0,155 | 0,021        | 0,038        | 0,025        | 0,045        | 0,880 | 0,527 | 0,335 | 0,468 | 0,154 | 0,083 | 0,612 | 0,182 | 0,361 | 0,618 | 0,135 | 0,525 |
| C4   | 0,518 | 0,131 | 0,453 | 0,222 | 0,056        | 0,201        | 0,010        | 0,172        | 0,624 | 0,927 | 0,167 | 0,851 | 0,418 | 0,306 | 0,900 | 0,483 | 0,405 | 0,514 | 0,166 | 0,581 |
| P3   | 0,905 | 0,726 | 0,854 | 0,655 | 0,519        | 0,688        | 0,204        | 0,600        | 0,401 | 0,126 | 0,895 | 0,167 | 0,925 | 0,969 | 0,924 | 0,996 | 0,119 | 0,147 | 0,267 | 0,325 |
| P4   | 0,687 | 0,851 | 0,938 | 0,887 | 0,592        | 0,787        | 0,146        | 0,708        | 0,908 | 0,404 | 0,133 | 0,389 | 0,806 | 0,906 | 0,385 | 0,757 | 0,057 | 0,026 | 0,198 | 0,093 |
| O1   | 0,972 | 0,607 | 0,966 | 0,776 | 0,825        | 0,745        | 0,559        | 0,794        | 0,394 | 0,212 | 0,954 | 0,217 | 0,233 | 0,175 | 0,487 | 0,188 | 0,033 | 0,025 | 0,099 | 0,050 |
| O2   | 0,913 | 0,763 | 0,974 | 0,820 | 0,938        | 0,827        | 0,387        | 0,886        | 0,741 | 0,462 | 0,875 | 0,456 | 0,474 | 0,792 | 0,285 | 0,636 | 0,224 | 0,204 | 0,291 | 0,411 |
| F7   | 0,380 | 0,104 | 0,518 | 0,229 | 0,310        | 0,086        | 0,646        | 0,172        | 0,691 | 0,875 | 0,202 | 0,794 | 0,217 | 0,283 | 0,194 | 0,236 | 0,084 | 0,095 | 0,146 | 0,098 |
| F8   | 0,137 | 0,241 | 0,089 | 0,232 | 0,787        | 0,601        | 0,824        | 0,527        | 0,446 | 0,300 | 0,286 | 0,406 | 0,442 | 0,625 | 0,278 | 0,699 | 0,135 | 0,161 | 0,181 | 0,274 |
| T7   | 0,177 | 0,053 | 0,926 | 0,086 | 0,124        | 0,160        | 0,067        | 0,206        | 0,197 | 0,049 | 0,599 | 0,067 | 0,046 | 0,055 | 0,233 | 0,062 | 0,047 | 0,050 | 0,106 | 0,078 |
| T8   | 0,239 | 0,038 | 0,562 | 0,095 | 0,184        | 0,112        | 0,498        | 0,174        | 0,644 | 0,510 | 0,626 | 0,632 | 0,914 | 0,318 | 0,109 | 0,444 | 0,512 | 0,856 | 0,165 | 0,773 |
| P7   | 0,839 | 0,971 | 0,256 | 0,919 | 0,358        | 0,253        | 0,542        | 0,433        | 0,418 | 0,226 | 0,437 | 0,352 | 0,341 | 0,233 | 0,205 | 0,396 | 0,118 | 0,086 | 0,076 | 0,227 |
| P8   | 0,804 | 0,415 | 0,810 | 0,456 | 0,949        | 0,989        | 0,404        | 0,961        | 0,448 | 0,895 | 0,064 | 0,952 | 0,102 | 0,191 | 0,115 | 0,211 | 0,731 | 0,941 | 0,296 | 0,693 |
| Fz   | 0,070 | 0,027 | 0,492 | 0,037 | <b>0,002</b> | <b>0,001</b> | 0,061        | <b>0,001</b> | 0,548 | 0,269 | 0,801 | 0,313 | 0,672 | 0,587 | 0,991 | 0,551 | 0,248 | 0,348 | 0,252 | 0,466 |
| Cz   | 0,925 | 0,750 | 0,525 | 0,911 | 0,728        | 0,576        | 0,855        | 0,704        | 0,181 | 0,075 | 0,303 | 0,118 | 0,984 | 0,678 | 0,647 | 0,769 | 0,829 | 0,650 | 0,325 | 0,640 |
| Pz   | 0,249 | 0,030 | 0,874 | 0,066 | 0,194        | 0,289        | 0,098        | 0,260        | 0,373 | 0,138 | 0,833 | 0,137 | 0,751 | 0,671 | 0,771 | 0,736 | 0,293 | 0,396 | 0,328 | 0,680 |
| Iz   | 0,653 | 0,185 | 0,674 | 0,268 | 0,845        | 0,867        | 0,422        | 0,931        | 0,449 | 0,268 | 0,666 | 0,290 | 0,647 | 0,456 | 0,649 | 0,554 | 0,051 | 0,047 | 0,062 | 0,109 |
| FC1  | 0,592 | 0,980 | 0,266 | 0,920 | 0,663        | 0,773        | 0,413        | 0,745        | 0,213 | 0,395 | 0,039 | 0,406 | 0,957 | 0,379 | 0,389 | 0,399 | 0,930 | 0,509 | 0,499 | 0,416 |
| FC2  | 0,897 | 0,466 | 0,371 | 0,490 | 0,055        | 0,045        | 0,022        | 0,042        | 0,940 | 0,707 | 0,573 | 0,610 | 0,914 | 0,612 | 0,886 | 0,584 | 0,899 | 0,611 | 0,591 | 0,499 |
| CP1  | 0,198 | 0,032 | 0,954 | 0,053 | 0,033        | 0,078        | 0,014        | 0,073        | 0,365 | 0,092 | 0,977 | 0,131 | 0,345 | 0,241 | 0,631 | 0,283 | 0,693 | 0,903 | 0,449 | 0,651 |
| CP2  | 0,522 | 0,149 | 0,737 | 0,228 | 0,070        | 0,169        | 0,019        | 0,142        | 0,414 | 0,105 | 0,565 | 0,121 | 0,878 | 0,842 | 0,636 | 0,971 | 0,660 | 0,982 | 0,516 | 0,759 |
| FC5  | 0,701 | 0,237 | 0,392 | 0,424 | 0,120        | 0,019        | 0,747        | 0,064        | 0,954 | 0,941 | 0,780 | 0,882 | 0,667 | 0,353 | 0,690 | 0,503 | 0,449 | 0,101 | 0,425 | 0,166 |
| FC6  | 0,341 | 0,854 | 0,035 | 0,551 | 0,089        | 0,094        | 0,255        | 0,097        | 0,974 | 0,619 | 0,923 | 0,688 | 0,993 | 0,571 | 0,356 | 0,734 | 0,745 | 0,976 | 0,253 | 0,935 |
| CP5  | 0,734 | 0,721 | 0,400 | 0,907 | 0,907        | 0,755        | 0,934        | 0,906        | 0,478 | 0,222 | 0,650 | 0,353 | 0,654 | 0,561 | 0,392 | 0,705 | 0,084 | 0,088 | 0,049 | 0,195 |
| CP6  | 0,457 | 0,610 | 0,817 | 0,664 | 0,566        | 0,883        | 0,127        | 0,779        | 0,591 | 0,687 | 0,072 | 0,752 | 0,588 | 0,714 | 0,709 | 0,858 | 0,331 | 0,377 | 0,196 | 0,376 |
| TP9  | 0,175 | 0,019 | 0,642 | 0,058 | 0,272        | 0,127        | 0,624        | 0,185        | 0,345 | 0,216 | 0,416 | 0,222 | 0,997 | 0,900 | 0,708 | 0,988 | 0,096 | 0,149 | 0,097 | 0,272 |
| TP10 | 0,249 | 0,054 | 0,646 | 0,134 | 0,169        | 0,043        | 0,970        | 0,101        | 0,583 | 0,405 | 0,593 | 0,502 | 0,746 | 0,452 | 0,498 | 0,682 | 0,662 | 0,924 | 0,103 | 0,991 |
| FT9  | 0,059 | 0,003 | 0,968 | 0,007 | 0,380        | 0,265        | 0,645        | 0,297        | 0,314 | 0,173 | 0,370 | 0,239 | 0,924 | 0,990 | 0,462 | 0,997 | 0,169 | 0,275 | 0,124 | 0,409 |
| FT10 | 0,012 | 0,004 | 0,266 | 0,004 | 0,428        | 0,554        | 0,176        | 0,579        | 0,489 | 0,250 | 0,618 | 0,290 | 0,919 | 0,819 | 0,595 | 0,789 | 0,156 | 0,153 | 0,086 | 0,227 |
| F1   | 0,191 | 0,097 | 0,173 | 0,221 | 0,280        | 0,165        | 0,278        | 0,357        | 0,250 | 0,114 | 0,241 | 0,261 | 0,147 | 0,077 | 0,154 | 0,164 | 0,089 | 0,056 | 0,071 | 0,115 |
| F2   | 0,283 | 0,291 | 0,213 | 0,497 | 0,118        | 0,253        | 0,242        | 0,115        | 0,338 | 0,137 | 0,392 | 0,277 | 0,266 | 0,209 | 0,196 | 0,336 | 0,105 | 0,081 | 0,123 | 0,170 |
| C1   | 0,425 | 0,127 | 0,923 | 0,104 | 0,011        | 0,009        | 0,023        | 0,010        | 0,483 | 0,194 | 0,772 | 0,256 | 0,060 | 0,014 | 0,551 | 0,014 | 0,683 | 0,297 | 0,877 | 0,196 |
| C2   | 0,783 | 0,482 | 0,886 | 0,510 | 0,314        | 0,659        | 0,133        | 0,462        | 0,372 | 0,120 | 0,996 | 0,163 | 0,884 | 0,821 | 0,846 | 0,879 | 0,771 | 0,848 | 0,462 | 0,636 |
| P1   | 0,371 | 0,126 | 0,897 | 0,144 | 0,389        | 0,626        | 0,152        | 0,500        | 0,252 | 0,057 | 0,966 | 0,084 | 0,931 | 0,906 | 0,996 | 0,854 | 0,441 | 0,646 | 0,475 | 0,935 |
| P2   | 0,504 | 0,137 | 0,812 | 0,218 | 0,304        | 0,440        | 0,104        | 0,384        | 0,516 | 0,153 | 0,453 | 0,144 | 0,868 | 0,939 | 0,592 | 0,972 | 0,656 | 0,982 | 0,537 | 0,763 |
| AF3  | 0,936 | 0,369 | 0,281 | 0,489 | <b>0,094</b> | <b>0,039</b> | 0,584        | <b>0,036</b> | 0,179 | 0,100 | 0,141 | 0,148 | 0,158 | 0,187 | 0,187 | 0,183 | 0,150 | 0,179 | 0,171 | 0,190 |
| AF4  | 0,259 | 0,488 | 0,118 | 0,487 | 0,167        | 0,146        | 0,409        | 0,152        | 0,167 | 0,052 | 0,231 | 0,104 | 0,205 | 0,184 | 0,217 | 0,251 | 0,152 | 0,126 | 0,189 | 0,190 |
| FC3  | 0,609 | 0,107 | 0,431 | 0,214 | 0,058        | 0,006        | 0,342        | 0,013        | 0,587 | 0,726 | 0,872 | 0,848 | 0,337 | 0,088 | 0,709 | 0,201 | 0,402 | 0,059 | 0,435 | 0,102 |
| FC4  | 0,841 | 0,532 | 0,170 | 0,636 | 0,033        | 0,064        | 0,046        | 0,044        | 0,973 | 0,625 | 0,868 | 0,685 | 0,639 | 0,346 | 0,442 | 0,395 | 0,608 | 0,897 | 0,220 | 0,987 |
| CP3  | 0,204 | 0,048 | 0,529 | 0,067 | 0,181        | 0,351        | 0,044        | 0,315        | 0,750 | 0,219 | 0,392 | 0,277 | 0,314 | 0,205 | 0,669 | 0,247 | 0,739 | 0,796 | 0,483 | 0,614 |
| CP4  | 0,218 | 0,024 | 0,841 | 0,056 | 0,167        | 0,403        | 0,025        | 0,329        | 0,717 | 0,533 | 0,074 | 0,611 | 0,339 | 0,418 | 0,395 | 0,508 | 0,869 | 0,801 | 0,533 | 0,601 |
| PO3  | 0,950 | 0,830 | 0,920 | 0,796 | 0,943        | 0,844        | 0,482        | 0,953        | 0,350 | 0,148 | 0,820 | 0,163 | 0,517 | 0,522 | 0,842 | 0,596 | 0,071 | 0,091 | 0,212 | 0,211 |
| PO4  | 0,655 | 0,760 | 0,840 | 0,805 | 0,899        | 0,954        | 0,244        | 0,988        | 0,896 | 0,417 | 0,354 | 0,354 | 0,882 | 0,694 | 0,234 | 0,671 | 0,099 | 0,108 | 0,199 | 0,212 |
| F5   | 0,737 | 0,663 | 0,157 | 0,932 | 0,371        | 0,094        | 0,772        | 0,155        | 0,996 | 0,814 | 0,335 | 0,909 | 0,794 | 0,254 | 0,268 | 0,381 | 0,683 | 0,184 | 0,335 | 0,313 |
| F6   | 0,078 | 0,190 | 0,060 | 0,153 | 0,311        | 0,306        | 0,407        | 0,251        | 0,380 | 0,183 | 0,443 | 0,314 | 0,679 | 0,980 | 0,205 | 0,947 | 0,383 | 0,582 | 0,102 | 0,750 |
| C5   | 0,341 | 0,048 | 0,461 | 0,131 | 0,107        | 0,061        | 0,229        | 0,112        | 0,696 | 0,323 | 0,840 | 0,356 | 0,742 | 0,974 | 0,425 | 0,823 | 0,128 | 0,169 | 0,191 | 0,165 |
| C6   | 0,279 | 0,047 | 0,580 | 0,115 | 0,092        | 0,131        | 0,206        | 0,116        | 0,937 | 0,605 | 0,981 | 0,705 | 0,212 | 0,319 | 0,053 | 0,303 | 0,084 | 0,136 | 0,037 | 0,144 |
| P5   | 0,287 | 0,234 | 0,453 | 0,445 | 0,491        | 0,319        | 0,924        | 0,519        | 0,328 | 0,108 | 0,729 | 0,196 | 0,222 | 0,156 | 0,285 | 0,317 | 0,059 | 0,076 | 0,108 | 0,250 |
| P6   | 0,499 | 0,542 | 0,998 | 0,616 | 1,000        | 0,774        | 0,241        | 0,828        | 0,477 | 0,767 | 0,042 | 0,749 | 0,421 | 0,785 | 0,126 | 0,930 | 0,089 | 0,092 | 0,199 | 0,201 |
| AF7  | 0,703 | 0,949 | 0,199 | 0,860 | 0,486        | 0,336        | 0,737        | 0,417        | 0,220 | 0,208 | 0,119 | 0,218 | 0,656 | 0,845 | 0,268 | 0,971 | 0,375 | 0,756 | 0,147 | 0,747 |
| AF8  | 0,642 | 0,931 | 0,299 | 0,789 | 0,393        | 0,199        | 0,961        | 0,241        | 0,267 | 0,180 | 0,160 | 0,257 | 0,389 | 0,495 | 0,278 | 0,694 | 0,176 | 0,174 | 0,173 | 0,280 |
| FT7  | 0,285 | 0,023 | 0,426 | 0,074 | 0,192        | 0,029        | 0,901        | 0,080        | 0,596 | 0,502 | 0,546 | 0,474 | 0,532 | 0,878 | 0,216 | 0,694 | 0,210 | 0,366 | 0,131 | 0,378 |
| FT8  | 0,417 | 0,097 | 0,355 | 0,194 | 0,123        | 0,065        | 0,587        | 0,089        | 0,916 | 0,930 | 0,499 | 0,907 | 0,701 | 0,251 | 0,295 | 0,310 | 0,668 | 0,961 | 0,246 | 0,959 |



|     |       |       |       |       |              |              |              |              |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
|-----|-------|-------|-------|-------|--------------|--------------|--------------|--------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| TP7 | 0,336 | 0,234 | 0,232 | 0,459 | 0,277        | 0,149        | 0,354        | 0,335        | 0,292 | 0,128 | 0,326 | 0,267 | 0,130 | 0,053 | 0,181 | 0,142 | 0,043 | 0,023 | 0,049 | 0,087 |
| TP8 | 0,291 | 0,052 | 0,612 | 0,117 | 0,642        | 0,603        | 0,491        | 0,657        | 0,955 | 0,741 | 0,995 | 0,723 | 0,858 | 0,590 | 0,517 | 0,759 | 0,379 | 0,835 | 0,049 | 0,926 |
| PO7 | 0,875 | 0,753 | 0,944 | 0,788 | 0,586        | 0,516        | 0,742        | 0,609        | 0,367 | 0,198 | 0,952 | 0,226 | 0,259 | 0,283 | 0,445 | 0,286 | 0,052 | 0,072 | 0,099 | 0,129 |
| PO8 | 0,556 | 0,644 | 0,949 | 0,711 | 0,558        | 0,430        | 0,489        | 0,490        | 0,805 | 0,657 | 0,213 | 0,648 | 0,568 | 0,857 | 0,279 | 0,847 | 0,091 | 0,128 | 0,098 | 0,186 |
| Fpz | 0,000 | 0,002 | 0,001 | 0,002 | <b>0,001</b> | <b>0,003</b> | <b>0,037</b> | <b>0,005</b> | 0,464 | 0,184 | 0,506 | 0,248 | 0,541 | 0,437 | 0,624 | 0,409 | 0,200 | 0,173 | 0,252 | 0,190 |
| CPz | 0,365 | 0,290 | 0,223 | 0,476 | 0,723        | 0,393        | 0,929        | 0,660        | 0,163 | 0,039 | 0,532 | 0,078 | 0,300 | 0,168 | 0,348 | 0,350 | 0,262 | 0,183 | 0,248 | 0,423 |
| Poz | 0,734 | 0,916 | 0,884 | 0,952 | 0,872        | 0,705        | 0,526        | 0,848        | 0,324 | 0,122 | 0,972 | 0,114 | 0,721 | 0,501 | 1,000 | 0,640 | 0,169 | 0,238 | 0,270 | 0,395 |
| Oz  | 0,880 | 0,468 | 0,899 | 0,582 | 0,857        | 0,825        | 0,607        | 0,837        | 0,395 | 0,217 | 0,763 | 0,217 | 0,608 | 0,501 | 0,752 | 0,538 | 0,087 | 0,110 | 0,162 | 0,159 |

Tabelle 11: Korrelation zwischen HRV und EEG: P-Werte für Stimulation Tragus externus und Crus helcis (Machetanz et al., 2021b)

|      | DELTA |       |       |       | THETA        |              |              |              | ALPHA |       |       |       | BETA  |       |              |       | GAMMA        |              |              |              |
|------|-------|-------|-------|-------|--------------|--------------|--------------|--------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------------|-------|--------------|--------------|--------------|--------------|
|      | RMSSD | pNN50 | SDNN  | rrHRV | RMSSD        | pNN50        | SDNN         | rrHRV        | RMSSD | pNN50 | SDNN  | rrHRV | RMSSD | pNN50 | SDNN         | rrHRV | RMSSD        | pNN50        | SDNN         | rrHRV        |
| Fp1  | 0,191 | 0,279 | 0,414 | 0,370 | <b>0,000</b> | <b>0,000</b> | 0,062        | <b>0,000</b> | 0,811 | 0,577 | 0,145 | 0,449 | 0,956 | 0,989 | 0,000        | 0,819 | 0,946        | 0,954        | <b>0,000</b> | 0,780        |
| Fp2  | 0,174 | 0,228 | 0,573 | 0,296 | <b>0,000</b> | <b>0,000</b> | 0,144        | <b>0,000</b> | 0,922 | 0,633 | 0,942 | 0,559 | 0,018 | 0,009 | 0,016        | 0,011 | 0,252        | 0,148        | <b>0,001</b> | 0,122        |
| F3   | 0,463 | 0,459 | 0,512 | 0,228 | 0,002        | 0,001        | 0,986        | 0,000        | 0,506 | 0,535 | 0,297 | 0,343 | 0,076 | 0,023 | 0,665        | 0,009 | 0,026        | 0,005        | 0,684        | 0,001        |
| F4   | 0,675 | 0,653 | 0,925 | 0,777 | 0,006        | 0,006        | 0,085        | 0,001        | 0,651 | 0,366 | 0,650 | 0,585 | 0,950 | 0,966 | 0,000        | 0,831 | 0,678        | 0,632        | 0,000        | 0,793        |
| C3   | 0,222 | 0,228 | 0,941 | 0,212 | 0,008        | 0,015        | 0,185        | 0,014        | 0,820 | 0,601 | 0,648 | 0,624 | 0,160 | 0,276 | 0,276        | 0,299 | 0,614        | 0,581        | 0,018        | 0,394        |
| C4   | 0,805 | 0,553 | 0,542 | 0,647 | 0,084        | 0,102        | 0,344        | 0,165        | 0,800 | 0,577 | 0,891 | 0,656 | 0,199 | 0,341 | 0,091        | 0,356 | 0,891        | 0,815        | 0,006        | 0,876        |
| P3   | 0,862 | 0,797 | 0,620 | 0,788 | 0,468        | 0,639        | 0,455        | 0,343        | 0,242 | 0,184 | 0,826 | 0,322 | 0,872 | 0,629 | 0,630        | 0,759 | 0,276        | 0,270        | 0,024        | 0,467        |
| P4   | 0,837 | 0,897 | 0,914 | 0,808 | 0,294        | 0,362        | 0,683        | 0,264        | 0,232 | 0,171 | 0,732 | 0,227 | 0,884 | 0,591 | 0,607        | 0,658 | 0,382        | 0,313        | 0,018        | 0,654        |
| O1   | 0,877 | 0,894 | 0,620 | 0,718 | 0,469        | 0,624        | 0,396        | 0,380        | 0,327 | 0,301 | 0,761 | 0,391 | 0,456 | 0,300 | 0,290        | 0,455 | 0,243        | 0,184        | 0,032        | 0,169        |
| O2   | 0,607 | 0,578 | 0,728 | 0,882 | 0,447        | 0,602        | 0,562        | 0,358        | 0,370 | 0,342 | 0,745 | 0,365 | 0,934 | 0,714 | 0,224        | 0,869 | 0,258        | 0,240        | 0,045        | 0,685        |
| F7   | 0,200 | 0,186 | 0,137 | 0,238 | 0,003        | 0,003        | 0,086        | 0,003        | 0,672 | 0,523 | 0,054 | 0,746 | 0,770 | 0,695 | 0,001        | 0,739 | 0,625        | 0,565        | 0,001        | 0,675        |
| F8   | 0,802 | 0,765 | 0,756 | 0,679 | 0,027        | 0,050        | 0,234        | 0,029        | 0,673 | 0,348 | 0,769 | 0,430 | 0,550 | 0,508 | 0,000        | 0,216 | 0,679        | 0,744        | 0,010        | 0,812        |
| T7   | 0,529 | 0,574 | 0,584 | 0,512 | 0,015        | 0,021        | 0,111        | 0,016        | 0,436 | 0,286 | 0,016 | 0,482 | 0,716 | 0,663 | 0,001        | 0,803 | 0,446        | 0,388        | 0,003        | 0,486        |
| T8   | 0,901 | 0,800 | 0,640 | 0,676 | 0,032        | 0,053        | 0,419        | 0,039        | 0,732 | 0,408 | 0,744 | 0,559 | 0,977 | 0,991 | 0,008        | 0,609 | 0,414        | 0,354        | 0,060        | 0,721        |
| P7   | 0,760 | 0,614 | 0,736 | 0,947 | 0,930        | 0,721        | 0,481        | 0,894        | 0,507 | 0,357 | 0,786 | 0,628 | 0,598 | 0,485 | 0,168        | 0,682 | 0,470        | 0,463        | 0,156        | 0,654        |
| P8   | 0,473 | 0,444 | 0,925 | 0,734 | 0,724        | 0,618        | 0,842        | 0,907        | 0,449 | 0,298 | 0,786 | 0,505 | 0,691 | 0,520 | 0,597        | 0,741 | 0,369        | 0,393        | 0,564        | 0,608        |
| Fz   | 0,000 | 0,000 | 0,210 | 0,000 | <b>0,000</b> | <b>0,000</b> | 0,150        | <b>0,000</b> | 0,632 | 0,559 | 0,699 | 0,493 | 0,112 | 0,189 | <b>0,005</b> | 0,220 | 0,995        | 0,920        | 0,000        | 0,733        |
| Cz   | 0,882 | 0,963 | 0,515 | 0,899 | 0,075        | 0,046        | 0,995        | 0,046        | 0,174 | 0,121 | 0,316 | 0,176 | 0,638 | 0,650 | 0,638        | 0,560 | 0,886        | 0,515        | 0,689        | 0,346        |
| Pz   | 0,112 | 0,054 | 0,358 | 0,042 | 0,013        | 0,020        | 0,270        | 0,011        | 0,328 | 0,308 | 0,519 | 0,358 | 0,919 | 0,885 | 0,654        | 0,868 | 0,647        | 0,793        | 0,005        | 0,948        |
| Iz   | 0,640 | 0,668 | 0,928 | 0,964 | 0,136        | 0,203        | 0,371        | 0,103        | 0,477 | 0,495 | 0,526 | 0,414 | 0,810 | 0,470 | 0,680        | 0,745 | 0,136        | 0,105        | 0,136        | 0,310        |
| FC1  | 0,166 | 0,225 | 0,073 | 0,460 | 0,846        | 0,796        | 0,341        | 0,410        | 0,553 | 0,525 | 0,812 | 0,728 | 0,867 | 0,841 | 0,671        | 0,604 | 0,838        | 0,490        | 0,728        | 0,368        |
| FC2  | 0,283 | 0,254 | 0,066 | 0,728 | 0,989        | 1,000        | 0,760        | 0,591        | 0,790 | 0,536 | 0,909 | 0,751 | 0,600 | 0,641 | 0,979        | 0,486 | 0,854        | 0,543        | 0,710        | 0,352        |
| CP1  | 0,294 | 0,173 | 0,847 | 0,147 | 0,034        | 0,051        | 0,355        | 0,035        | 0,226 | 0,160 | 0,574 | 0,217 | 0,688 | 0,779 | 0,861        | 0,874 | 0,736        | 0,707        | 0,247        | 0,526        |
| CP2  | 0,421 | 0,295 | 0,706 | 0,567 | 0,018        | 0,025        | 0,457        | 0,026        | 0,209 | 0,141 | 0,390 | 0,196 | 0,963 | 0,865 | 0,746        | 0,823 | 0,817        | 0,757        | 0,155        | 0,525        |
| FC5  | 0,049 | 0,032 | 0,647 | 0,045 | 0,000        | 0,000        | 0,194        | 0,001        | 0,685 | 0,819 | 0,037 | 0,938 | 0,100 | 0,082 | 0,065        | 0,100 | 0,228        | 0,098        | 0,011        | 0,124        |
| FC6  | 0,844 | 0,880 | 0,956 | 0,888 | 0,014        | 0,014        | 0,234        | 0,013        | 0,855 | 0,767 | 0,516 | 0,915 | 0,411 | 0,498 | 0,005        | 0,263 | 0,736        | 0,775        | 0,097        | 0,761        |
| CP5  | 0,507 | 0,448 | 0,534 | 0,250 | 0,309        | 0,413        | 0,325        | 0,208        | 0,529 | 0,384 | 0,499 | 0,611 | 0,590 | 0,793 | 0,165        | 0,671 | 0,348        | 0,475        | 0,160        | 0,476        |
| CP6  | 0,579 | 0,623 | 0,853 | 0,893 | 0,366        | 0,453        | 0,677        | 0,349        | 0,447 | 0,308 | 0,832 | 0,437 | 0,568 | 0,844 | 0,066        | 0,734 | 0,631        | 0,642        | 0,038        | 0,917        |
| TP9  | 0,027 | 0,029 | 0,425 | 0,022 | 0,003        | 0,004        | 0,120        | 0,004        | 0,915 | 0,854 | 0,170 | 0,889 | 0,817 | 0,913 | 0,046        | 0,673 | 0,568        | 0,633        | 0,111        | 0,885        |
| TP10 | 0,599 | 0,485 | 0,986 | 0,769 | 0,020        | 0,012        | 0,441        | 0,020        | 0,960 | 0,743 | 0,895 | 0,675 | 0,368 | 0,468 | 0,045        | 0,242 | 0,330        | 0,357        | 0,066        | 0,399        |
| FT9  | 0,000 | 0,000 | 0,026 | 0,000 | 0,015        | 0,044        | 0,151        | 0,024        | 0,586 | 0,898 | 0,277 | 0,741 | 0,151 | 0,303 | 0,000        | 0,317 | 0,728        | 0,854        | 0,000        | 0,844        |
| FT10 | 0,998 | 0,878 | 0,264 | 0,601 | 0,487        | 0,546        | 0,405        | 0,362        | 0,298 | 0,243 | 0,802 | 0,297 | 0,776 | 0,797 | 0,000        | 0,380 | 0,614        | 0,659        | 0,003        | 0,967        |
| F1   | 0,401 | 0,281 | 0,301 | 0,296 | 0,347        | 0,400        | 0,696        | 0,480        | 0,405 | 0,320 | 0,320 | 0,309 | 0,624 | 0,593 | 0,573        | 0,553 | 0,422        | 0,437        | 0,782        | 0,419        |
| F2   | 0,757 | 0,721 | 0,715 | 0,933 | 0,001        | 0,000        | 0,142        | 0,001        | 0,509 | 0,395 | 0,754 | 0,447 | 0,831 | 0,946 | 0,008        | 0,819 | 0,643        | 0,622        | 0,000        | 0,845        |
| C1   | 0,046 | 0,005 | 0,893 | 0,003 | 0,007        | 0,009        | 0,381        | 0,012        | 0,245 | 0,158 | 0,488 | 0,188 | 0,174 | 0,187 | 0,610        | 0,224 | 0,546        | 0,134        | 0,394        | 0,093        |
| C2   | 0,791 | 0,926 | 0,105 | 0,777 | 0,058        | 0,082        | 0,754        | 0,066        | 0,229 | 0,144 | 0,264 | 0,178 | 0,753 | 0,861 | 0,954        | 0,972 | 0,941        | 0,603        | 0,559        | 0,429        |
| P1   | 0,232 | 0,153 | 0,190 | 0,116 | 0,076        | 0,138        | 0,328        | 0,073        | 0,217 | 0,179 | 0,623 | 0,261 | 0,928 | 0,872 | 0,647        | 0,894 | 0,582        | 0,790        | 0,003        | 0,965        |
| P2   | 0,204 | 0,096 | 0,516 | 0,069 | 0,043        | 0,062        | 0,440        | 0,041        | 0,237 | 0,200 | 0,517 | 0,244 | 0,923 | 0,859 | 0,590        | 0,903 | 0,834        | 0,742        | 0,022        | 0,393        |
| AF3  | 0,289 | 0,224 | 0,104 | 0,245 | <b>0,000</b> | <b>0,000</b> | 0,083        | <b>0,000</b> | 0,491 | 0,404 | 0,916 | 0,306 | 0,279 | 0,255 | <b>0,002</b> | 0,373 | 0,842        | 0,784        | 0,001        | 0,895        |
| AF4  | 0,762 | 0,760 | 0,892 | 0,848 | <b>0,002</b> | <b>0,001</b> | <b>0,036</b> | <b>0,001</b> | 0,389 | 0,236 | 0,999 | 0,259 | 0,995 | 0,926 | <b>0,001</b> | 0,982 | 0,739        | 0,708        | 0,000        | 0,857        |
| FC3  | 0,026 | 0,019 | 0,509 | 0,007 | 0,000        | 0,000        | 0,152        | 0,000        | 0,157 | 0,226 | 0,070 | 0,400 | 0,081 | 0,053 | 0,123        | 0,100 | 0,441        | 0,126        | 0,149        | 0,148        |
| FC4  | 0,917 | 0,828 | 0,895 | 0,406 | 0,049        | 0,041        | 0,124        | 0,022        | 0,821 | 0,910 | 0,524 | 0,990 | 0,218 | 0,269 | 0,123        | 0,195 | <b>0,867</b> | <b>0,919</b> | <b>0,201</b> | <b>0,955</b> |

|            |       |       |       |       |              |              |       |       |       |       |       |       |       |       |              |       |       |       |              |       |
|------------|-------|-------|-------|-------|--------------|--------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------------|-------|-------|-------|--------------|-------|
| <b>CP3</b> | 0,384 | 0,356 | 0,436 | 0,193 | 0,191        | 0,297        | 0,302 | 0,169 | 0,395 | 0,272 | 0,822 | 0,409 | 0,387 | 0,483 | 0,413        | 0,450 | 0,738 | 0,715 | 0,173        | 0,556 |
| <b>CP4</b> | 0,440 | 0,259 | 0,947 | 0,167 | 0,064        | 0,092        | 0,518 | 0,100 | 0,396 | 0,270 | 0,910 | 0,382 | 0,451 | 0,632 | 0,289        | 0,637 | 0,968 | 0,671 | 0,008        | 0,346 |
| <b>PO3</b> | 0,984 | 0,975 | 0,534 | 0,580 | 0,674        | 0,873        | 0,491 | 0,517 | 0,281 | 0,247 | 0,806 | 0,393 | 0,551 | 0,412 | 0,457        | 0,671 | 0,265 | 0,313 | 0,041        | 0,625 |
| <b>PO4</b> | 0,805 | 0,841 | 0,767 | 0,896 | 0,425        | 0,585        | 0,584 | 0,395 | 0,298 | 0,271 | 0,722 | 0,296 | 0,925 | 0,630 | 0,623        | 0,842 | 0,320 | 0,374 | 0,182        | 0,796 |
| <b>F5</b>  | 0,749 | 0,744 | 0,392 | 0,819 | 0,001        | 0,000        | 0,101 | 0,001 | 0,693 | 0,747 | 0,092 | 0,754 | 0,051 | 0,018 | 0,113        | 0,031 | 0,058 | 0,048 | 0,180        | 0,145 |
| <b>F6</b>  | 0,882 | 0,837 | 0,441 | 0,863 | 0,017        | 0,017        | 0,073 | 0,010 | 0,967 | 0,741 | 0,919 | 0,787 | 0,422 | 0,271 | 0,042        | 0,171 | 0,483 | 0,251 | 0,049        | 0,187 |
| <b>C5</b>  | 0,061 | 0,027 | 0,498 | 0,016 | 0,004        | 0,007        | 0,137 | 0,005 | 0,852 | 0,627 | 0,040 | 0,748 | 0,700 | 0,830 | 0,001        | 0,819 | 0,856 | 0,865 | 0,001        | 0,770 |
| <b>C6</b>  | 0,907 | 0,949 | 0,874 | 0,993 | 0,080        | 0,153        | 0,540 | 0,162 | 0,643 | 0,368 | 0,534 | 0,477 | 0,979 | 0,851 | 0,005        | 0,886 | 0,643 | 0,578 | 0,015        | 0,561 |
| <b>P5</b>  | 0,459 | 0,382 | 0,916 | 0,687 | 0,977        | 0,778        | 0,506 | 0,783 | 0,346 | 0,267 | 0,991 | 0,472 | 0,884 | 0,706 | 0,312        | 0,983 | 0,257 | 0,371 | 0,088        | 0,650 |
| <b>P6</b>  | 0,555 | 0,545 | 0,947 | 0,836 | 0,898        | 0,941        | 0,970 | 0,896 | 0,315 | 0,243 | 0,870 | 0,299 | 0,738 | 0,503 | 0,784        | 0,567 | 0,677 | 0,715 | 0,057        | 0,872 |
| <b>AF7</b> | 0,963 | 0,941 | 0,643 | 0,934 | 0,001        | 0,001        | 0,110 | 0,001 | 0,912 | 0,762 | 0,312 | 0,759 | 0,322 | 0,164 | 0,133        | 0,176 | 0,503 | 0,402 | 0,011        | 0,392 |
| <b>AF8</b> | 0,832 | 0,908 | 0,499 | 0,909 | 0,003        | 0,007        | 0,050 | 0,006 | 0,579 | 0,366 | 0,526 | 0,439 | 0,680 | 0,418 | 0,004        | 0,236 | 0,821 | 0,937 | 0,001        | 0,849 |
| <b>FT7</b> | 0,181 | 0,205 | 0,530 | 0,204 | 0,007        | 0,010        | 0,148 | 0,008 | 0,855 | 0,638 | 0,075 | 0,785 | 0,936 | 0,910 | 0,000        | 0,832 | 0,637 | 0,606 | 0,003        | 0,714 |
| <b>FT8</b> | 0,966 | 0,962 | 0,960 | 0,952 | 0,018        | 0,030        | 0,340 | 0,015 | 0,608 | 0,347 | 0,861 | 0,453 | 0,504 | 0,253 | 0,271        | 0,101 | 0,526 | 0,844 | 0,504        | 0,903 |
| <b>TP7</b> | 0,483 | 0,498 | 0,579 | 0,373 | 0,237        | 0,400        | 0,318 | 0,242 | 0,832 | 0,543 | 0,390 | 0,732 | 0,898 | 0,904 | 0,001        | 0,593 | 0,647 | 0,642 | 0,001        | 0,497 |
| <b>TP8</b> | 0,639 | 0,502 | 0,621 | 0,308 | 0,420        | 0,480        | 0,544 | 0,325 | 0,479 | 0,348 | 0,741 | 0,455 | 0,676 | 0,913 | 0,009        | 0,796 | 0,559 | 0,550 | 0,006        | 0,726 |
| <b>PO7</b> | 0,577 | 0,519 | 0,664 | 0,946 | 0,744        | 0,593        | 0,512 | 0,998 | 0,321 | 0,257 | 0,960 | 0,491 | 0,444 | 0,321 | 0,310        | 0,649 | 0,507 | 0,456 | 0,029        | 0,820 |
| <b>PO8</b> | 0,465 | 0,433 | 0,788 | 0,748 | 0,917        | 0,764        | 0,738 | 0,924 | 0,379 | 0,308 | 0,919 | 0,405 | 0,617 | 0,915 | 0,236        | 0,458 | 0,982 | 0,850 | 0,094        | 0,571 |
| <b>Fpz</b> | 0,039 | 0,069 | 0,268 | 0,140 | <b>0,000</b> | <b>0,000</b> | 0,082 | 0,002 | 0,447 | 0,290 | 0,610 | 0,172 | 0,880 | 0,923 | <b>0,000</b> | 0,632 | 0,843 | 0,805 | <b>0,000</b> | 0,933 |
| <b>CPz</b> | 0,401 | 0,327 | 0,252 | 0,341 | 0,963        | 0,802        | 0,421 | 0,903 | 0,209 | 0,152 | 0,225 | 0,178 | 0,432 | 0,415 | 0,406        | 0,388 | 0,447 | 0,487 | 0,483        | 0,493 |
| <b>Poz</b> | 0,297 | 0,167 | 0,250 | 0,130 | 0,035        | 0,076        | 0,197 | 0,044 | 0,394 | 0,407 | 0,641 | 0,402 | 0,737 | 0,957 | 0,307        | 0,877 | 0,727 | 0,908 | 0,002        | 0,777 |
| <b>Oz</b>  | 0,884 | 0,944 | 0,627 | 0,762 | 0,140        | 0,215        | 0,377 | 0,112 | 0,314 | 0,292 | 0,643 | 0,337 | 0,984 | 0,700 | 0,260        | 0,997 | 0,312 | 0,306 | 0,005        | 0,598 |

## 7 Diskussion

### 7.1 Einführung

Nach initial vielversprechenden Tierversuchen mit iVNS (Zabara et al., 1992) wurde die VNS zunächst bei therapierefraktären Epilepsien am Menschen eingesetzt. Nach Erhalt eines zunehmenden Verständnisses des Wirkmechanismus hat sich schließlich das Einsatzgebiet verbreitert, sodass die VNS aktuell u. a. auch bei Depressionen, neurodegenerativen Erkrankungen, neuropsychiatrischen Erkrankungen und Suchterkrankungen eingesetzt wird (Ansari et al., 2007; Beekwilder & Beems, 2010).

Der Wirkmechanismus der VNS ist jedoch weiterhin nicht vollständig geklärt. Wie schon oben erwähnt, ist der VN für die vegetative Versorgung des ganzen Körpers, sowohl motorisch als auch sensibel, zuständig. Ziel bei der VNS ist, sensible Fasern zu stimulieren und dadurch die Modulation von Projektionsstellen in kortikalen Strukturen zu erreichen. Vereinfacht dargestellt verursacht die Aktivierung von afferenten Fasern bei VNS therapeutische Effekte, während die Aktivierung von efferenten Fasern Nebenwirkungen verursacht (Vonck et al., 2007).

80 % der Fasern des VNs sind afferent und nur 20 % efferent. Hierbei können die Nervenfasern in drei Typen klassifiziert werden (Erlanger, J., Gasser 1937): stark myelinisierte A-Fasern (6–20µm), mild myelinisierte B-Fasern (1–5 µm) und sehr wenig oder nicht myelinisierte C-Fasern (0.2–1µm) (Dubois & Foley, 1937). Abhängig davon, wie stark die Fasern myelinisiert sind, sind das Niveau der Erregbarkeit und die Reiz-Übertragungsgeschwindigkeit unterschiedlich, d. h. je stärker die Fasern myelinisiert sind, desto kleiner muss der Reiz sein, um eine Reaktion auszulösen und desto größer ist die Leitungsgeschwindigkeit (Groves & Brown, 2005). Typ A- und Typ C-Fasern übertragen afferente, viszerale Reizungen zum ZNS. Typ B-Fasern sind für die efferente, parasympathische Versorgung zuständig und üben ihre Tätigkeiten an inneren Organen aus (Ruffoli et al., 2011).

Aufgrund von unterschiedlichen Myelinisierungsgraden von Nervenfasern des VN, ist es möglich, durch bestimmte Stimulationsparameter spezifische Fasern des VNs zu stimulieren (Paintal, 1973; Rutecki, 1990). Eine Studie von Woodbury et al. (Woodbury, 1990) berichtete in diesem Zusammenhang über die mögliche Ausübung von antikonvulsiven Effekten der VNS durch die Aktivierung von C-Fasern. Jedoch hat die Zerstörung von C-Fasern in Tierstudien keinen Einfluss auf die antikonvulsiven Effekte der VNS gezeigt (Krahl et al., 2001). Dafür,

dass die antikonvulsiven Effekte nicht durch C-Fasern vermittelt sind, spricht auch die Tatsache, dass die Proband:innen bei der VNS keine Schmerzen empfinden (Safi et al., 2016). Dennoch kann durch die Ergebnisse von bisher durchgeführten Studien nicht eindeutig festgestellt werden, durch welche Fasern (A, B, C) der VN seine antiepileptische Wirkung ausübt (Seki et al., 2014).

Um die Möglichkeit des Auftauchens von kardialen Nebenwirkungen zu minimieren, wird die Stimulation des VN auf der linken Seite als Standard angesehen.

Obwohl VNS im Allgemeinen gut toleriert wurde (Ramsay et al., 1994), ist die Methodik eingeschränkt durch die Komplikationsmöglichkeiten sowohl operations- als auch stimulationsassoziiert sowie durch hohe Kosten. Aufgrund dessen wurde intensiv nach einer nicht-invasiven Alternative gesucht. Da die mechanische Ohrstimulation (z. B. Akupressur, Akupunktur) der VNS vergleichbare Effekte gezeigt hat (Gao et al., 2012; He et al., 2012; Hsu et al., 2007) und anatomische Kenntnisse über die Ohrmuschelinnervation von afferenten Fasern des VN (ABVN) beschrieben waren (Peuker & Filler, 2002), wurde die Theorie aufgestellt, dass taVNS ähnliche Effekte hervorrufen kann wie iVNS (Ventureyra, 2000).

Bis jetzt durchgeführte Studien sind mit verschiedenen Stimulationsparametern durchgeführt worden, mit dem Ziel geeignete Stimulationsparameter zu evaluieren und Kurzzeit- und Langzeitwirkung/-nebenwirkungen zu entdecken (Yap et al., 2020). Die Ergebnisse sind jedoch sehr heterogen, sodass es bis dato keine festgelegten, empfohlenen Stimulationsparameter zur taVNS gibt.

Mehrere Studien verwendeten auch bildgebende Verfahren, mit dem Ziel, die Aktivierungsmuster des Gehirns bei taVNS zu beschreiben (Tabelle 13). Bei den Studien wurden unterschiedliche Stellen stimuliert und unterschiedliche Stimulationsparameter verwendet.

TaVNS des linken Tragus internus führte zu abgeschwächten BOLD-Signalen in den Bereichen des limbischen Systems und Temporallappens, wobei die Signale in Insula, Gyrus precentralis und Thalamus erhöht waren (T Kraus et al., 2007), wobei diese Veränderungen bei der Stimulation von Kontrollstellen (Ohrfläppchen) nicht zu beobachten waren. Diese Lokalisationen entsprechen den Projektionsstellen des Vagusnerves. Im Unterschied zu mehreren Studien, in welchen bei der VNS Hirnstammaktivierungen nicht zu beobachten waren, haben Dietrich et al. nicht nur eine Hirnstammaktivierung, sondern auch die Aktivierung

von kortikalen Projektionsstellen des Vagusnervs beschrieben, welche passend zu den vorbeschriebenen Studien waren (s.o.) (Dietrich et al., 2008).

Die beschriebenen fMRI-Aktivierungsmuster bei der taVNS ähneln der iVNS (Bohning et al., 2001; Narayanan et al., 2002). Jedoch soll erwähnt werden, dass die Ergebnisse sowohl von iVNS als auch von taVNS nicht komplett einheitlich sind und sich in den Aktivierungsmustern unterscheiden (Liu et al., 2003). Die Studie von Narayanan et al. zeigte durch taVNS bedingte Aktivierung von beidseitigen Thalami, Insulae, ipsilateralen Basalganglien, Gyrus postcentralis, Gyrus temporalis posterior superior rechts. Diese Stellen entsprechen auch den Projektionsstellen des Vagusnervs (Narayanan et al., 2002). Es wurde auch die Aktivierung von bestimmten Hirnarealen durch Sham-Stimulation des Ohrfläppchens beobachtet, jedoch waren die Effekte nicht so ausgeprägt wie bei der Stimulation von Cymba conchae (Yakunina et al., 2017).

Obwohl nur wenige Studien mit bildgebenden Verfahren durchgeführt wurden, wurde nicht in allen dieser Studien eine Aktivierung des Hirnstammes beobachtet (Kraus et al., 2007; Kraus et al., 2013). Andere Studien dagegen haben wiederum eine Aktivierung des Hirnstammes detektiert (Dietrich et al., 2008; Frangos et al., 2015; Yakunina et al., 2017). Diese Befunde sprechen für eine Aktivierung der VN-Kerne NTS und LC, die sich im Hirnstamm befinden.

Durch o.g. Diskrepanzen in den Ergebnissen der durchgeführten Studien entsteht die Frage, ob die geeigneten Stimulationsparameter zur Stimulierung von ABVN verwendet wurden.

Die Unklarheiten in diesem Bereich wurden auch von einer tierexperimentellen Studie unterstrichen, in der versucht wurde, durch Tracer-Injektion im Tragus die genauen Projektionsstellen des ABVN zu detektieren (Mahadi et al., 2019). Die Studie zeigte, dass die größte Anreicherung des Tracers im oberen Rückenmark, im paratrigeminalen Nucleus, Nucleus Cuneatus und im Spinal trigeminal Tract zu beobachten waren. Nur wenige Anteile von dem Tracer waren im NTS nachweisbar. Diese Ergebnisse stellen die bis dato angenommene Hypothese in Frage, ob die taVNS ihre Effekte durch ABVN oder durch NTS ausübt.

Nicht ausgeschlossen werden kann, dass durch die Stimulation von den durch ABVN versorgte Ohrmuschelareale die Fasern auch anderer Nerven gereizt werden. Da die Anatomie der Innervation der Ohrmuschel bis dato nicht vollständig untersucht ist, kann man nicht

ausschließen, dass die Stimulation von anderen Fasern auch bestimmte Effekte an HRV hervorrufen kann.

Die o.g. Stimulationen sind mit unterschiedlichen Stimulationssonden, unterschiedlichen Stimulationsparametern, an den unterschiedlichen Stimulationslokalisationen und während unterschiedlicher Zeiträume durchgeführt worden. Alle diese Unterschiede könnten mögliche Ursachen für die beobachteten heterogenen Ergebnisse sein.

Insgesamt zeigten sich nicht einheitliche Ergebnisse nach der Stimulation mit verschiedenen Stimulationsparametern und Stimulationslokalisationen. Außerdem wurden in jeder Studie selbstgemachte bzw. unterschiedliche Stimulationssonden verwendet. Die Studie aus dem Jahr 2016 zeigte auch eine große Variation bei der Ausdehnung des ABVN an der Ohrmuschel (Safi et al., 2016). Außerdem wurde berichtet, dass myelinisierte Fasern im ABVN deutlich weniger sind als im Halsbereich. All diese Umstände könnten eine gewisse Rolle für die heterogenen Ergebnisse gespielt haben.

Durch multiple Projektionen des VNs in ganzem Körper, ruft VNS unterschiedliche Veränderungen im Körper hervor, wie z. B. Veränderungen der HRV oder im EEG. Durch Beobachtung dieser Veränderungen ist es möglich, die Effekte von VNS zu beschreiben oder die aktuelle Stimulation zu monitoren, so dass Stimulationsparameter bei Bedarf angepasst werden können...

In unserer Studie haben wir 24 verschiedene Stimulationsparameter an sechs verschiedenen Stellen an der linken und rechten Ohrmuschel appliziert. Das Ziel der Studie war es, anhand der o.g. Bio-Marker (HRV; EEG) Stimulationseffekte von verschiedenen Stimulationsparametern, Stimulationsstellen und Stimulationsseiten zu erfassen.

## **7.2 HRV-Veränderungen als Biomarker**

Aufgrund seines großen Innervationsgebiets kann der Aktivierungsgrad des Vagusnervs durch verschiedene elektrophysiologische Biomarker festgestellt werden. Der kardiale Rhythmus sowie die HRV stellen solche Biomarker dar, da das Herz vom VN und sympathischen Fasern innerviert ist. Der VN besitzt multiple Projektionsstellen (sowohl direkt

als auch indirekt) in fast allen Ebenen des ZNSs, und die Schädigung von diesen ZNS-Projektionsstellen führt zu kardialen Funktionsstörungen. Dieses Phänomen spricht über enge neuro-kardiale Interaktion (Constantinescu et al., 2016). Ausgehend davon kann bei bestimmten Zuständen der Zustand des autonomen Nervensystems auch durch ein EKG beurteilt werden.

Mehrere Studien, welche die Korrelation zwischen VNS, HRV und HR untersuchten, zeigten größtenteils eine HR-Senkung und heterogene HRV-Veränderungen (Tabelle 12). Die Stimulationsparameter bei den Studien sind unterschiedlich, was den Fall unterstreicht, dass bis dato keine empfohlenen/festgelegten Stimulationsparameter für taVNS vorhanden sind.

Unsere Messungen zeigten, dass die Impulsbreite und Impulsintensität einen relevanten Einfluss auf bestimmte HRV-Parameter (SDNN, SD2) haben – je größer die Impulsintensität, Impulsbreite und Ladung sind, desto größer sind die SDNN und SD2-Werte. Außerdem zeigte bei der Analyse von SDNN, RMSSD und SD1/SD2 die Stimulationsseite einen relevanten Einfluss, wobei die Effekte von Cymba conchae und Tragus internus im Vergleich zu den anderen Stimulationslokalisationen ausgeprägter waren. Die Stimulation der rechten Ohrmuschel führte zur Erhöhung der o.g. Parameter, wobei die Stimulation der linken Seite zur Senkung geführt hat.

Diese Ergebnisse sind unerwartet und stehen im Widerspruch zu den Ergebnissen einer Studie aus dem Jahr 2017, bei welcher sich sowohl bei der Stimulation der linken als auch der rechten Seite ein signifikanter Anstieg von SDNN, aber keines sonstigen HRV-Parameters zeigte (De Couck et al., 2017). Die Sham-Stimulation der Ohrmuschel zeigte keine HRV-Veränderungen. Außerdem zeigte der Vergleich der Effekte von linkem und rechtem Vagus keine relevanten Unterschiede.

In der Studie von Id et al. wurden drei unterschiedliche Intensitäten (0.5 mA, 1.0 mA und 1.5 mA) bei der Stimulation der linken Cymba conchae erforscht (Id et al., 2019). Im Vergleich zur Baseline (Zustand vor der Stimulation) wurde eine Erhöhung von RMSSD detektiert, aber kein relevanter Unterschied zwischen den Intensitäten gezeigt. Jedoch wurde die Erhöhung von RMSSD auch bei der Sham-Stimulation (Ohrläppchen) beobachtet, wobei der Effekt zwischen Stimulation von Cavum conchae und Ohrläppchen keinen relevanten Unterschied zeigte.

Die Ergebnisse bezüglich HRV-RMSSD sind auch nicht einheitlich. In die Studie von Constantinescu et al. waren 5 Patient:innen involviert, welche aufgrund von therapierefraktärer Epilepsie eine Implantation des VN-Stimulators bekommen haben (Constantinescu et al.,

2019). Die Studie zeigte RMSSD-Veränderungen nur in einem Patienten. Sonstige HRV-Parameter-Veränderungen wurden nicht beobachtet.

Die anatomischen Eigenschaften des VN (Myelinisierungsgrad) ermöglichen durch unterschiedliche Stimulationsparameter bestimmte, gewünschte Nervenfasern zu stimulieren. Angenommen wird, dass ABVN seine Wirkung durch myelinisierte A- und/oder B-Fasern ausübt (Ruffoli et al., 2011). Ausgehend von diesen Kenntnissen könnte der Grund für heterogene Ergebnisse der HRV bei VNS möglicherweise darin liegen, dass unterschiedliche Stimulationsparameter verschiedene Faseranteile aktivieren.

Die heterogenen Ergebnisse könnten auch durch das unterschiedliche Alter der Proband:innen/Patient:innen bedingt sein. Die Studien zeigten, dass jüngere Proband:innen/Patient:innen im Vergleich zu den älteren eine höhere HRV haben (Ruiz Vargas et al., 2016). In den bis bisher durchgeführten Studien unterscheidet sich das Alter der Proband:innen/Patient:innen zum Teil deutlich voneinander, so dass dies ein Einflussfaktor sein könnte.

### **7.3 EEG-Veränderungen als Biomarker**

Wie schon erwähnt wurde, zeigte in unserer Studie die Stimulationen von Cymba conchae und Tragus internus die größten HRV-Veränderungen. Deshalb wurden die bei dieser Stimulation aufgetretenen EEG-Veränderungen genauer untersucht. Über eine positive Korrelationen zwischen Veränderungen von Delta-, Theta, Beta- und Gamma-Frequenzbändern und HRV-Veränderungen wird auch in einer Studie von Clarençon et al. berichtet (Clarençon et al., 2014).

Im frontalen Bereich des Kortexes wurde eine Änderung der Theta- und Delta-Wellen detektiert. Hier soll erwähnt werden, dass diese Effekte nicht nur bei der Stimulation von Cymba conchae und Tragus internus zu beobachten waren, sondern auch bei der Stimulation von Crus helcis und Tragus externus. Heterogene Veränderungen waren in höheren Frequenzen-Bändern im frontalen Bereich (Alpha- und Beta-Wellen) und im fronto-parietalen Bereich (Gamma-Wellen) zu beobachten. In einer tierexperimentellen Studie wurde gezeigt,



dass das parasympathische Nervensystem durch den frontalen Kortex moduliert wird (Ter Horst & Postema, 1997), wobei eine reduzierte/erhöhte Aktivierung des präfrontalen Kortex zur reduzierten/erhöhten parasympathischen Aktivierung führte (Lane et al., 2009; Ruiz Vargas et al., 2016). Diese Ergebnisse im Zusammenhang mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie deuten darauf hin, dass nach der Stimulation der o.g. Stellen der Ohrmuschel der Aktivierungsgrad des parasympathischen Nervensystems erhöht war.

Die Veränderungen im EEG-Muster wurden von anderen Studien in ähnlicher Weise beschrieben (Kibleur et al., 2018). Bei der linksseitigen invasiven Stimulation wurde die Erhöhung der Aktivität der Theta- und Delta-Wellen in frontalen, parietalen und okzipitalen Bereichen beobachtet. Erhöhte Aktivität von Theta- und Deltawellen im EEG nach Vagusnerv-Modulation wurde auch in anderen Studien berichtet (Kubota et al., 2001; Liou et al., 2014).

Die Studie von Marrosu et al. zeigte erhöhte Aktivität von Gamma-Frequenzbändern in beiden Hemisphären, wobei die Effekte rechts ausgeprägter waren als links (Marrosu et al., 2005). Außerdem wurde beobachtet, dass die Stimulation zur Desynchronisation in niedrigen Frequenzbändern geführt hat. Über ähnliche Effekte der VNS wurde auch in früheren Studien berichtet (Chase et al., 1967). Jedoch soll erwähnt werden, dass sich die Stimulationsparameter voneinander unterscheiden.

Die Stimulation der ABVN-versorgten Areale der Ohrmuschel führte in unserer Studie zu teilweise ähnlichen oszillatorischen EEG-Veränderungen wie in anderen Studien. Allerdings beobachteten wir diese Befunde auch bei der Stimulation von Arealen, die nach bisherigem Verständnis nicht durch den ABVN versorgt werden (Peuker & Filler, 2002). Dies legt die Interpretation nahe, dass ggf. auch andere Nerven zu diesen Effekten beitragen. Aus anatomischen Studien über die Innervation der Ohrmuschel wissen wir, dass die Innervation hauptsächlich durch den Nervus auricularis magnus (GAN), Ramus auricularis nervi vagi (ABVN), Nervus auriculotemporalis (ATN) und Nervus okzipitalis minor (LON) erfolgt (Peuker & Filler, 2002). Die genauen Verläufe dieser Nerven konnten in anatomisch-klinischen Studien allerdings nicht festgestellt werden (Tekdemir et al., 1998). Außerdem gibt es Diskrepanzen in den Berichten von Peuker et al. (Burger & Verkuil, 2018). Ausgehend davon kann man nicht ausschließen, dass die Stellen, die nach der Literatur keine ABVN-Fasern besitzen, doch von einer bestimmten Anzahl der Fasern des ABVN innerviert sind und die beobachteten Effekte durch diese hervorgerufen sind. Durch die von uns verwendete Intensität der Stimuli von 2 mA haben wir versucht, ein möglichst begrenztes Areal myelinisierter Fasern zu stimulieren. Dennoch kann aufgrund der anatomischen Nähe der Kontroll-Areale zu den

Verum-Arealen (z.B. interner vs. externer Tragus) nicht ausgeschlossen werden, dass die Impulse sich auf die ABVN-versorgten Areale ausgebreitet haben und die Effekte bei Stimulation der Kontroll-Areale eigentlich durch eine indirekte Aktivierung des ABVN hervorgerufen wurden. Es kann andererseits aber auch sein, dass diese beobachteten EEG-Veränderungen nicht für die ABVN-Stimulation spezifisch sind und auch durch die Stimulation der anderen Nerven hervorgerufen werden.

Die Hypothese, dass durch taVNS ähnliche Effekte wie bei der iVNS hervorgerufen werden können, wurde klinisch im Jahr 2003 von Fallgatter et al. (Fallgatter et al., 2003) überprüft. Das während der Studie aufgezeichnete EEG zeigte Ähnlichkeiten zu den akustisch-evozierten Potentialen (Wilder et al., 1991). Dies ist durch die gleiche Entfernung der Stimulationslokalisation (von N. vestibulocochlearis und ABVN) bis zum Kortex bedingt. Dementsprechend wurden diese Veränderungen als VSEP interpretiert.

Die Veränderungen wurden im frontalen Bereich des Kortexes detektiert (C4F4 Elektroden nach 10-20 System) und bestanden aus vier Komponenten: zwei frühe (positive und negative Peaks) und späte Komponenten (auch positive und negative Peaks). Nach dieser Studie wuchs das Interesse für transaurikuläre VNS, sodass weitere Studien folgten, welche sich mit der Abklärung der taVNS-Effekte beschäftigen (Fallgatter et al., 2005; Hagen et al., 2014; Nonis et al., 2017; T Polak et al., 2007; Polak et al., 2009; Usami et al., 2013).

Im Jahr 2007 wurde berichtet, dass bei bestimmten neurodegenerativen Erkrankungen VSEP sich verändert darstellen (Fallgatter et al., 2005; Polak et al., 2007). Diese könnten als Screening für bestimmte Erkrankungen dienen. Beim Vergleich von Stimulationsparametern (Intensitäten: 5 mA, 8 mA, 10 mA) zeigte sich, dass je größer die Stimulationsintensität war, desto ausgeprägter die Effekte waren (Polak et al., 2009). Dieser Effekt wurde auch bei den Studien mit bildgebenden Verfahren berichtet. Ausgehend davon wurde die Stimulation mit 8 mA empfohlen. Noch eine andere Studie wurde durchgeführt, um weitere Stimulationsparameter für taVNS zu identifizieren (Hagen et al., 2014). Hier wurde berichtet, dass die Variationen in Intensitäten (6 mA /8 mA), Impulsdauer (0,05 ms/0,1 ms) oder Stimulationsfrequenz (0,5 Hz/1,0 Hz/1,33 Hz) keine relevanten Veränderungen in VSEP zeigten. Allerdings war nach der Gabe von Muskelrelaxans die o.g. VSEP nicht mehr zu beobachten (Leutzow et al., 2013). Diese Ergebnisse sprachen dafür, dass die o.g. Veränderungen ggf. eine muskuläre Genese hatten und haben deshalb die vorherigen Annahmen bzgl. der VSEP in Frage gestellt. Bei der Messung der evozierten Potentiale bei iVNS wurde berichtet, dass nach der Gabe von Muskelrelaxans diese Effekte auch

verschwunden waren (Hammond et al., 1990). Eine andere Studie, in welcher Muskelrelaxanzien verwendet wurde, zeigte, dass trotz der Gabe des Medikamentes die VSEP nach der Stimulation vorhanden waren (Nonis et al., 2017). Noch eine andere Studie, auch mit Verwendung von Muskelrelaxanzien, zeigte, dass die späte Komponente von VSEP nach der Gabe des Medikaments nicht mehr zu beobachten waren (Usami et al., 2013). Diese Ergebnisse sprachen dafür, dass die frühen Komponenten der VSEP einen neurogenen Ursprung haben könnten.

In unserer Studie konnten wir die VSEP nicht beobachten. Möglicher Grund dafür könnte sein, dass die verwendete Stimulationsintensität deutlich niedriger war als in o.g. Studien (2 mA vs. 8 mA). Außerdem unterscheiden sich auch andere Stimulationsparameter wie Impulsbreite und Frequenz. Die Stimuli mit höheren Intensitäten tendieren zu einer größeren Verbreitung als niedrigere Intensitäten. Deswegen ist es möglich, dass durch die Stimulation mit 8 mA andere Nerven ebenfalls stimuliert wurden und dass die evozierten Potenziale nicht spezifisch sind für VNS.

Tabelle 12: Stimulationsparameter in den Studien mit dem Ziel HRV-EEG Korrelation zu beschreiben

| <i>Studie</i>                 | <i>Typ</i>        | <i>Seite</i> | <i>Stelle</i> | <i>Intensität</i> | <i>Breite</i> | <i>Freq.</i> | <i>HR</i> | <i>HRV</i> |
|-------------------------------|-------------------|--------------|---------------|-------------------|---------------|--------------|-----------|------------|
| (Id et al., 2019)             | taVNS<br>Menschen | Li.          | Cc.           | 0.1-1.0mA         | 200-<br>300µS | 25Hz         |           | ↑          |
| (De Couck et al., 2017)       | taVNS<br>Menschen | Bds.         | Cc.           | 0.7mA             | 250µS         | 25Hz         |           | ↑          |
| (Badran et al., 2018)         | taVNS<br>Menschen | Li.          | T.            | Individuell       | 100µs         | 1Hz          | ↓         |            |
|                               |                   |              |               |                   | 200µs         | 10Hz         |           |            |
|                               |                   |              |               |                   | 500µs         | 25Hz         |           |            |
| (Brack et al., 2004)          | iVNS<br>Tier      | Bds.         |               | 1-20V             | 2mS           | 5Hz          | ↓         |            |
| (Mahadi et al., 2019)         | taVNS<br>Tier     | Re.          | T.            | 2,5mA             |               | 100Hz        | ↔         |            |
| (constantinescu et al., 2019) | iVNS<br>Human     | Li.          |               | 1-2mA             | 500µs         | 30Hz         |           | ↑          |
| (Tobaldini et al., 2019)      | taVNS<br>Human    | Li.          | Cc.           | 1-6mA             | 200ms         | 25Hz         | ↓         |            |

Cc – Cymba conchae  
T – Tragus

Tabelle 13: Stimulationsparameter bei den Studien mit bildgebenden Verfahren

| <b>Studie</b>         | <b>Typ</b> | <b>Intensität</b> | <b>Impulsbreite</b> | <b>Frequenz</b> |
|-----------------------|------------|-------------------|---------------------|-----------------|
| Bohning et al. 2001   | iVNS       | 0.5-1.25mA        | 500 $\mu$ S         | 20Hz            |
| Narayanan et al. 2002 | iVNS       | 0.5-2.0mA         | 250 $\mu$ S         | 30Hz            |
| Lomarov et al. 2002   | iVNS       | 0.5-1.25mA        | 500 $\mu$ S         | 20Hz / 5Hz      |
| Liu et al. 2003       | iVNS       | 1.25-1.75mA       | 250 $\mu$ S         | 30Hz            |
| Kraus et al. 2007     | taVNS      | 4.0-5.0mA         | 20 $\mu$ S          | 8Hz             |
| Nahas et al. 2007     | iVNS       | 0.25-1.0mA        | 500 $\mu$ S         | 20Hz            |
| Dietrich et al. 2008  | taVNS      | 4-8mA             | 250 $\mu$ S         | 25Hz            |
| Kraus et al. 2013     | taVNS      | 5-30V             | 20 $\mu$ S          | 8Hz             |
| Frangos et al. 2015   | taVNS      | 0.3-0.8mA         | 250 $\mu$ S         | 25Hz            |
| Yakunina et al. 2017  | taVNS      | 0.1-1.8mA         | 500 $\mu$ S         | 25Hz            |
| Badran et al. 2018    | taVNS      | individuell       | 500 $\mu$ S         | 25Hz            |

## 8 Zusammenfassung

Das Interesse an der transkutanen aurikulären Vagusnerv-Stimulation (taVNS) hat in den letzten Jahren deutlich zugenommen. Zurzeit wird der therapeutische Einsatz der taVNS bei verschiedenen Krankheitsbildern geprüft. Leider gibt es bis dato keine allgemeinen Empfehlungen bezüglich der Stimulationsparameter oder der genauen Stimulationslokalisierung an der Ohrmuschel. Deswegen war es das Ziel der vorliegenden Arbeit, eine systematische Analyse verschiedener Stimulationsparameter durchzuführen, sowie den Einfluss dieser auf verschiedene kardiale (EKG) und neuronale Biomarker (EEG) zu erforschen.

Es konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass durch die taVNS an bestimmten Stellen der Ohrmuschel (Cymba conchae, Fossa triangularis, Tragus) die Herzratenvariabilität (HRV) am deutlichsten beeinflusst wird und dass dies bereits mit niedriger Intensität (2 mA) und Impulsbreite (100  $\mu$ s) der Stimulation erzielt werden kann.

Des Weiteren korrelierte die durch taVNS hervorgerufenen HRV-Erhöhungen mit frequenzspezifischen EEG-Veränderungen in unterschiedlichen kortikalen Arealen. Die auffälligsten, über alle Stimulationsparameter und Stimulationsorte nachweisbaren EEG-Veränderungen, die mit HRV-Anstiegen korrespondierten, waren frontale Erhöhungen in niedrigen Frequenzbändern (Theta, Delta). In höheren Frequenzbändern (Alpha, Beta, Gamma) ergab sich ein differenzierteres Aktivitätsmuster in fronto-parietalen Arealen mit einer Zu- oder Abnahme der oszillatorischen Aktivität bei Stimulation des äußeren Tragus/Crus helicis bzw. des inneren Tragus/Cymba conchae.

Zusammenfassend deuten die Befunde darauf hin, dass neurokardiale Interaktionen durch elektrische Stimulation an verschiedenen Stellen der Ohrmuschel moduliert werden können. Eine erhöhte HRV während der Stimulation korreliert mit frequenzspezifischen Zu- und Abnahmen der oszillatorischen Aktivität in verschiedenen Hirnarealen. Perspektivisch können kortikale Oszillationen zur Festlegung von Stimulationsorten und -parametern für Forschungs- und Therapie Zwecke verwendet werden.

## 9 LitPeraturverzeichnis

- Ansari, S., Chaudhri, K., & Al Moutaery, K. A. (2007). Vagus nerve stimulation: indications and limitations. *Acta Neurochirurgica. Supplement*, 97(Pt 2), 281–286. [https://doi.org/10.1007/978-3-211-33081-4\\_31](https://doi.org/10.1007/978-3-211-33081-4_31)
- Asconape, J. J., Moore, D. D., Zipes, D. P., Hartman, L. M., Duffell, W. H. J., Asconapé, J. J., Moore, D. D., Zipes, D. P., Hartman, L. M., Duffell, W. H. J., Asconape, J. J., Moore, D. D., Zipes, D. P., Hartman, L. M., & Duffell, W. H. J. (1999). Bradycardia and asystole with the use of vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy: a rare complication of intraoperative device testing. *Epilepsia*, 40(10), 1452–1454. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1999.tb02019.x>
- Badran, B. W., Mithoefer, O. J., Summer, C. E., LaBate, N. T., Glusman, C. E., Badran, A. W., DeVries, W. H., Summers, P. M., Austelle, C. W., Mcteague, L. M., Borckardt, J. J., George, M. S., Mark, S., States, U., Sciences, B., States, U., States, U., Ground, A. P., States, U., ... States, U. (2018). Short trains of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (taVNS) have parameter-specific effects on heart rate. *Brain Stimulation*, 11(4), 699–708. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.04.004>
- Baltuch, G. H., & Villemure, J.-G. (2009). Operative Techniques in Epilepsy Surgery. In *American Journal of Neuroradiology* (Vol. 30, Issue 9, pp. E133–E133). <https://doi.org/10.3174/ajnr.a1689>
- Barbanti, P., Grazi, L., Egeo, G., Padovan, A. M., Liebler, E., & Bussone, G. (2015). Non-invasive vagus nerve stimulation for acute treatment of high-frequency and chronic migraine: an open-label study. *Journal of Headache and Pain*, 16(1), 0–4. <https://doi.org/10.1186/s10194-015-0542-4>
- Beekwilder, J. P., & Beems, T. (2010). Overview of the clinical applications of vagus nerve stimulation. *Journal of Clinical Neurophysiology : Official Publication of the American Electroencephalographic Society*, 27(2), 130–138. <https://doi.org/10.1097/WNP.0b013e3181d64d8a>
- Ben-Menachem, E., Hamberger, A., Hedner, T., Hammond, E. J., Uthman, B. M., Slater, J., Treig, T., Stefan, H., Ramsay, R. E., Wernicke, J. F., & Wilder, B. J. (1995). Effects of vagus nerve stimulation on amino acids and other metabolites in the CSF of patients with partial seizures. *Epilepsy Research*, 20(3), 221–227. [https://doi.org/10.1016/0920-1211\(94\)00083-9](https://doi.org/10.1016/0920-1211(94)00083-9)
- Bohning, D. E., Lomarev, M. P., Denslow, S., Nahas, Z., Shastri, A., & George, M. S. (2001). Feasibility of vagus nerve stimulation-synchronized blood oxygenation level-dependent functional MRI. *Investigative Radiology*, 36(8), 470–479. <https://doi.org/10.1097/00004424-200108000-00006>
- Burger, A. M., & Verkuil, B. (2018). Transcutaneous nerve stimulation via the tragus: are we really stimulating the vagus nerve? In *Brain stimulation* (Vol. 11, Issue 4, pp. 945–946). <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.03.018>
- Butt, M. F., Albusoda, A., Farmer, A. D., & Aziz, Q. (2020). The anatomical basis for transcutaneous auricular vagus nerve stimulation. *Journal of Anatomy*, 236(4), 588–611. <https://doi.org/10.1111/joa.13122>
- Chase, M. H., Sterman, M. B., & Clemente, C. D. (1966). Cortical and subcortical patterns of response to afferent vagal stimulation. *Experimental Neurology*, 16(1), 36–49. [https://doi.org/10.1016/0014-4886\(66\)90084-7](https://doi.org/10.1016/0014-4886(66)90084-7)
- Chase, Michael H., Nakamura, Y., Clemente, C. D., & Sterman, M. B. (1967). Afferent vagal

- stimulation: Neurographic correlates of induced EEG synchronization and desynchronization. *Brain Research*, 5(2), 236–249. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(67\)90089-3](https://doi.org/10.1016/0006-8993(67)90089-3)
- Cheng, Z., & Powley, T. L. (2000). Nucleus ambiguus projections to cardiac ganglia of rat atria: An anterograde tracing study. *Journal of Comparative Neurology*, 424(4), 588–606. [https://doi.org/10.1002/1096-9861\(20000904\)424:4<588::AID-CNE3>3.0.CO;2-7](https://doi.org/10.1002/1096-9861(20000904)424:4<588::AID-CNE3>3.0.CO;2-7)
- Clarençon, D., Pellissier, S., Sinniger, V., Kibleur, A., Hoffman, D., Vercueil, L., David, O., & Bonaz, B. (2014). Long term effects of low frequency (10 hz) vagus nerve stimulation on EEG and heart rate variability in Crohn's disease: a case report. *Brain Stimulation*, 7(6), 914–916. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.08.001>
- Constantinescu, V., Matei, D., Constantinescu, I., & Cuciureanu, D. I. (2019). Heart rate variability and vagus nerve stimulation in epilepsy patients. *Translational Neuroscience*, 10(1), 223–232. <https://doi.org/10.1515/tnsci-2019-0036>
- Constantinescu, V., Matei, D., Cuciureanu, D., Corciova, C., Ignat, B., & Popescu, C. D. (2016). Cortical modulation of cardiac autonomic activity in ischemic stroke patients. *Acta Neurologica Belgica*, 116(4), 473–480. <https://doi.org/10.1007/s13760-016-0640-3>
- Corning, J. L. (1884). Electrization of the Sympathetic and pneumogastric Nerves, with Simultaneous Bilateral Compression of the Carotis. *The New York Medical Journal*.
- De Couck, M., Cserjesi, R., Caers, R., Zijlstra, W. P., Widjaja, D., Wolf, N., Luminet, O., Ellrich, J., & Gidron, Y. (2017). Effects of short and prolonged transcutaneous vagus nerve stimulation on heart rate variability in healthy subjects. *Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical*, 203, 88–96. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2016.11.003>
- DeGiorgio, C. M., Schachter, S. C., Handforth, A., Salinsky, M., Thompson, J., Uthman, B., Reed, R., Collins, S., Tecoma, E., Morris, G. L., Vaughn, B., Naritoku, D. K., Henry, T., Labar, D., Gilmartin, R., Labiner, D., Osorio, I., Ristanovic, R., Jones, J., ... Heck, C. (2000). Prospective long-term study of vagus nerve stimulation for the treatment of refractory seizures. *Epilepsia*, 41(9), 1195–1200. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.2000.tb00325.x>
- Dietrich, S., Smith, J., Scherzinger, C., Hofmann-Preiß, K., Freitag, T., Eisenkolb, A., & Ringler, R. (2008). A novel transcutaneous vagus nerve stimulation leads to brainstem and cerebral activations measured by functional MRI. *Biomedizinische Technik*, 53(3), 104–111. <https://doi.org/10.1515/BMT.2008.022>
- Dubois, F. S., & Foley, J. O. (1937). Quantitative studies of the vagus nerve in the cat. II. The ratio of jugular to nodose fibers. *Journal of Comparative Neurology*, 67(1), 69–87. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/cne.900670105>
- Elefteriou, F. (2018). Impact of the Autonomic Nervous System on the Skeleton. *Physiological Reviews*, 98(3), 1083–1112. <https://doi.org/10.1152/physrev.00014.2017>
- Elliott, R. E., Morsi, A., Tanweer, O., Grobelny, B., Geller, E., Carlson, C., Devinsky, O., & Doyle, W. K. (2011). Efficacy of vagus nerve stimulation over time: Review of 65 consecutive patients with treatment-resistant epilepsy treated with VNS >10years. *Epilepsy and Behavior*, 20(3), 478–483. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2010.12.042>
- Fahy, B. G. (2010). Intraoperative and perioperative complications with a vagus nerve stimulation device. *Journal of Clinical Anesthesia*, 22(3), 213–222. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2009.10.002>
- Fallgatter, A. J., Neuhauser, B., Herrmann, M. J., Ehlis, A.-C. C., Wagener, A., Scheuerpflug, P., Reiners, K., & Riederer, P. (2003). Far field potentials from the brain stem after transcutaneous vagus nerve stimulation. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)*, 110(12),

1437–1443. <https://doi.org/10.1007/s00702-003-0087-6>

- Fallgatter, Andreas J, Ehlis, A.-C., Ringel, T. M., & Herrmann, M. J. (2005). Age effect on far field potentials from the brain stem after transcutaneous vagus nerve stimulation. *International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology*, 56(1), 37–43. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2004.09.007>
- Fang, J., Rong, P., Hong, Y., Fan, Y., Liu, J., Wang, H., Zhang, G., Chen, X., Shi, S., Wang, L., Liu, R., Hwang, J., Li, Z., Tao, J., Wang, Y., Zhu, B., Kong, J., Hospital, G., Hospital, M. G., & Hospital, H. (2017). *Transcutaneous vagus nerve stimulation modulates default*. 79(4), 266–273. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2015.03.025>. Transcutaneous
- Frangos, E., Ellrich, J., & Komisaruk, B. R. (2015). Non-invasive access to the vagus nerve central projections via electrical stimulation of the external ear: fMRI evidence in humans. *Brain Stimulation*, 8(3), 624–636. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.11.018>
- Gao, X.-Y., Wang, L., Gaischek, I., Michenthaler, Y., Zhu, B., & Litscher, G. (2012). Brain-modulated effects of auricular acupressure on the regulation of autonomic function in healthy volunteers. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: ECAM*, 2012, 714391. <https://doi.org/10.1155/2012/714391>
- Gil, K., Bugajski, A., Skowron, B., & Thor, P. (2011). Increased c-Fos expression in nodose ganglion in rats with electrical vagus nerve stimulation. *Folia Medica Cracoviensia*, 51(1–4), 45–58.
- Groves, D. A., & Brown, V. J. (2005). Vagal nerve stimulation: a review of its applications and potential mechanisms that mediate its clinical effects. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 29(3), 493–500. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2005.01.004>
- Hagen, K., Ehlis, A.-C. C., Schneider, S., Haeussinger, F. B., Fallgatter, A. J., & Metzger, F. G. (2014). Influence of different stimulation parameters on the somatosensory evoked potentials of the Nervus Vagus - How varied stimulation parameters affect VSEP. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 31(2), 143–148. <https://doi.org/10.1097/WNP.000000000000038>
- Hammond, E. J., Uthman, B. M., Reid, S. A., Wilder, B. J., & Ramsay, R. E. (1990). Vagus nerve stimulation in humans: neurophysiological studies and electrophysiological monitoring. *Epilepsia*, 31 Suppl 2, S51-9. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1990.tb05850.x>
- Handforth, A., Degiorgio, C. M., & Schachter, S. C. (1998). *Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures*. <https://doi.org/10.1212/WNL.51.1.48>
- He, W., Wang, X., Shi, H., Shang, H., Li, L., Jing, X., & Zhu, B. (2012). Auricular acupuncture and vagal regulation. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2012, 786839. <https://doi.org/10.1155/2012/786839>
- Hsu, C.-C., Weng, C.-S., Sun, M.-F., Shyu, L.-Y., Hu, W.-C., & Chang, Y.-H. (2007). Evaluation of scalp and auricular acupuncture on EEG, HRV, and PRV. *The American Journal of Chinese Medicine*, 35(2), 219–230. <https://doi.org/10.1142/S0192415X0700476X>
- Hyvärinen, P., Yrttiaho, S., Lehtimäki, J., Ilmoniemi, R. J., Mäkitie, A., Ylikoski, J., Mäkelä, J. P., & Aarnisalo, A. A. (2015). Transcutaneous vagus nerve stimulation modulates tinnitus-related beta- and gamma-band activity. *Ear and Hearing*, 36(3), e76-85. <https://doi.org/10.1097/AUD.000000000000123>
- Id, U. B., Laborde, S., Raab, M., Borgos, U. B., Laborde, S., Raab, M., Borges, U., Laborde, S., & Raab, M. (2019). Influence of transcutaneous vagus nerve stimulation on cardiac vagal activity: Not different from sham stimulation and no effect of stimulation intensity. *PloS One*, 14(10), e0223848. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223848>



- Iriarte, J., Urrestarazu, E., Alegre, M., Macías, A., Gómez, A., Amaro, P., Artieda, J., & Viteri, C. (2009). Late-onset periodic asystolia during vagus nerve stimulation. *Epilepsia*, *50*(4), 928–932. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01918.x>
- Jones, J. F., Wang, Y., & Jordan, D. (1995). Heart rate responses to selective stimulation of cardiac vagal C fibres in anaesthetized cats, rats and rabbits. *The Journal of Physiology*, *489*(1), 203–214. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1995.sp021042>
- Kahlow, H., & Olivecrona, M. (2013). Complications of vagal nerve stimulation for drug-resistant epilepsy: a single center longitudinal study of 143 patients. *Seizure*, *22*(10), 827–833. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2013.06.011>
- Kawagishi, K., Fukushima, N., Yokouchi, K., Sumitomo, N., Kakegawa, A., & Moriizumi, T. (2008). Tyrosine hydroxylase-immunoreactive fibers in the human vagus nerve. *Journal of Clinical Neuroscience : Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, *15*(9), 1023–1026. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2007.08.032>
- Kibleur, A., Pellissier, S., Sinniger, V., Robert, J., Gronlier, E., Clarençon, D., Vercueil, L., Hoffmann, D., Bonaz, B., & David, O. (2018). Electroencephalographic correlates of low-frequency vagus nerve stimulation therapy for Crohn's disease. *Clinical Neurophysiology : Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *129*(5), 1041–1046. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2018.02.127>
- Kinfe, T. M., Pinteá, B., Muhammad, S., Zaremba, S., Roeske, S., Simon, B. J., & Vatter, H. (2015). Cervical non-invasive vagus nerve stimulation (nVNS) for preventive and acute treatment of episodic and chronic migraine and migraine-associated sleep disturbance: preliminary findings from a prospective observational cohort study. *Journal of Headache and Pain*, *16*(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s10194-015-0582-9>
- Krahl, S E, Senanayake, S. S., & Handforth, A. (2001). Destruction of peripheral C-fibers does not alter subsequent vagus nerve stimulation-induced seizure suppression in rats. *Epilepsia*, *42*(5), 586–589. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.09700.x>
- Krahl, Scott E., & Clark, K. B. (2012). Vagus nerve stimulation for epilepsy: A review of central mechanisms. *Surgical Neurology International*, *3*(SUPPL4), S255-9. <https://doi.org/10.4103/2152-7806.103015>
- Krahl, Scott E., Clark, K. B., Smith, D. C., & Browning, R. A. (1998). Locus coeruleus lesions suppress the seizure-attenuating effects of vagus nerve stimulation. *Epilepsia*, *39*(7), 709–714. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1998.tb01155.x>
- Kraus, T, Hösl, K., Kiess, O., Schanze, A., Kornhuber, J., & Forster, C. (2007). BOLD fMRI deactivation of limbic and temporal brain structures and mood enhancing effect by transcutaneous vagus nerve stimulation. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria : 1996)*, *114*(11), 1485–1493. <https://doi.org/10.1007/s00702-007-0755-z>
- Kraus, Thomas, Kiess, O., Hösl, K., Terekhin, P., Kornhuber, J., & Forster, C. (2013). CNS BOLD fMRI effects of sham-controlled transcutaneous electrical nerve stimulation in the left outer auditory canal - a pilot study. *Brain Stimulation*, *6*(5), 798–804. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2013.01.011>
- Kubota, Y., Sato, W., Toichi, M., Murai, T., Okada, T., Hayashi, A., & Sengoku, A. (2001). Frontal midline theta rhythm is correlated with cardiac autonomic activities during the performance of an attention demanding meditation procedure. *Brain Research. Cognitive Brain Research*, *11*(2), 281–287. [https://doi.org/10.1016/s0926-6410\(00\)00086-0](https://doi.org/10.1016/s0926-6410(00)00086-0)
- Lane, R. D., McRae, K., Reiman, E. M., Chen, K., Ahern, G. L., & Thayer, J. F. (2009). Neural correlates of heart rate variability during emotion. *NeuroImage*, *44*(1), 213–222.

<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.07.056>

- Lanska, D. J. (2002). J.L. Corning and vagal nerve stimulation for seizures in the 1880s. *Neurology*, 58(3), 452–459. <https://doi.org/10.1212/wnl.58.3.452>
- Laqua, R., Leutzow, B., Wendt, M., & Usichenko, T. (2014). Transcutaneous vagal nerve stimulation may elicit anti- and pro-nociceptive effects under experimentally-induced pain - A crossover placebo-controlled investigation. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*, 185, 120–122. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2014.07.008>
- Leutzow, B., Lange, J., Gibb, A., Schroeder, H., Nowak, A., Wendt, M., & Usichenko, T. I. (2013). Vagal sensory evoked potentials disappear under the neuromuscular block - an experimental study. *Brain Stimulation*, 6(5), 812–816. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2013.03.005>
- Liou, L.-M., Ruge, D., Kuo, M.-C., Tsai, J.-C., Lin, C.-W., Wu, M.-N., Hsu, C.-Y., & Lai, C.-L. (2014). Functional connectivity between parietal cortex and the cardiac autonomic system in uremics. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, 30(3), 125–132. <https://doi.org/10.1016/j.kjms.2013.11.001>
- Liu, W.-C., Mosier, K., Kalnin, A. J., & Marks, D. (2003). BOLD fMRI activation induced by vagus nerve stimulation in seizure patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 74(6), 811–813. <https://doi.org/10.1136/jnnp.74.6.811>
- Machetanz, K., Berelidze, L., Guggenberger, R., & Gharabaghi, A. (2021a). *stimulation w e i v r e w e i v r e*.
- Machetanz, K., Berelidze, L., Guggenberger, R., & Gharabaghi, A. (2021b). Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation and heart rate variability: systematic analysis of parameters and targets. *Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical*, 236, 1–26. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2021.102894>
- Machetanz, K., Berelidze, L., Guggenberger, R., & Gharabaghi, A. (2021c). Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation and heart rate variability: Analysis of parameters and targets. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*, 236(September), 102894. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2021.102894>
- Mahadi, K. M., Lall, V. K., Deuchars, S. A., & Deuchars, J. (2019). Cardiovascular autonomic effects of transcutaneous auricular nerve stimulation via the tragus in the rat involve spinal cervical sensory afferent pathways. *Brain Stimulation*, 12(5), 1151–1158. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.05.002>
- Manta, S., Dong, J., Debonnel, G., & Blier, P. (2009). Optimization of vagus nerve stimulation parameters using the firing activity of serotonin neurons in the rat dorsal raphe. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 19(4), 250–255. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2008.12.001>
- Marrosu, F., Santoni, F., Puligheddu, M., Barberini, L., & Maleci, A. (2005). Increase in 20–50 Hz (gamma frequencies) power spectrum and synchronization after chronic vagal nerve stimulation. *116*, 2026–2036. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2005.06.015>
- Moore, D. M., & Berke, G. S. (1988). The effect of laryngeal nerve stimulation on phonation: a glottographic study using an in vivo canine model. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 83(2), 705–715. <https://doi.org/10.1121/1.396113>
- Morris, G. L. 3rd, & Mueller, W. M. (1999). Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. The Vagus Nerve Stimulation Study Group E01-E05. *Neurology*, 53(8), 1731–1735. <https://doi.org/10.1212/wnl.53.8.1731>

- Narayanan, J. T., Watts, R., Haddad, N., Labar, D. R., Li, P. M., & Filippi, C. G. (2002). Cerebral activation during vagus nerve stimulation: a functional MR study. *Epilepsia*, *43*(12), 1509–1514. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2002.16102.x>
- Nonis, R., D'Ostilio, K., Schoenen, J., Magis, D., D'Ostilio, K., Schoenen, J., & Magis, D. (2017). Evidence of activation of vagal afferents by non-invasive vagus nerve stimulation: An electrophysiological study in healthy volunteers. *Cephalalgia*, *37*(13), 1285–1293. <https://doi.org/10.1177/0333102417717470>
- Paintal, A. S. (1973). Vagal sensory receptors and their reflex effects. *Physiological Reviews*, *53*(1), 159–227. <https://doi.org/10.1152/physrev.1973.53.1.159>
- Penry, J. K., & Dean, J. C. (1990). Prevention of intractable partial seizures by intermittent vagal stimulation in humans: preliminary results. *Epilepsia*, *31 Suppl 2*, S40-3. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1990.tb05848.x>
- Peuker, E. T., & Filler, T. J. (2002). The nerve supply of the human auricle. *Clinical Anatomy (New York, N.Y.)*, *15*(1), 35–37. <https://doi.org/10.1002/ca.1089>
- Pfäfflin, M., Stefan, H., & May, T. W. (2020). Wie viele Patienten mit Epilepsie gibt es in Deutschland, und wer behandelt sie? *Zeitschrift Für Epileptologie*, *33*(3), 218–225. <https://doi.org/10.1007/s10309-020-00334-8>
- Polak, T., Ehlis, A.-C., Langer, J. B. M., Plichta, M. M., Metzger, F., Ringel, T. M., & Fallgatter, A. J. (2007). Non-invasive measurement of vagus activity in the brainstem - a methodological progress towards earlier diagnosis of dementias? *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria : 1996)*, *114*(5), 613–619. <https://doi.org/10.1007/s00702-007-0625-8>
- Polak, Thomas, Markulin, F., Ehlis, A.-C., Langer, J. B. M., Ringel, T. M., & Fallgatter, A. J. (2009). Far field potentials from brain stem after transcutaneous vagus nerve stimulation: optimization of stimulation and recording parameters. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria : 1996)*, *116*(10), 1237–1242. <https://doi.org/10.1007/s00702-009-0282-1>
- Ramsay, R. E., Uthman, B. M., Augustinsson, tL E., M Upton, A. R., Naritoku, O., Willis, J., Treig, T., Barolat, G., Wernicke, J. F., Ben-Menachem, E., & Stefan, H. (1994). Vagus Nerve Stimulation for Treatment of Partial Seizures: 2. Safety, Side Effects, and Tolerability and First International Vagus Nerve Stimulation Study Group. *International League Against Epilepsy*, *35*(3).
- Redgrave, J., Day, D., Leung, H., Laud, P. J., Ali, A., Lindert, R., & Majid, A. (2018). Safety and tolerability of Transcutaneous Vagus Nerve stimulation in humans; a systematic review. *Brain Stimulation*, *11*(6), 1225–1238. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.08.010>
- Reid, S. A. (1990). Surgical technique for implantation of the neurocybernetic prosthesis. *Epilepsia*, *31 Suppl 2*, S38-9. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1990.tb05847.x>
- Ruffoli, R., Giorgi, F. S., Pizzanelli, C., Murri, L., Paparelli, A., & Fornai, F. (2011). The chemical neuroanatomy of vagus nerve stimulation. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, *42*(4), 288–296. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2010.12.002>
- Ruiz Vargas, E., Sörös, P., Shoemaker, J. K., & Hachinski, V. (2016). Human cerebral circuitry related to cardiac control: A neuroimaging meta-analysis. *Annals of Neurology*, *79*(5), 709–716. <https://doi.org/10.1002/ana.24642>
- Rutecki, P. (1990). Anatomical, physiological, and theoretical basis for the antiepileptic effect of vagus nerve stimulation. *Epilepsia*, *31 Suppl 2*, S1-6. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1990.tb05843.x>

- Safi, S., Ellrich, J., & Neuhuber, W. (2016). Myelinated Axons in the Auricular Branch of the Human Vagus Nerve. *Anatomical Record*, 299(9), 1184–1191. <https://doi.org/10.1002/ar.23391>
- Schachter, S. C. (2002). Vagus nerve stimulation therapy summary: five years after FDA approval. *Neurology*, 59(6 Suppl 4), S15-20. [https://doi.org/10.1212/wnl.59.6\\_suppl\\_4.s15](https://doi.org/10.1212/wnl.59.6_suppl_4.s15)
- Schindler, K., Elger, C. E., & Lehnertz, K. (2007). Changes of EEG synchronization during low-frequency electric stimulation of the seizure onset zone. *Epilepsy Research*, 77(2–3), 108–119. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2007.09.011>
- Schulz-Stübner, S., & Kehl, F. (2011). Treatment of persistent hiccups with transcutaneous phrenic and vagal nerve stimulation. *Intensive Care Medicine*, 37(6), 1048–1049. <https://doi.org/10.1007/s00134-011-2150-3>
- Seki, A., Green, H. R., Lee, T. D., Hong, L., Tan, J., Vinters, H. V., Chen, P.-S. S., & Fishbein, M. C. (2014). Sympathetic nerve fibers in human cervical and thoracic vagus nerves. *Heart Rhythm*, 11(8), 1411–1417. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2014.04.032>
- Shaffer, F., & Ginsberg, J. P. (2017). An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Frontiers in Public Health*, 5, 258. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00258>
- SHEALY, C. N., MORTIMER, J. T., & RESWICK, J. B. (1967). Electrical Inhibition of Pain by Stimulation of the Dorsal Columns: Preliminary Clinical Report. *Anesthesia & Analgesia*, 46(4), 489–491. [https://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/Fulltext/1967/07000/Electrical\\_Inhibition\\_of\\_Pain\\_by\\_Stimulation\\_of.25.aspx](https://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/Fulltext/1967/07000/Electrical_Inhibition_of_Pain_by_Stimulation_of.25.aspx)
- Stefan, H., Kreiselmeier, G., Kerling, F., Kurzbuch, K., Rauch, C., Heers, M., Kasper, B. S., Hammen, T., Rzonza, M., Pauli, E., Ellrich, J., Graf, W., & Hopfengärtner, R. (2012). Transcutaneous vagus nerve stimulation (t-VNS) in pharmacoresistant epilepsies: a proof of concept trial. *Epilepsia*, 53(7), e115-8. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03492.x>
- Takaya, M., Terry, W. J., & Naritoku, D. K. (1996). Vagus nerve stimulation induces a sustained anticonvulsant effect. *Epilepsia*, 37(11), 1111–1116. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1996.tb01033.x>
- Takigawa, M., & Mogenson, G. J. (1977). A study of inputs to antidromically identified neurons of the locus coeruleus. *Brain Research*, 135(2), 217–230. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(77\)91027-7](https://doi.org/10.1016/0006-8993(77)91027-7)
- Tarver, W. B., George, R. E., Maschino, S. E., Holder, L. K., & Wernicke, J. F. (1992). Clinical experience with a helical bipolar stimulating lead. *Pacing and Clinical Electrophysiology: PACE*, 15(10 Pt 2), 1545–1556. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.1992.tb02933.x>
- Tatum, W. O. 4th, Moore, D. B., Stecker, M. M., Baltuch, G. H., French, J. A., Ferreira, J. A., Carney, P. M., Labar, D. R., & Vale, F. L. (1999). Ventricular asystole during vagus nerve stimulation for epilepsy in humans. *Neurology*, 52(6), 1267–1269. <https://doi.org/10.1212/wnl.52.6.1267>
- Tekdemir, I., Asian, A., Elhan, A., Aslan, A., Elhan, A., Asian, A., Elhan, A., Aslan, A., Elhan, A., Asian, A., & Elhan, A. (1998). A clinico-anatomic study of the auricular branch of the vagus nerve and Arnold's ear-cough reflex. *Surgical and Radiologic Anatomy*, 20(4), 253–257. <https://doi.org/10.1007/bf01628484>
- Ter Horst, G. J., & Postema, F. (1997). Forebrain parasympathetic control of heart activity: retrograde transneuronal viral labeling in rats. *The American Journal of Physiology*, 273(6), H2926-30. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1997.273.6.H2926>
- Usami, K., Kawai, K., Sonoo, M., & Saito, N. (2013). Scalp-recorded evoked potentials as a marker for afferent nerve impulse in clinical vagus nerve stimulation. *Brain Stimulation*, 6(4), 615–623.

<https://doi.org/10.1016/j.brs.2012.09.007>

- Uthman, B. M., Wilder, B. J., Hammond, E. J., & Reid, S. A. (1990). Efficacy and safety of vagus nerve stimulation in patients with complex partial seizures. *Epilepsia*, *31 Suppl 2*, S44-50. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1990.tb05849.x>
- Uthman, B. M., Wilder, B. J., Penry, J. K., Dean, C., Ramsay, R. E., Reid, S. A., Hammond, E. J., Tarver, W. B., & Wernicke, J. F. (1993). Treatment of epilepsy by stimulation of the vagus nerve. *Neurology*, *43*(7), 1338–1345. <https://doi.org/10.1212/wnl.43.7.1338>
- Ventureyra, E. C. (2000). Transcutaneous vagus nerve stimulation for partial onset seizure therapy. A new concept. *Child's Nervous System : ChNS : Official Journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*, *16*(2), 101–102. <https://doi.org/10.1007/s003810050021>
- Vonck, K., Boon, P., & Van Roost, D. (2007). Anatomical and physiological basis and mechanism of action of neurostimulation for epilepsy. *Acta Neurochirurgica. Supplement*, *97*(Pt 2), 321–328. [https://doi.org/10.1007/978-3-211-33081-4\\_35](https://doi.org/10.1007/978-3-211-33081-4_35)
- Wilder, B. J., Uthman, B. M., & Hammond, E. J. (1991). Vagal stimulation for control of complex partial seizures in medically refractory epileptic patients. *Pacing and Clinical Electrophysiology : PACE*, *14*(1), 108–115. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.1991.tb04054.x>
- Woodbury, D. (1990). *Effects of Vagal Stimulation on Experimentally Induced Seizures in Rats*. *31*.
- Yakunina, N., Kim, S. S., & Nam, E.-C. C. (2017). Optimization of Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation Using Functional MRI. *Neuromodulation*, *20*(3), 290–300. <https://doi.org/10.1111/ner.12541>
- Yap, J. Y. Y., Keatch, C., Lambert, E., Woods, W., Stoddart, P. R., & Kameneva, T. (2020). Critical Review of Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation: Challenges for Translation to Clinical Practice. *Frontiers in Neuroscience*, *14*(April), 284. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00284>
- Zabara, J. J., Z., & Zabara, J. (1992). Inhibition of experimental seizures in canines by repetitive vagal stimulation. *Epilepsia*, *33*(6), 1005–1012. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1992.tb01751.x>
- Zabara, Jacob. (1985). PERIPHERAL CONTROL OF HYPERSYNCHRO- NOUS DISCHARGE IN EPILEPSY. *Electroencephalogr. Clin. Neurophys.*, 162.
- Zumsteg, D., Jenny, D., & Wieser, H. G. (2000). Vocal cord adduction during vagus nerve stimulation for treatment of epilepsy. *Neurology*, *54*(6), 1388–1389. <https://doi.org/10.1212/WNL.54.6.1388>

## **10 Erklärung zum Eigenanteil**

Levan Berelidze hat die Proband:innen rekrutiert, bei diesen sämtliche experimentellen Messungen durchgeführt und die Daten erhoben. Er hat die Literatur-Recherche durchgeführt und das Manuskript selbständig verfasst. Die Abbildungen 1, 3, 5, 6, 8, 9, 11, 12 wurden von ihm eigenständig erstellt und die Abbildungen 2, 4, 7, 10, von ihm modifiziert.

Die Konzeption der Studie ist durch Prof. Dr. Gharabaghi, Dr. Machetanz und Dr. Guggenberger erfolgt. Des Weiteren erfolgte durch sie die Betreuung der Arbeit und Korrektur des Manuskripts. Die Prozessierung und Auswertung der Daten erfolgte durch Levan Berelidze, Dr. Machetanz und Dr. Guggenberger. Durch letztere erfolgte die Bereitstellung der Tabellen 4-9, 10 und 11, sowie der Abbildungen 13 und 14.

## 11 Veröffentlichungen

Teile der erhobenen Daten, Abbildungen und Tabellen wurden bereits in den folgenden Publikationen veröffentlicht:

Machetanz, K., Berelidze, L., Guggenberger, R., Gharabaghi, A.; Brain-Heart Interaction During Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation, 2021, *Frontiers in Neuroscience*, 15, 632697.

Machetanz, K.; Berelidze, L.; Guggenberger, R.; Gharabaghi, A. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation and heart rate variability: Analysis of parameters and targets. *Auton. Neurosci.* 2021, 236, 102894.

Keute M, Machetanz K, Berelidze L, Guggenberger R, Gharabaghi A. Neuro-cardiac coupling predicts transcutaneous auricular vagus nerve stimulation effects. *Brain Stimul.* 2021 14:209-216.

## **12 Danksagung**

In erster Linie möchte ich, für die gute Betreuung, die Unterstützung und gute Zusammenarbeit herzlich Prof. Dr. Gharabaghi, Dr. Guggenberger und Dr. Machetanz danken.

Des Weiteren bedanke ich mich bei den Proband:innen, die freiwillig und unentgeltlich an der Studie teilgenommen haben und diese dadurch ermöglichten.

Meiner Familie, und meinen Freunden möchte ich dafür danken, dass sie mich stets unterstützt und motiviert haben.



## Anhang 1:

### Vagusnerv-Stimulation

#### Modulation kortikaler Aktivität mittels transkutaner

Probandencode: \_\_\_\_\_

Alter: \_\_\_\_\_

Körpergröße: \_\_\_\_\_

Gewicht: \_\_\_\_\_

BMI: \_\_\_\_\_

#### Internistische Erkrankungen:

Herz-Kreislauf (z.B. Unklare Synkope, Herzinfarkt, KHK, Herzschrittmacher, Hypertonie):

Lunge (z.B. Asthma, Schlafapnoe-Syndrom, COPD):

Leber/Galle/Niere/Harnwege/Gastrointestinaltrakt:

Stoffwechselerkrankungen/Schilddrüse (z.B. Hyperthyreose, Diabetes mel.):

Sonstiges:

#### Neurologische Erkrankungen:

(z. B. Parkinson, Epilepsie, Multiple Sklerose, Z. n. Apoplex)

#### Psychiatrische Erkrankungen:

(z. B. Depression, Schizophrenie, Psychose, Bipolare Störung)

#### Operationen:

#### Implantate/Schrittmacher:

#### Medikamente (regelmäßig):

#### Drogeneinnahme:

#### Rauchen/Alkohol:

#### Aktuelle Schwangerschaft?:

#### Sonstiges:

**Anhang 2:**

**Edinburgh Handedness Inventory**

Wenn Sie an einem oder folgenden Bereiche eine Hand bevorzugen, machen Sie bitte einen Haken (✓), wenn die Bevorzugung so stark ist, dass Sie niemals die andere Hand verwenden würden, es sei denn, Sie werden dazu gezwungen, machen Sie zwei Haken (✓✓), wenn Sie sich unsicher sind, setzen Sie an jede Hand einen Haken (✓ / ✓).

| <i>Task / Object</i>  | <i>Linke Hand</i> | <i>Rechte Hand</i> |
|---|-------------------|--------------------|
| Schreiben   |                   |                    |
| Zeichnen  |                   |                    |
| Werfen  |                   |                    |
| Schere  |                   |                    |
| Zähne putzen  |                   |                    |
| Messer (ohne Gabel)   |                   |                    |
| Löffel  |                   |                    |
| Kamm (führende Hand)  |                   |                    |
| Streichholz   |                   |                    |
| Deckel einer Kiste öffnen   |                   |                    |
| Total Checks  | LH –              | RH -               |
| Cumulative Total  | CT – LH + RH -    |                    |
| Difference  | D=RH-LH           |                    |
| Result  | R= (D/CT)x100     |                    |
| Interpretation<br>(Left Handed: R<-40)<br>Ambidextrous 40≤n≤40<br>(Right Handed: R>+40) |                   |                    |