

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

**Auswirkungen der transkutanen Vagusnervstimulation
(tVNS) auf behaviorale und elektrophysiologische Indizes
exekutiver Kontrolle**

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

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

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

vorgelegt von

Daniel Barth

aus

Gießen

Magdeburg

2022

Bibliographische Beschreibung

Barth, Daniel:

Auswirkungen der transkutanen Vagusnervstimulation (tVNS) auf behaviorale und elektrophysiologische Indizes exekutiver Kontrolle. - 2022. - 84 Bl., 11 Abb.

Kurzreferat

Das Potenzial der transkutanen Vagusnervstimulation (tVNS) zur klinisch-therapeutischen Behandlung sowie zur Verbesserung der exekutiven Kontrolle (EK) konnte bereits in einigen Studien gezeigt werden. Auch existieren bereits einige EEG-Studien, wobei aber bisher noch nicht der Einfluss der tVNS auf das frontozentral mediale Theta (FM θ), das sensomotorische Beta (SM β) und die Error-Related Negativity (ERN) untersucht wurde, EEG-Parameter, welche mit der EK in Zusammenhang stehen.

Daher untersuchten wir in dieser Studie den Einfluss der tVNS auf die EK und die beschriebenen EEG-Parameter in einem „Cued-Go-NoGo-Change-Paradigma“ in einer einfach verblindeten, placebo-kontrollierten Within-Subjects-Studie. 22 junge gesunde Erwachsene nahmen an der Studie teil. Die tVNS erfolgte transaurikulär an der Cymba conchae. Wir fanden einen globalen Anstieg der Genauigkeit unter tVNS sowie reduzierte Wechselkosten in Go/Wechsel-Antwortkonflikten. Generell ließ sich in Antwortkonfliktsituationen ein starker FM θ -Anstieg verzeichnen. In Stopp-Durchgängen, die Go/Stopp-Antwortkonflikte hervorriefen, wurde die FM θ -Aktivität durch tVNS verstärkt. Der Verlauf der SM β -Aktivität und die ERN wurden nicht signifikant durch die tVNS beeinflusst.

Unsere Studie bestätigt somit die Hypothese, dass tVNS die EK, insbesondere das Set-Shifting, verbessern kann. Der von uns gefundene tVNS-induzierte transiente FM θ -Anstieg, ein Marker für Top-down-Kontrolle und Konfliktüberwachung, liefert auch neurophysiologische Hinweise auf eine Modulation der EK. Aus dem fehlenden Einfluss der tVNS auf die SM β -Aktivität und die ERN lässt sich schließen, dass die tVNS nicht wesentlich mit Bewegungsvorbereitungsprozessen und der Fehlerüberwachung interagiert.

Schlüsselwörter

tVNS • EEG • Exekutive Kontrolle • Antwortkonflikte • Frontozentral mediales Theta • Sensomotorisches Beta • Error-Related Negativity

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	VI
Abkürzungsverzeichnis	VIII
Gender-Disclaimer.....	X
1 Einführung.....	1
1.1 Nervus vagus	1
1.2 Vagusnervstimulation.....	4
1.2.1 Geschichte der VNS.....	4
1.2.2 Formen der VNS	5
1.2.2.1 Invasive VNS.....	5
1.2.2.2 Transkutane zervikale VNS	6
1.2.2.3 Transkutane aurikuläre VNS	6
1.2.3 Stimulationsorte der tVNS	7
1.2.4 Stimulationsparameter und Rekrutierung verschiedener Nervenfasertypen.....	9
1.2.5 Wirkmechanismen der tVNS.....	10
1.2.5.1 fMRT-Studien	10
1.2.5.2 Auswirkungen auf die Neurotransmission.....	11
1.2.6 Klinische Studien zur tVNS	12
1.2.6.1 Epilepsie	12
1.2.6.2 Depressionen	13
1.2.6.3 Andere Erkrankungen	13
1.3 Exekutive Kontrolle und tVNS	15
1.3.1 Einführung in die exekutiven Funktionen	15
1.3.2 Elektrophysiologische Korrelate kognitiver Funktionen	17
1.3.2.1 Frontozentral mediales Theta als elektrophysiologisches Korrelat kognitiver Kontrolle	17
1.3.2.2 Sensomotorisches Beta und Beta-Lateralisierung während der Bewegungsvorbereitung.....	18
1.3.2.3 Error-Related Negativity	19
1.3.3 tVNS-Studien zur exekutiven Kontrolle.....	20
1.3.4 tVNS-Studien mit elektrophysiologischem Schwerpunkt	21

1.4	Zielstellung dieser Arbeit.....	22
2	Material und Methoden.....	24
2.1	Versuchspersonen und generelles Vorgehen	24
2.2	Versuchsaufbau	25
2.3	Paradigma.....	26
2.4	Vorbereitung, Versuchsdurchführung.....	27
2.4.1	EEG, EOG	27
2.4.2	tVNS.....	29
2.4.3	Instruktionen.....	31
2.5	Analysen	31
2.5.1	Datenvorverarbeitung.....	31
2.5.2	Statistische Analysen.....	33
3	Ergebnisse	36
3.1	Verhaltensdaten: Reaktionszeiten und Genauigkeit.....	36
3.2	FM θ -Aktivität nach Zielreizpräsentation	39
3.3	SM β -Aktivität im Hinweisreiz-Zielreiz-Intervall.....	42
3.4	ERN nach Kommissionsfehlern.....	46
4	Diskussion	47
4.1	Ergebnisse unabhängig von der Stimulation.....	48
4.1.1	Verhaltensdaten.....	48
4.1.2	FM θ -Aktivität nach Zielreizpräsentation	48
4.1.3	SM β -Aktivität im Hinweisreiz-Zielreiz-Intervall	49
4.1.4	ERN nach Kommissionsfehlern	50
4.2	Einfluss der tVNS auf Verhaltensdaten und EEG-Parameter	50
4.2.1	Verhaltensdaten.....	50
4.2.2	FM θ -Aktivität nach Zielreizpräsentation	51
4.2.3	SM β -Aktivität im Hinweisreiz-Zielreiz-Intervall	53
4.2.4	ERN nach Kommissionsfehlern	54
4.3	Limitationen.....	55
4.4	Schlussfolgerungen, Einordnung und Ausblick	57

5	Zusammenfassung.....	59
	Literaturverzeichnis.....	60
	Ehrenerklärung.....	85
	Publikation.....	86

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1 Darstellung der vagalen Kerngebiete im Hirnstamm sowie Austritt des N. X aus der Medulla oblongata, Durchtritt durch das Foramen jugulare sowie Abgabe erster Äste im Halsbereich. Nicht beschriftet: Abgabe von sensiblen Nervenästen auf Höhe des Ganglion superius n. vagi zur sensiblen Innervation der Dura in der Fossa cranii posterior, des Meatus acusticus externus und der Concha. Die letzten beiden dienen als Stimulationsorte der tVNS. Quelle: Schünke et al. 2018, Seite 132. _____ 2

Abbildung 1.2 Links: Darstellung der anatomischen Strukturen der Auricula. Die häufigsten Stimulationsorte der tVNS sind: Cymba conchae, Cavum conchae (hier nur als ‚Concha‘ bezeichnet), innerer Tragus, Antihelix, Meatus acusticus externus (Eingang zwischen Tragus und Cavum conchae, hier nicht benannt). Häufigster Stimulationsort für Scheinstimulation: Lobulus auriculae (hier: ‚Lobule‘). **Rechts:** Darstellung der Innervation am Ohr. Blauer Bereich: Nervus auriculotemporalis (engl.: auriculotemporal nerve, ATN), violetter Bereich: Ramus auricularis nervi vagi (engl.: auricular branch of the vagus nerve, ABVN), oranger Bereich: Nervus auricularis magnus (engl.: great auricular nerve, GAN). Wichtig zu erwähnen ist, dass die Innervationsgrenzen nicht absolut sind, sie können überlappen und unterliegen interindividuellen Variationen. Quelle: Butt et al. 2020, Seite 590. _____ 8

Abbildung 2.1 Versuchsaufbau: Proband von vorne seitlich (linkes Bild) und von hinten (rechtes Bild) zu sehen. Quelle: Eigene Aufnahme während der Messung. _____ 25

Abbildung 2.2 Darstellung des Paradigmas: Jeder der 960 Durchgänge bestand aus einem Hinweisreiz (Quadrat), einem Zielreiz (Dreieck) und der erforderlichen Reaktion auf letzteren. Der Hinweisreiz wurde für 100 ms eingeblendet, worauf eine Pause von 1000 ms folgte. Nach insgesamt 1100 ms erschien der Zielreiz (Dreieck) für 100 ms, welcher eine entsprechende Reaktion in Form eines Tastendrucks erforderte. Die Pause zwischen zwei Durchgängen variierte zwischen 1300 und 1600 ms. Quelle: Abbildung adaptiert aus Keute, Barth et al. 2020. ___ 27

Abbildung 2.3: Position der EEG-Elektroden (Gnd = Erdungselektrode, Ref = Referenzelektrode). Die IO-Elektrode wurde nicht verwendet. Zudem wurde das im Text beschriebene EOG aufgezeichnet. _____ 29

Abbildung 2.4: Dargestellt ist auf den Fotos die Position der Elektrode zur Scheinstimulation am Lobulus auriculae (linkes Foto) sowie die Position der Elektrode zur tVNS in der Cymba conchae (rechtes Foto, hier zur besseren Darstellung ohne Befestigung mit Klebestreifen). Quelle: Eigene Aufnahme während der Messung. Rechts daneben sind die Stimulationsorte noch einmal schematisch dargestellt. Zudem zeigt die Abbildung schematisch das EEG-Layout und die im Text beschriebenen Stimulationsparameter. Quelle: Abbildung adaptiert aus Keute, Barth et al. 2020. Quelle Schemadarstellung Ohr: Wikimedia Commons. _____ 31

Abbildung 3.1 Im linken Teil der Abbildung sind die mittleren Reaktionszeiten in ms \pm probandenbezogene Standardfehler zu sehen, wobei hier nur korrekte Antworten in die Berechnung miteinbezogen wurden. Im rechten Teil der Abbildung wird die Genauigkeit der Probanden in Prozent \pm probandenbezogene Standardfehler abgebildet. Die hier verwendete Visualisierung der durchschnittlichen Genauigkeiten mit Standardfehlern stellt allerdings nur

eine ungefähre Schätzung der Streubreite der Probandenwerte dar, weil diese dichotomen Variablen auf einer Binomialverteilung (nicht Normalverteilung) beruhen. Für die statistische Analyse der Genauigkeitswerte verwendeten wir deshalb durchgangsbezogene logistische Regressionsmodelle. Drei Probanden, deren Genauigkeit in beiden Testungen > 99 % betrug wurden von der Visualisierung und statistischen Analyse der Genauigkeitsdaten ausgeschlossen. Quelle: Abbildung adaptiert aus Keute, Barth et al. 2020. _____ 36

Abbildung 3.2 A: Ergebnisse der Zeit-Frequenz-Analyse nach Zielreizpräsentation (0 bis 100 ms) in den Bedingungen Wechsel und Stopp im Vergleich zum Ausgangswert (-450 ms bis -250 ms vor dem Hinweisreiz und somit -1550 ms bis -1350 ms vor dem Zielreiz), gemittelt über beide Stimulationsarten (tvNS und Scheinstimulation), gemittelt über Elektroden des frontozentralen Kortex (Fz, F1, F2, FCz, FC1, FC2, Cz, C1, C2). Die Frequenzen werden hierbei über dem zeitlichen Verlauf dargestellt, wobei die Frequenzstärke (dB) farblich dargestellt wird. Die topographischen Abbildungen stellen die örtliche Verteilung der Thetaaktivität (4-8 Hz) zwischen 200 und 600 ms farblich dar. **B:** Darstellung der Thetaaktivität (Mittelwert \pm SEM) im zeitlichen Verlauf. Hierbei werden die vier Bedingungen Stopp und Kein-Stopp sowie Wechsel und Kein-Wechsel jeweils im Vergleich zum Ausgangswert und gegeneinander dargestellt. Quelle: Abbildung adaptiert aus Keute, Barth et al. 2020. _____ 39

Abbildung 3.3 β -Aktivitätsverlauf (15-25 Hz) im Intervall zwischen Hinweisreiz (0 bis 100 ms) und Zielreiz (1100 bis 1200 ms) über dem sensomotorischen Kortex (SMC). Jeweils über dem linken und rechten SMC unter jeweils Scheinstimulation oder tvNS wird die oszillatorische Aktivität in den drei Bedingungen (Sicher-Standard-Go vs. Eventuell-Wechsel vs. Eventuell-Stopp) im Verlauf vergleichend dargestellt. Hierbei ist die unterschiedliche Skalierung der dB zwischen linkem und rechtem SMC zu beachten, welche zur besseren Veranschaulichung des Verlaufs gewählt wurde. Des Weiteren ist darauf hinzuweisen, dass die FFT über 500ms-Zeitfenstern durchgeführt wurde, wodurch die Darstellung der β -Aktivität zwischen 850 ms und 1100 ms durch Signalanteile nach Zielreizpräsentation verschmiert sein könnte. Quelle: Abbildung adaptiert aus Keute, Barth et al. 2020, Supplements. _____ 42

Abbildung 3.4 Lateralisierung der β -Aktivität (15-25 Hz) im Hinweisreiz-Zielreiz-Intervall, dargestellt durch Berechnung der Differenz zwischen rechten und linken sensomotorischen Elektroden. Somit stehen positive Werte für eine Lateralisierung nach rechts, negative Werte für eine Lateralisierung nach links. Im unteren Teil der Abbildung werden die t-Werte des Vergleichs der jeweiligen Mittelwerte der Probanden dargestellt. Die gepunktete Linie vergleicht hierbei die Werte in beiden Bedingungen mit dem Ausgangswert, während die durchgezogene Linie die Scheinstimulation mit tvNS vergleicht. Quelle: Abbildung adaptiert aus Keute, Barth et al. 2020, Supplements. ___ 44

Abbildung 3.5 Der Graph stellt die ERN an FCz gemittelt über alle Durchgänge während Scheinstimulation (blau) bzw. tvNS (rot) im zeitlichen Verlauf dar. Die topographischen Abbildungen bilden die Potentiale an jeder Elektrode zum Zeitpunkt des Kommissionsfehlers ab, links während Scheinstimulation, rechts während tvNS, wobei negative Potentiale blau dargestellt sind und positive Potentiale rot. Quelle: Abbildung adaptiert aus Keute, Barth et al. 2020, Supplements. _____ 46

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
ACC	Anteriorer cingulärer Cortex
Ag/AgCl	Silber/Silberchlorid
dB	Dezibel
DMC	Dual Mechanisms of Control
EEG	Elektroenzephalogramm
EK	Exekutive Kontrolle
EKP	Ereigniskorreliertes Potenzial
EOG	Elektrookulogramm
ERN	Error-Related Negativity
FFT	Fast-Fourier-Transformation
FMθ	Frontozentral mediales Theta
GABA	γ -Aminobuttersäure
Hz	Hertz
ICA	Independent-Component-Analysis
iVNS	Invasive Vagusnervstimulation
LC	Locus coeruleus
LMER	Linear-Mixed-Effects-Regression
MCC	Mittlerer cingulärer Cortex
min	Minute(n)
ms	Millisekunde(n)
N.	Nervus
N. X	Nervus vagus
NCE	Negative-Compatibility-Effect
Ncl.	Nucleus
NTS	Nucleus tractus solitarii

PES	Post-Error-Slowing
PFC	Präfrontaler Kortex
RANV	Ramus auricularis nervi vagi
RG	Reaktionsgenauigkeit
RZ	Reaktionszeit
s	Sekunde(n)
SMC	Sensomotorischer Kortex
SMβ	Sensomotorisches Beta
tVNS	Transkutane aurikuläre Vagusnervstimulation
tzVNS	Transkutane zervikale Vagusnervstimulation
v.	Vena
VNS	Vagusnervstimulation
ZNS	Zentrales Nervensystem

Gender-Disclaimer

Das in dieser Arbeit gewählte generische Maskulinum bezieht sich zugleich auf die männliche, die weibliche und andere Geschlechteridentitäten. Zur besseren Lesbarkeit wird auf die Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Dabei werden alle Geschlechteridentitäten ausdrücklich mitgemeint, soweit dies für die Aussagen erforderlich ist.

1 Einführung

In dieser Arbeit sollen die Auswirkungen der transkutanen aurikulären Vagusnervstimulation (taVNS, im weiteren der Einfachheit halber tVNS) auf die exekutive Kontrolle und Antwortkonflikte sowie dazugehörige EEG-Parameter untersucht werden.

In der nun folgenden Einleitung werde ich kurz die Anatomie und Physiologie des Nervus vagus (N. X, 10. Hirnnerv) umreißen, um ein grundlegendes Verständnis der Mechanismen der Vagusnervstimulation (VNS) zu ermöglichen. Im Folgenden werde ich dann genauer auf die VNS und insbesondere die tVNS eingehen, deren Effekte wir in unserer Studie erforscht haben. Hierbei werde ich zunächst die grundsätzliche Anwendung, Wirkmechanismen und klinische Anwendungsbeispiele erläutern, um dann im Anschluss den neuropsychologischen und elektrophysiologischen Hintergrund unserer Studie sowie den bisherigen Wissensstand von Auswirkungen der tVNS auf diese näher darzulegen. Abschließend formuliere ich die genaue Fragestellung unserer Studie und formuliere Hypothesen über die Auswirkungen der tVNS in unserem untersuchten Paradigma.

1.1 Nervus vagus

Als Hirnnerven werden all die Nerven bezeichnet, deren größter Teil außerhalb des Gehirns verläuft, aber deren Kerngebiete sich im Gehirn befinden. Der N. X ist der längste der 12 paarigen Hirnnerven. Von allen 12 Hirnnerven hat der N. X mit Abstand das größte Innervationsgebiet, woher auch sein Name stammt: vagus kommt aus dem Lateinischen von vagari („umherschweifen“), wörtlich übersetzt bedeutet sein Name „der umherschweifende Nerv“. Er tritt aus der Medulla oblongata aus dem Hirnstamm aus und versorgt einen Großteil der Brust- und Bauchorgane bis hin zum Cannon-Böhm-Punkt im Colon transversum (Schünke et al. 2018b). Allgemein bekannt ist seine Funktion als wichtigster parasymphathischer Nerv, der die Organe efferent im Sinne einer „Rest-and-Digest“-Funktion versorgt. Er gilt als Hauptantagonist zum sympathischen Nervensystem, welches den Körper im Sinne einer „Fight-or-Flight“-Antwort

versorgt. Der N. X hat darüber hinaus aber noch viel mehr Funktionen. Ganze 80 % der vagalen Nervenfasern sind afferente Fasern, welche die Viszeroafferenzen der Organe, aber auch Somatoafferenzen, zum Gehirn führen (Berthoud and Neuhuber 2000; Kaniusas et al. 2019a; Bonaz et al. 2018). In den vagalen Kerngebieten, die sich größtenteils in der Medulla oblongata befinden und sich teilweise bis in den Pons erstrecken, enden bzw. beginnen die vagalen Nervenfasern. Hierzu gehören je zwei afferente – der Nucleus spinalis nervi trigemini und der Ncl. tractus solitarii (NTS) – und zwei efferente Kerne – der Ncl. dorsalis nervi vagi und der Ncl. ambiguus (Yuan and Silberstein 2016a; Schünke et al. 2018a).

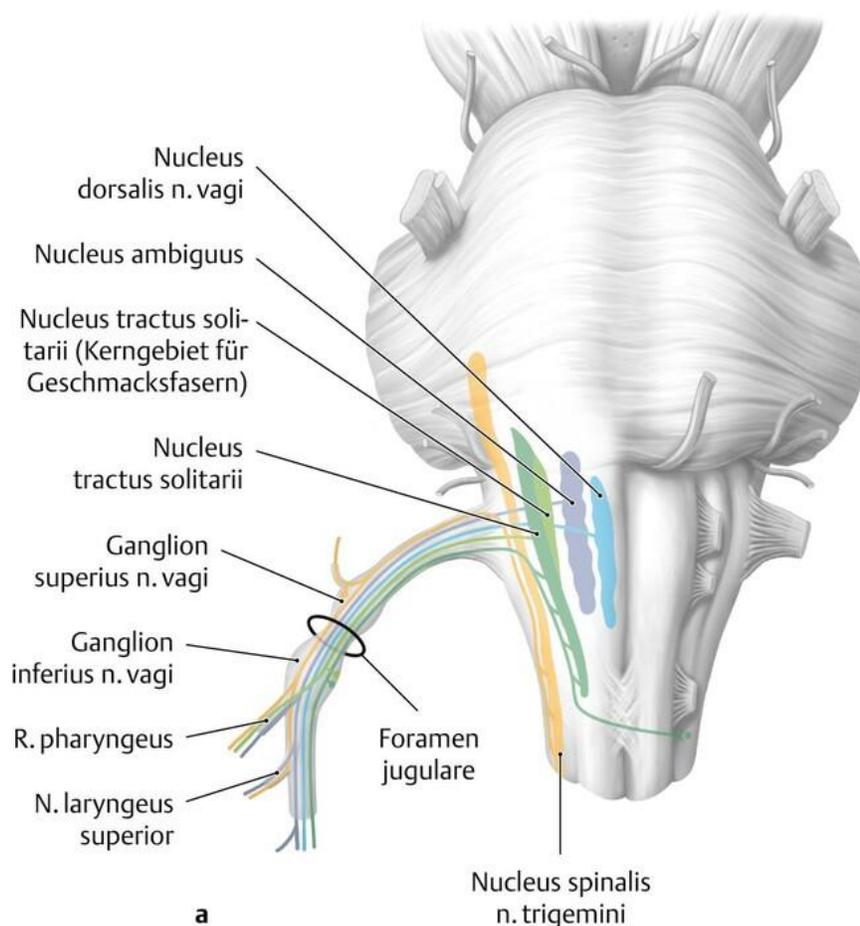


Abbildung 1.1 Darstellung der vagalen Kerngebiete im Hirnstamm sowie Austritt des N. X aus der Medulla oblongata, Durchtritt durch das Foramen jugulare sowie Abgabe erster Äste im Halsbereich. Nicht beschriftet: Abgabe von sensiblen Nervenästen auf Höhe des Ganglion superius n. vagi zur sensiblen Innervation der Dura in der Fossa cranii posterior, des Meatus acusticus externus und der Concha. Die letzten beiden dienen als Stimulationsorte der tVNS. Quelle: Schünke et al. 2018, Seite 132.

Im Gehirn werden Projektionen der Vaguskernegebiete weiterverarbeitet: teilweise über thalamokortikale Projektionen zu bewusstseinsfähigen Empfindungen, auf die eine bewusst initiierte Reaktion möglich ist, und teilweise finden Verarbeitungen auf unterbewussten Wegen statt, welche unter anderem unter Einbezug des Hypothalamus zu regulatorischen Efferenzen in zahlreichen Organen, inklusive des Gehirns, führen (Berthoud and Neuhuber 2000). Der N. X stellt also eine zentrale Schaltstelle für zahlreiche Kommunikationswege im Körper dar. Hieraus ergeben sich auch die enormen, vielfältigen Möglichkeiten durch die VNS.

Verlauf des N. X: Die Fasern des N. X treten aus der Medulla oblongata aus und vereinen sich danach zu einer gemeinsamen Nervenwurzel, die sich zum Ganglion superius verdickt und danach über das Foramen jugulare den Schädel verlässt. Auf Höhe des Ganglion superius verlassen zwei somatosensible Äste den N. X: der Ramus auricularis zur Versorgung des Meatus acusticus externus und der Concha (Stimulationsort der tVNS, siehe folgende Kapitel) und der Ramus meningeus, der die Dura in der Fossa cranii posterior innerviert. Kurz unterhalb des Foramen jugulare verdickt sich der N. X zum Ganglion inferius unter Abgabe von Rami zur Versorgung des Pharynx und Larynx. Die verbliebenen Anteile verlaufen dann in der Karotisscheide zusammen mit der A. carotis und der V. jugularis interna nach kaudal. Im weiteren Verlauf folgen noch die Abspaltungen zum N. laryngeus recurrens sowie Äste zur pulmonalen, kardialen und vasalen Innervation. Der N. X tritt dann zusammen mit dem Ösophagus als Truncus vagalis anterior et posterior durch das Diaphragma hindurch, um dann sämtliche Bauchorgane wie Leber, Gallenblase, Milz, Nieren, Magen und Darm zu versorgen. Im linken Drittel des Colon transversum, am sogenannten Cannon-Böhm-Punkt endet die vagale Innervation (Butt et al. 2020; Yuan and Silberstein 2016a; Clancy et al. 2013; Schünke et al. 2018a; Schünke et al. 2018b).

Für die zahlreichen Funktionen des N. X finden unterschiedliche Nervenfasertypen Anwendung. Nach dem Modell von Erlanger und Gasser lassen sich diese in A- α -, - β -, - γ -, - δ -, B- und C-Fasern unterteilen. Diese nehmen von A nach C an Querschnittsgröße, Myelinisierung und Leitungsgeschwindigkeit ab. Während Somatoefferenzen und Somatoafferenzen, mit Ausnahme der Schmerzleitung, über stark myelinisierte A-Fasern laufen, verlaufen Viszeroefferenzen und -afferenzen in erster Linie über schwach myelinisierte A- δ -, B- und C-Fasern (Pape et al.

2019). Der größte Teil (60-80%) der vagalen Fasern sind viszeroafferente C-Fasern (Yuan and Silberstein 2016a; Bonaz et al. 2018). Kenntnisse über die Anatomie und die verschiedenen Fasertypen sind vor allem deshalb interessant, weil verschiedene Fasertypen durch spezifische Stimulationsparameter unterschiedlich stark stimuliert werden können, was zu unterschiedlichen Effekten führt (Yap et al. 2020). Genauer werde ich darauf im Kapitel zu den Stimulationsparametern eingehen (Kapitel 1.2.4).

1.2 Vagusnervstimulation

Durch die Stimulation des Nervus vagus lassen sich einige interessante Effekte erzielen, die sowohl klinisch therapeutisch als auch zur neuropsychologisch kognitiven Forschung genutzt werden können. Im Folgenden werde ich zuerst kurz den geschichtlichen Ursprung der VNS skizzieren und dann auf die verschiedenen Mechanismen und Effekte der VNS, insbesondere der aurikulären tVNS, genauer eingehen.

1.2.1 Geschichte der VNS

Schon im späten 19. Jahrhundert entwickelte der amerikanische Neurologe James Corning die Idee, mit Hilfe einer bilateralen Kompression der Karotiden sowie simultaner transkutaner Gleichstromapplikation den zerebralen Blutfluss zu reduzieren, die Herzfrequenz zu verlangsamen und so Epilepsiepatienten zu behandeln (Yuan and Silberstein 2016b) und schaffte somit die grundlegende Idee zur VNS. Viele Tierversuche im 20. Jahrhundert bauten auf dieser Idee auf. Beispielsweise konnten strychnininduzierte Anfälle bei Katzen und Hunden ab den 1950er Jahren durch invasive VNS (iVNS) mittels kortikaler Desynchronation erfolgreich unterbunden werden (Zanchetti et al. 1952; Zabara 1992). Zu Beginn der 90er Jahre zeigte sich die iVNS dann auch in klinischen Studien an Patienten als eine wirksame Methode zur Anfallsreduktion bei therapierefraktärer Epilepsie, auch wenn nicht alle Patienten auf die Therapie ansprachen (Penry and Dean 1990; Uthman et al. 1993; Ben-Menachem et al. 1994). Zudem zeigte sich eine Stimmungsverbesserung bei behandelten Epilepsiepatienten (Harden et al. 2000), was zu weiterer Forschung der iVNS im Bereich Depressionen führte. 1997 erhielt die iVNS für

therapierefraktäre Epilepsie und 2005 für terapierefraktäre Depressionen eine FDA-Zulassung (Toffa et al. 2020; Carreno and Frazer 2017).

Um Operationsrisiken zu vermeiden entstand in den 2000ern die Idee, den N. X auch transkutan stimulieren zu können, mit Hilfe von transaurikulärer oder transzervikaler Stimulation (eine nähere Erklärung der Techniken befindet sich in den folgenden Kapiteln). Schon im Jahre 100 v. Chr. existierte die aurikuläre Akupunktur als schmerztherapeutisches Verfahren (Sator-Katzenschlager and Michalek-Sauberer 2007). Heutzutage erklärt man dessen antinozizeptive Effekte durch eine Stimulation aurikulärer Vagusnervfasern (Usichenko et al. 2017). Nach anfänglichen Erfolgen der tVNS in den 2000ern (Ventureyra 2000; Fallgatter et al. 2003; Kraus et al. 2007) begann auch die Entwicklung kommerzieller Stimulationsgeräte. Das am weitesten verbreitete Gerät zur aurikulären tVNS (NEMOS® der Firma tVNS Technologies, ehemals Cerbomed, www.t-vns.com) erhielt 2010 die europäische CE-Zertifizierung zur Behandlung von Epilepsie und Depressionen und 2012 zur Schmerzbehandlung (Yuan and Silberstein 2016b; Howland 2014a). Die aurikuläre tVNS wird heutzutage für verschiedenste Krankheiten erforscht, es konnten zahlreiche positive Ergebnisse publiziert werden (siehe Kapitel 1.2.6). Zur zervikalen tVNS (tzVNS) setzte sich das Gammacore-Gerät (GammaCore® der Firma electroCore, www.electrocore.com) durch, welches eine europäische Zulassung zu Behandlung verschiedener primärer Kopfschmerzsyndrome bekommen hat (Yuan and Silberstein 2016b).

1.2.2 Formen der VNS

1.2.2.1 *Invasive VNS*

Der N. X kann invasiv stimuliert werden, indem operativ ein Strompulsgenerator im Bereich der Brust sowie eine Stimulationselektrode im Bereich des linken N. X implantiert werden, welche über ein Kabel miteinander verbunden werden. Dieses Verfahren findet bereits Zulassung zur Behandlung terapierefraktärer Epilepsie und Depressionen und zeigt hierbei einen klinisch signifikanten Nutzen (Johnson and Wilson 2018).

Die iVNS ist allerdings mit einigen Risiken verbunden. Neben allgemeinen Risiken einer Operation, z.B. Infektionen und Verletzungen benachbarter Strukturen, sowie Risiken der jeweiligen Anästhesieform birgt die iVNS auch spezielle Risiken. Intraoperativ wurden in seltenen

Fällen während der Impedanztestung Bradykardien und Asystolien beschrieben (Asconapé et al. 1999). Postoperativ klagten Patienten über vorübergehende Stimmveränderungen (62%) oder Husten, Dyspnoe, Parästhesie und Schmerzen (20-25%) (Yuan and Silberstein 2016b; Handforth et al. 1998). Viele dieser unerwünschten Nebenwirkungen liegen darin begründet, dass bei der iVNS im Gegensatz zur aurikulären tVNS neben afferenten auch efferente Vagusfasern stimuliert werden (Howland 2014b). Durch diese Mitstimulation der Vagusefferenzen sind die Stimulationsparameter, besonders die Stromstärke, wesentlich vorsichtiger und sorgfältiger zu wählen, wenn man die potenziellen Nebenwirkungen in Betracht zieht (Mercante et al. 2018).

Aufgrund der beschriebenen Nachteile der iVNS stellt die tVNS eine komplikationsärmere, kostengünstigere Alternative dar, welche keine Operation erfordert und aufgrund der Nicht-Invasivität leichter und variabler modifizierbar ist.

1.2.2.2 Transkutane zervikale VNS

Bei der tzVNS wird der N. X mit einem in der Hand gehaltenen Gerät im Bereich des Halses neben der Arteria carotis stimuliert (z.B. GammaCore® der Firma electroCore, www.electrocore.com). Diese Methode findet Anwendung in der Behandlung verschiedener primärer Kopfschmerzformen, wie z.B. Migräne und episodischen Cluster-Kopfschmerzen (Mwamburi et al. 2017; Schoenen and Ambrosini 2020; Gaul et al. 2016). Aufgrund des ungenauen Anwendungsgebietes am Hals ist allerdings eine Stimulation nicht vagaler Nervenfasern in der Region möglich, zudem ist ebenfalls die Stimulation vagaler Efferenzen mit entsprechenden Effekten möglich (Kaniusas et al. 2019b). Als unerwünschte Nebenwirkungen beschrieben wurden Schmerzen am Stimulationsort, Nasopharyngitis, oropharyngeale Schmerzen, Kopfschmerzen und Schwindel (Gaul et al. 2016).

1.2.2.3 Transkutane aurikuläre VNS

Die sensorisch innervierten Gebiete des N. X im Bereich der Auricula und des Meatus acusticus externus können ebenfalls zur tVNS genutzt werden (Ellrich 2019; Straube et al. 2015). Dieser Ramus auricularis nervi vagi (RANV) bietet einen eleganten Weg, nur afferente Fasern des N. X zu stimulieren, wodurch eine flexiblere, nebenwirkungsärmere Anwendung erwartet werden kann (Kaniusas et al. 2019b).

Die aurikuläre tVNS gilt als insgesamt nebenwirkungsarm, beschriebene Nebenwirkungen sind, je nach Intensität und Parametern: leichter Schmerz, Kribbeln oder Jucken unter der Elektrode sowie seltener Kopfschmerzen oder ein Schwindelgefühl (Kraus et al. 2007; Dietrich et al. 2008; Mertens et al. 2018).

Auf eine weitere Form der aurikulären VNS, die perkutane VNS (Kaniusas et al. 2020), soll in dieser Dissertation nicht näher drauf eingegangen werden. Die restlichen Kapitel der Dissertation beschäftigen sich hinsichtlich der Stimulation ausschließlich mit der aurikulären tVNS, solange es nicht explizit anders erwähnt wird.

1.2.3 Stimulationsorte der tVNS

Die am häufigsten verwendeten Stimulationsorte sind hierbei die Concha mit Cavum conchae und Cymba conchae sowie der innere Tragus, seltener die Antihelix oder der Meatus acusticus externus (Yap et al. 2020). Bei diesen genannten Regionen konnte zumindest eine partielle Innervation des RANV nachgewiesen werden (Peuker and Filler 2002; Alvord and Farmer 1997). Eine alleinige Innervation des RANV zeigte sich konsistent allerdings nur in der Cymba conchae (Peuker and Filler 2002; Bermejo et al. 2017). Darauf aufbauend demonstrierten Yakunina et al. in einer fMRT-Studie nur in der Cymba conchae, nicht aber in anderen aurikulären Regionen, eine signifikant stärkere Aktivierung des NTS und des LC im Vergleich zur Scheinstimulation (Yakunina et al. 2017). Aus unserer Sicht bildet daher die Cymba conchae den am besten geeigneten Stimulationsort, weshalb wir diesen auch in unserer Studie verwendeten (Keute et al. 2020).

Der am häufigsten verwendete Ort für eine Scheinstimulation ist der Lobulus auriculae (Keute et al. 2018b), da dieser nachweislich nicht durch den N. X, sondern den Nervus auricularis magnus innerviert wird, welcher über den Plexus cervicalis zu den Hinterhörnern (C2 und C3) des Zervikalmarks verläuft (Peuker and Filler 2002; Fallgatter et al. 2003; Butt et al. 2020). Zudem aktiviert diese Art der Scheinstimulation nicht den NTS und den LC, welche als Zielgebiete der VNS gelten (Frangos et al. 2015; Yakunina et al. 2017; Badran et al. 2018). Daher erschien uns der Lobulus in der Gesamtschau hierfür als der am besten geeignete Ort (Keute et al. 2020). Mögliche Limitationen dieser Vorgehensweise werden in der Diskussion der Dissertation (Kap. 4.3) ausgeführt.

Lange Zeit galt die Stimulation des linken N. X als Standard, weil der rechte Vagusnerv die Hauptinnervation am Sinusknoten des Herzens bildet (Ardell and Randall 1986) und man kardiale Nebenwirkungen vermeiden wollte (Sperling et al. 2010; Kreuzer et al. 2012; Nemeroff et al. 2006). Diese strenge Beschränkung sollte allerdings zumindest im Bereich der tVNS hinterfragt werden, da hierbei nur afferente Fasern stimuliert werden und es zu keiner asymmetrischen Aktivierung vagaler Efferenzen zum Herzen kommt (Chen et al. 2015; Yap et al. 2020). Zudem existieren bereits einige Studien, bei denen rechtsseitige oder bilaterale tVNS und auch iVNS angewandt wurde, bei denen über keine unerwünschten kardialen Nebenwirkungen berichtet wurde (He et al. 2013; Premchand et al. 2014).

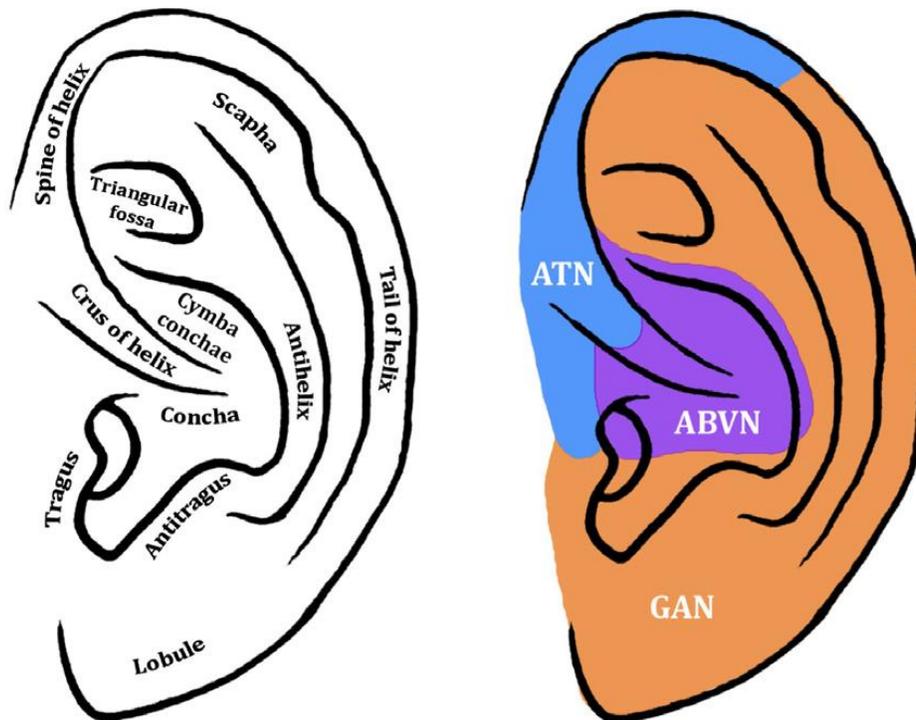


Abbildung 1.2 Links: Darstellung der anatomischen Strukturen der Auricula. Die häufigsten Stimulationsorte der tVNS sind: Cymba conchae, Cavum conchae (hier nur als ‚Concha‘ bezeichnet), innerer Tragus, Antihelix, Meatus acusticus externus (Eingang zwischen Tragus und Cavum conchae, hier nicht benannt). Häufigster Stimulationsort für Scheinstimulation: Lobulus auriculae (hier: ‚Lobule‘). **Rechts:** Darstellung der Innervation am Ohr. Blauer Bereich: Nervus auriculotemporalis (engl.: auriculotemporal nerve, ATN), violetter Bereich: Ramus auricularis nervi vagi (engl.: auricular branch of the vagus nerve, ABVN), oranger Bereich: Nervus auricularis magnus (engl.: great auricular nerve, GAN). Wichtig zu erwähnen ist, dass die Innervationsgrenzen nicht absolut sind, sie können überlappen und unterliegen interindividuellen Variationen. Quelle: Butt et al. 2020, Seite 590.

1.2.4 Stimulationsparameter und Rekrutierung verschiedener Nervenfasertypen

Hinsichtlich der optimalen Wahl der Stimulationsparameter herrscht nach wie vor keine Einigkeit, sie ist Gegenstand zahlreicher Diskussionen (Yap et al. 2020; Kaniusas et al. 2019b). Ein wichtiges Leitkriterium hierbei sollte die Fragestellung bieten, welche Nervenfasertypen stimuliert werden. Zumindest aus therapeutischer Sicht zur Reduktion epileptischer Anfälle scheint eine Rekrutierung von C-Fasern wohl nicht relevant zu sein, eine Destruktion dieser beeinträchtigt die therapeutischen Effekte der iVNS nicht (Kraus et al. 2007). Auch sonst werden die therapeutischen Effekte nur der Rekrutierung myelinierter A- und B-Fasern zugeschrieben (Evans et al. 2004). Generell liegt die Reizschwelle dünner, myelinarmer Nervenfasern (A δ -, B-, C-Fasern) höher als die dicker, myelinierter Fasern (Kaniusas et al. 2019b), was insofern physiologisch nachvollziehbar ist, da die A δ - und C-Fasern in erster Linie für die afferente Leitung von Schmerzsignalen zuständig sind, welche einen stärkeren Reiz als sanfte taktile Empfindungen darstellen. Eine optimale Stimulationsstärke sollte also eine Intensität aufweisen, womit der empfundene Reiz zwar spürbar aber nicht schmerzhaft ist (Yuan and Silberstein 2016c; Kaniusas et al. 2019b; Ben-Menachem et al. 2015), wodurch dann in erster Linie A β -Fasern (und nicht A δ - oder C-Fasern) aktiviert werden (Ellrich and Lamp 2005).

Auch bei der Wahl der optimalen Stimulationsfrequenz herrscht bisher kein Konsens (Yap et al. 2020). Es konnte gezeigt werden, dass Frequenzen ab 50 Hz zu irreversiblen Schäden am N. X führen (Agnew and McCreery 1990). Die somit aus Sicherheitsgründen oftmals gewählten 20-30 Hz konnten bisher allerdings nicht als optimale Frequenz bewiesen werden (Laqua et al. 2014; Yap et al. 2020). Auch mit niedrigeren Frequenzen konnten teils gute therapeutische Effekte erzielt werden, beispielsweise 10 Hz bei Epilepsie (Liu et al. 2018) oder 1 Hz bei Migräne (Straube et al. 2015).

Die meisten Studien benutzten als Wellenform monophasische rechteckige Impulse, z.B. (Keute et al. 2020; Yakunina et al. 2017; Stavrakis et al. 2015), seltener biphasische rechteckige Impulse, z.B. (Liu et al. 2018; Hyvärinen et al. 2015) oder sinusoidale Wellen, z.B. (Silberstein et al. 2016). Hinsichtlich der Pulslänge konnte gezeigt werden, dass kurze Impulse tendenziell eher dicke,

myelinisierte Fasern stimulieren, während längere Pulse sowohl dicke als auch dünne Fasern aktivieren (Kaniusas et al. 2019b), weshalb aufgrund der oben genannten Zielfasern eine kürzere Pulslänge empfehlenswert zu sein scheint.

Insgesamt besteht noch viel Forschungsbedarf hinsichtlich der Wahl der optimalen Stimulationsparameter. Es ist allerdings davon auszugehen, dass es nicht eine optimale Einstellung gibt, sondern je nach therapeutischer Zielstellung unterschiedliche Parameter unterschiedlichen Nutzen erbringen können. Kommerzielle tVNS-Geräte nutzen als Standardparameter 25 Hz, monophasische, quadratische Impulse mit 200 μ s Pulslänge, eine Stimulationstärke von bis zu 3 mA mit Stimulationszyklen von 30 sec, alternierend mit 30 sec Pause. Viele Studien nutzen diese Geräte oder orientieren sich an diesen Einstellungen.

1.2.5 Wirkmechanismen der tVNS

1.2.5.1 fMRT-Studien

In mehreren fMRT-Studien konnte gezeigt werden, dass die tVNS und iVNS einige Überlappung hinsichtlich der Aktivierung zentraler VN-Projektionen zeigen (Kraus et al. 2007; Frangos et al. 2015; Yakunina et al. 2017; Bohning et al. 2001; Liu et al. 2003; Nahas et al. 2007). Die tVNS stellt somit hinsichtlich der aktivierten Hirnareale eine möglicherweise vergleichbare, aber komplikationsärmere alternative Stimulationsmethode dar. Die Vergleichbarkeit ist allerdings durch die unterschiedlichen Probandenkollektive etwas eingeschränkt (überwiegend gesunde Probanden ohne Medikamenteneinnahme bei tVNS-Studien vs. therapierefraktäre Patienten mit Depressionen oder Epilepsie mit zusätzlicher Einnahme von Antidepressiva oder Antikonvulsiva bei iVNS-Studien).

Frangos et al. demonstrierten in einer fMRT-Studie nach Stimulation der Cymba conchae eine Aktivierung folgender Regionen: ipsilateraler Nucleus tractus solitarii (NTS), Ncl. spinalis nervi trigemini, dorsale Raphekerne, Locus coeruleus (LC), kontralateraler Ncl. parabrachialis, Amygdala, Ncl. accumbens und beidseitig den Lobulus paracentralis. Zudem beobachtete man Deaktivierungen im Hippocampus und Hypothalamus (Frangos et al. 2015). Yakunina et al. fokussierten sich in ihrer fMRT-Studie auf den NTS und LC, welche als Zielgebiete der tVNS angenommen werden (Keute et al. 2018b; Frangos et al. 2015). Diese konnten signifikant im

Vergleich zur Scheinstimulation nur durch Stimulation der Cymba conchae aktiviert werden, nicht durch andere aurikuläre Stimulationsorte (Yakunina et al. 2017). Dies kann als möglicher Hinweis gewertet werden, dass die Cymba conchae der effektivste tVNS-Stimulationsort ist, was sich auch damit in Einklang bringen ließe, dass laut Peuker und Filler nur die Cymba conchae ausschließlich durch den N. X innerviert wird (Peuker and Filler 2002).

In anderen fMRT-Studien, die den Tragus als Stimulationsort verwendeten, wurden teils deutlich andere Areale aktiviert bzw. deaktiviert, und auch innerhalb dieser Studien herrschte eine große Heterogenität (Kraus et al. 2007; Kraus et al. 2013; Dietrich et al. 2008; Badran et al. 2018).

Diese Heterogenität der Ergebnisse lässt sich möglicherweise durch die unterschiedlichen Stimulationsregionen, unterschiedliche Stimulationsparameter wie Frequenz, Impulslänge und Dauer der Stimulation sowie unterschiedliche Probandenkollektive erklären. Weitere Studien wie die von Yakunina et al. 2017, welche systematisch verschiedene Stimulationsregionen und Parameter miteinander vergleichen, könnten hier zu mehr Klarheit beitragen.

1.2.5.2 Auswirkungen auf die Neurotransmission

Die neuropsychologischen Auswirkungen der tVNS und iVNS lassen sich unter anderem durch den induzierten Konzentrationsunterschied verschiedener Neurotransmitter erklären, hierbei spielen v.a. ein Anstieg von Noradrenalin (NA) und eine mögliche Modulation der Transmission von γ -Aminobuttersäure (GABA) eine wichtige Rolle (Ben-Menachem et al. 1995; Manta et al. 2009).

Viele Studien fokussierten sich hierbei auf die Aktivierung des LC, welcher den wichtigsten Ort noradrenerger Neurone im Gehirn darstellt (Fornai et al. 2011; Groves et al. 2005; Krahl et al. 1998; Raedt et al. 2011; Roosevelt et al. 2006). Es konnte gezeigt werden, dass iVNS bei Ratten intensitätsabhängig transient die NA-Konzentration im Kortex und Hippocampus erhöht (Roosevelt et al. 2006; Raedt et al. 2011). Roosevelt et al. konnten nach Beendigung der Stimulation keine signifikanten Erhöhungen im Vergleich zum Ausgangswert feststellen (Roosevelt et al. 2006). Andere iVNS-Studien bei Ratten konnten jedoch auch langfristige NA-Erhöhungen nach 14 bis 90 Tagen nachweisen (Dorr and Debonnel 2006; Manta et al. 2009).

Aufgrund der Invasivität und der teils auch schlechten Reliabilität und Sensitivität bedient man sich bei Studien mit menschlichen Probanden vorwiegend Surrogatparametern und Biomarkern (Grassi and Esler 1999; Burger et al. 2020). Eine zumindest in der Theorie plausible Pupillodilatation als Biomarker für eine erhöhte noradrenerge Transmission konnte allerdings in mehreren Studien nicht gezeigt werden (Burger et al. 2020; Keute et al. 2019). Insgesamt gilt eine Aktivierung des LC-NA-Systems durch tVNS aber trotzdem als relativ gut gesichert: der LC gilt als eine der wichtigsten Projektionen des NTS, welcher wiederum eine der wichtigsten zentralen Projektionen des N. X darstellt (Fornai et al. 2011; Krahl et al. 1998), zudem konnte eine LC-Aktivierung konsistent in verschiedenen fMRT-Studien gezeigt werden (Yakunina et al. 2017; Frangos et al. 2015; Kraus et al. 2007).

Die Auswirkungen der tVNS auf die GABA-Transmission konnten bisher weniger klar belegt werden. Es konnte gezeigt werden, dass regelmäßige iVNS bei Patienten mit Epilepsie zu einem signifikanten Anstieg der GABA-Konzentration im Liquor führt (Ben-Menachem et al. 1995) und nach 1-jähriger iVNS-Applikation bei Epilepsiepatienten sich die GABA-A-Rezeptordichte im Hippocampus erhöht (Marrosu et al. 2003). In der ersten Studie, welche den Einfluss von tVNS auf die GABA-Aktivität untersuchte, konnten Capone et al. zeigen, dass eine 60-minütige Stimulation des linken Meatus acusticus externus die GABA-Aktivität erhöht, indirekt nachgewiesen über den Surrogatparameter SICI (Capone et al. 2015; Mimura et al. 2021). In einer aktuellen MEG-Studie konnten allerdings keine oszillatorischen Effekte im Gamma- und Betaspektrum durch tVNS an der Cymba conchae gezeigt werden, was eher gegen kurzzeitige Effekte der tVNS auf die GABA-Transmission spricht (Keute et al. 2021). Möglicherweise lassen sich eindeutig also nur langfristige neuroplastische Effekte im Hinblick auf die GABA-Transmission belegen, nicht aber kurzfristige.

1.2.6 Klinische Studien zur tVNS

1.2.6.1 Epilepsie

Während die iVNS bereits eine klinisch etablierte Methode zur Anfallsreduktion bei medikamentenrefraktärer Epilepsie darstellt (González et al. 2019; Morris et al. 2013), ist die tVNS seit ca. 10 Jahren ebenfalls Gegenstand klinischer Forschung. Die iVNS konnte bei 45-65%

der Epilepsiepatienten nach mindestens sechsmonatiger Behandlungszeit eine Anfallsreduktion von 50-100% erzielen (Toffa et al. 2020).

Aufgrund dieser Behandlungserfolge der iVNS führten Stefan et al. 2012 erstmals eine Pilotstudie zur tVNS durch, bei der 10 Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie über 9 Monate hinweg 3x täglich 1h tVNS am linken Tragus erhielten. Von den 7 Probanden, die die Behandlung bis zum Ende durchführten, verzeichneten 5 eine Reduktion ihrer Anfallsfrequenz (Stefan et al. 2012). Auch folgende Studien verzeichneten weitere Erfolge: He et al. konnten in einer pädiatrischen Epilepsiestudie bei 3x täglich 30 minütiger Stimulation der linken Concha über sechs Monate eine Anfallsreduktion von 54% erreichen (He et al. 2013). Auch weitere Studien konnten zeigen, dass tVNS eine effektive Methode zur Reduktion der Anfallsfrequenz, -dauer und -intensität darstellt (Bauer et al. 2016; Liu et al. 2018; Rong et al. 2014), wobei in vielen dieser Studien die Responderrate bei ungefähr 50% lag.

1.2.6.2 Depressionen

2012 konnten Hein et al. in einer placebokontrollierten Studie mit 37 Patienten mit starker Depression nach zweiwöchiger tVNS eine klinische Verbesserung im Beck Depression Inventory, aber keine signifikante Verbesserung in der Hamilton-Depression-Rating-Scale zeigen, wobei die Autoren insgesamt von einem antidepressiven Effekt berichteten (Hein et al. 2013). Fang et al. konnten diesen Effekt in ihrer Studie bestätigen, wobei Patienten sich nach 1-monatiger tVNS sowohl im Hamilton-Depression-Rating-Scale als auch in der Self-Rating-Anxiety-Scale und der Self-Rating-Depression-Scale verbesserten (Fang et al. 2016). Eine weitere Studie und zwei Reviews bestätigten die Wirksamkeit von tVNS (Rong et al. 2016; Shiozawa et al. 2014) bzw. iVNS (Carreno and Frazer 2017).

1.2.6.3 Andere Erkrankungen

Neben den bisher erläuterten klinisch therapeutischen Erfolgen der tVNS wurde diese auch schon für zahlreiche weitere Krankheiten erforscht. Im Folgenden werde ich einige der wichtigsten Forschungsergebnisse anführen.

2011 konnten Engineer et al. an Ratten zeigen, dass eine iVNS in Kombination mit spezieller Tontherapie physiologische Korrelate und Verhaltenskorrelate einer Tinnitus-erkrankung bei Mäusen komplett eliminieren kann (Engineer et al. 2011). 2013 konnte eine Tinnitusreduktion durch tVNS mit Klangtherapie auch an Menschen gezeigt werden. Die Autoren konnten auch mittels MEG nachweisen, dass tVNS die kortikale auditorische Antwort moduliert (Lehtimäki et al. 2013).

Die tVNS beeinflusst zudem die Schmerzverarbeitung. Dabei kann sie bei niedriger Stimulationsintensität pronozizeptive Effekte ausüben (Ness et al. 2000; Chakravarthy et al. 2015), bei höherer, noch nicht schmerzhafter Intensität aber antinozizeptive Effekte (Chakravarthy et al. 2015). Aufgrund der Tatsache, dass im NTS, welcher als primäre Zielprojektion der VNS gilt (Butt et al. 2020), nozizeptive Afferenzen und spinale Schmerzprojektionen verschaltet werden (Kaniusas et al. 2019a; Boscan et al. 2002; Todd 2010), ist dieser Wirkmechanismus nachvollziehbar. Die antinozizeptive Wirkung der tVNS konnte bereits in zahlreichen klinischen Studien demonstriert werden, beispielsweise (Busch et al. 2013; Tsang et al. 2011; Napadow et al. 2012), und auch eine perkutane auriculäre VNS zeigte sich in diesem Gebiet als sehr nützlich (Sator-Katzenschlager et al. 2006; Likar et al. 2007; Kovacic et al. 2017). Zudem werden der tVNS und iVNS auch zentral schmerzhemmende Effekte zugesprochen (Yuan and Silberstein 2016c; Kirchner et al. 2006; Yap et al. 2020). Insgesamt ist die schmerzreduzierende Wirkung aber bei chronischen Schmerzen besser belegt als bei akuten (Kaniusas et al. 2019a; Sator-Katzenschlager and Michalek-Sauberer 2007; Clancy et al. 2013).

Im Bereich primärer Kopfschmerzsyndrome ließen sich besonders in der Migränetherapie gute Erfolge erzielen (Kinfe et al. 2015; Barbanti et al. 2015; Grazi et al. 2014; Schoenen and Ambrosini 2020). Hierbei konnten Patienten bei Bedarf 90 oder 120 sec tVNS mithilfe des GammaCore®-Gerätes (electroCore, www.electrocore.com) applizieren, was zu einer signifikanten Reduktion der Anfallshäufigkeit und -schwere führte.

1.3 Exekutive Kontrolle und tVNS

1.3.1 Einführung in die exekutiven Funktionen

Exekutive Kontrolle (EK, auch bezeichnet als konfliktbezogene exekutive Kontrolle, kognitive Kontrolle oder exekutive Funktionen) bezeichnet eine Gruppe verschiedener kognitiver Prozesse, welche notwendig sind, um ein bestimmtes Verhalten auszuüben, zu überwachen und bei Bedarf spezifisch anzupassen. Hierbei lassen sich grundsätzlich drei wesentliche kognitive Prozesse unterscheiden: Aktualisierung des Aufmerksamkeitsfokus (*Updating*), Inhibition dominanter Antworttendenzen (*Inhibition*) und Wechsel des Aufmerksamkeitsfokus (*Shifting* oder *Task Switching*) (Jäncke 2013; Miyake et al. 2000). Updating ist ein Prozess, bei dem mit Hilfe des Arbeitsgedächtnisses Informationen aktiv in einem direkt abrufbaren Zustand gespeichert und vor ablenkenden Interferenzen geschützt werden (Kane et al. 2001). Möglichkeiten zur Testung dieser Fähigkeit bieten z.B. der Operation-Span-Test oder der n-back-Test (Hofmann et al. 2012; KIRCHNER 1958). Die Inhibition dient dazu, dominante, automatische Antworten bei Bedarf unterdrücken zu können (Jäncke 2013). Klassische Tests zur Überprüfung dieser sind der Stroop-Test (J. Ridley Stroop 1935) oder verschiedene Ausprägungen des Stopp-Signal-Tests (G. D. Logan 1994), welchen wir modifiziert auch in unserer Studie verwendeten (Keute et al. 2020). Beim Shifting geht es um die Fähigkeit, möglichst effizient den Fokus zwischen verschiedenen Aufgaben oder Zielsetzungen zu wechseln (Monsell 2003). Es hat sich gezeigt, dass Probanden nach einem Fokuswechsel eine erhöhte Reaktionszeit und reduzierte -genauigkeit aufweisen, was auch als Wechselkosten bezeichnet wird (Monsell 2003; Kiesel et al. 2010). Die beschriebenen EK-Prozesse beeinflussen sich teilweise gegenseitig, z.B. konnte gezeigt werden, dass eine erhöhte Belastung des Arbeitsgedächtnisses die Inhibitionsfähigkeit beeinträchtigen kann, ein Prozess, der den Autoren zufolge über NA vermittelt wird (Chmielewski et al. 2017).

Eine weitere einflussreiche Theorie der kognitiven Kontrolle ist das DMC-Framework (Dual Mechanisms of Control) nach Braver, bei dem sich zwei Mechanismen, die proaktive und die reaktive Kontrolle, unterscheiden lassen (Braver 2012; Braver et al. 2007). Während bei der reaktiven Kontrolle auf einen eintreffenden Reiz eine spontane Reaktion erfolgt, bei der entsprechende Aufmerksamkeitsressourcen erst nach und durch die Stimuluspräsentation

aktiviert werden, wird bei der proaktiven Kontrolle die Aufmerksamkeit in Antizipation des Zielreizes aktiv schon im Voraus auf diesen gerichtet und aufrechterhalten (Jacoby et al. 1999; Husa et al. 2021). Diese antizipatorische Kontrollaktivierung bzw. -aufrechterhaltung erfordert Ressourcen des lateralen präfrontalen Cortex (lateralen PFC) oder funktionell gesprochen des Arbeitsgedächtnisses im Sinne einer Top-down-Aktivierung und dient der Prävention von Interferenzen, bevor sie entstehen – eine kognitive Funktion, die weiter oben bereits als ‚Updating‘ beschrieben wurde (Kane et al. 2001). Hingegen werden bei der reaktiven Kontrolle nur transient laterale PFC-Areale im Kontext mit weiteren Hirnregionen aktiviert, um die durch den Reiz entstandene Interferenz zu detektieren und zu bewältigen (Ryman et al. 2019; Braver 2012). Diese Interferenzdetektion erfolgt u.a. mit Hilfe des anterioren cingulären Cortex (ACC), welcher für kognitive Kontrolle und das Erkennen von Konflikten zuständig ist und im Sinne einer Bottom-up-Reaktivierung das Kontrollzentrum, den lateralen PFC, aktiviert (Bush et al. 2000; Botvinick et al. 2001). Hinsichtlich der Transmitterausschüttung ist zu bemerken, dass eine aktive Aufrechterhaltung präfrontaler Kontrolle und ein Schutz vor Interferenzen durch eine phasische Dopaminausschüttung im PFC ermöglicht wird (Braver and Cohen 1999; Braver and Cohen 2000). Ohne dieses ist lediglich eine transiente PFC-Aktivierung möglich.

In vielen Studien wird in klassischen Stop/Go-Tests lediglich die reaktive Inhibitionsfähigkeit geprüft. Viel häufiger ist es aber im Alltag erforderlich, nicht nur eine geplante Handlung zu inhibieren, sondern auch eine der Situation entsprechende alternative Handlung auszuführen. Zudem bedienen wir uns im Alltag häufig auch proaktiven Kontrollmechanismen, die in diesen Paradigmen ebenfalls nicht geprüft werden. Ein alltagsnahes Beispiel zur Verdeutlichung hierfür ist das Fahren auf eine gelbe Ampel hinzu, in dem Wissen, dass sie rot werden kann, was eine Anpassung der Bewegung erfordern würde (Fuß auf die Bremse anstatt aufs Gaspedal). In unserer Studie benutzten wir daher ein Paradigma mit verschiedenen Hinweis- und Zielreizen, um den Einfluss der tVNS auf die beschriebenen kognitiven Kontrollmechanismen zu prüfen (Keute et al. 2020).

Eine allgemein verringerte EK lässt sich bei einer Vielzahl neurologischer und psychiatrischer Krankheitsbilder betrachten, zudem nimmt die EK auch im Rahmen normaler Alterungsprozesse

ab (Kirova et al. 2015; Manard et al. 2017). Beispielsweise ist die EK reduziert bei psychischen Erkrankungen wie ADHS (Lui and Tannock 2007; Miklós et al. 2019), Depressionen (Grahek et al. 2019; Taylor Tavares et al. 2007), Schizophrenie (Eisenberg and Berman 2010; Giraldo-Chica et al. 2018), Suchterkrankungen (Hester et al. 2010), Zwangserkrankungen (Ruchow et al. 2007; Penadés et al. 2007) und bei neurodegenerativen Erkrankungen wie z.B. verschiedenen Demenzformen (Kirova et al. 2015; Harciarek and Cosentino 2013) oder Multipler Sklerose (Oreja-Guevara et al. 2019; Ternes et al. 2019). Selbst physiologische Beeinträchtigungen wie Übergewicht, Erschöpfung und eine geringere kardiovaskuläre Fitness korrelieren mit einer geringeren EK (Baumeister 2002; Weinstein et al. 2012). Zudem konnte gezeigt werden, dass eine Beeinträchtigung der EK mit einer geringeren Lebensqualität einhergeht und Verbesserungen der EK zu einer erhöhten Lebensqualität führen (Brown and Landgraf 2010; Sherman et al. 2006; Davis et al. 2010; Cotrena et al. 2016). Hieraus wird deutlich, welches Potenzial therapeutische Verfahren bieten, welche die EK positiv beeinflussen.

1.3.2 Elektrophysiologische Korrelate kognitiver Funktionen

1.3.2.1 *Frontozentral mediales Theta als elektrophysiologisches Korrelat kognitiver Kontrolle*

Mit Hilfe des präfrontalen Kortex (PFC) und kommunizierenden Regionen gelingt es uns, Routinen zu überwinden, in entsprechenden Situationen optimal reagieren zu können und letztendlich entsprechende oben beschriebene kognitive Kontrollfunktionen ausüben zu können (Miller 2000; Widge et al. 2019). Frontozentral mediales Theta (FM Θ), also Oszillationen im Thetaspektrum (4-8 Hz) über dem medialen PFC, spielt bei kognitiven Kontrollvorgängen des PFC eine zentrale Rolle (Cavanagh and Frank 2014). Es konnte gezeigt werden, dass die FM Θ -Aktivität besonders stark ausgeprägt ist, wenn Probanden aufmerksamkeitsfordernde Prozesse zu bewältigen haben, die erhöhte präfrontale Kontrolle benötigen (Hsieh and Ranganath 2014; Sauseng et al. 2007; Asada et al. 1999). Darüber hinaus konnten verschiedene Studien nachweisen, dass die Höhe der FM Θ -Aktivität stark mit der Belastung des Arbeitsgedächtnisses korreliert (Meltzer et al. 2008; Scheeringa et al. 2009; Cavanagh et al. 2012; Itthipuripat et al. 2013) und auch beim Abrufen alter Gedächtnisinhalte eine Rolle spielt (White et al. 2013; Nyhus and Curran 2010; Hsieh and Ranganath 2014). Generell gehen unerwartete Stimuli, festgestellte

Fehler oder negatives Feedback, die alle eine Anpassung des Verhaltens erfordern, mit erhöhtem FM θ einher (Cohen et al. 2009; Cavanagh et al. 2010; Nigbur et al. 2011; Nigbur et al. 2012). Zudem scheinen auch bestimmte Charakterzüge wie die einer ängstlichen, vorsichtigen Persönlichkeit, welche häufig mit einem erhöhten Kontrollbedürfnis einhergehen, eine stärkere FM θ -Aktivität hervorzurufen (Cavanagh and Shackman 2015). Hingegen konnte bei Personen mit EK-Defiziten ein korrelierendes geringeres FM θ gezeigt werden (Wang et al. 2015; Skirrow et al. 2015).

Mit Hilfe von invasiven EEG-Messungen, MEG-Messungen und kombinierten EEG- und fMRT-Studien konnte gezeigt werden, dass FM θ v.a. im anterioren und mittleren cingulären Cortex (ACC und MCC) sowie dem medialen und dorsolateralen PFC generiert wird (Tsujiimoto et al. 2010; Debener et al. 2005; Asada et al. 1999; Hauser et al. 2014; Meltzer et al. 2007). Der ACC und MCC gelten als ausschlaggebende Hirnregionen zur Fehlererkennung, Konfliktüberwachung und Initiierung entsprechender Maßnahmen (Bush et al. 2000; Brockett and Roesch 2021; Botvinick et al. 2004) und die Funktion des PFC als Zentrum kognitiver Kontrolle ist allgemein bekannt (Miller 2000; Widge et al. 2019). Die Funktion von FM θ lässt sich also als elektrophysiologisches Korrelat kognitiver Kontrollprozesse zusammenfassen (Cavanagh and Frank 2014), was sich somit auch anatomisch gut nachvollziehen lässt.

1.3.2.2 Sensomotorisches Beta und Beta-Lateralisierung während der Bewegungsvorbereitung

In der Erforschung darüber, wie wir Entscheidungen treffen, die dann letztendlich zu motorischen Antworten führen, wurde der motorische Kortex (primär motorischer, prämotorischer und supplementär-motorischer Kortex) lange Zeit nur als Ort des letztendlichen Ausgangssignals an die Peripherie gesehen. Neuere Erkenntnisse zeigen aber, dass der motorische Kortex die Art und Form einer motorischen Antwort mit beeinflusst, verschiedene Optionen gegeneinander abwägt und somit auch direkt an Entscheidungen mit beteiligt ist (Pape and Siegel 2016; Cisek and Kalaska 2010; Pastor-Bernier and Cisek 2011). In der Vorbereitung einer Bewegung lässt sich über dem sensomotorischen Kortex (SMC) beidseitig, stärker aber kontralateral zur Bewegungsseite, eine Reduktion der β -Aktivität feststellen (Tzagarakis et al. 2015; Fischer et al. 2018a). Die Stärke

dieses β -Abfalls und die Lateralisierung nach ipsilateral korreliert hierbei mit der Sicherheit der Bewegungsplanung (Tzagarakis et al. 2015; Liebrand et al. 2018; Tan et al. 2016). Distraktoren hingegen, die die Bewegungsplanung erschweren, führen zu einer geringeren und verspäteten Lateralisierung nach ipsilateral (Fischer et al. 2018a). Zum Zeitpunkt der motorischen Antwort erreicht die β -Lateralisierung ihren Höhepunkt, danach verringert sich die Lateralisierung wieder und die β -Aktivität im SMC steigt an, was auch als post-Movement Beta-Rebound bezeichnet wird (Heinrichs-Graham et al. 2017; Jurkiewicz et al. 2006). Dieses Wissen ist von großem Wert bei der Erforschung kognitiver Kontrollprozesse und zeigt, dass es nicht ausreicht, sich bei dieser nur auf den PFC zu fokussieren, sondern dass auch andere Regionen wie der SMC mit einbezogen werden sollten.

1.3.2.3 Error-Related Negativity

Unser Gehirn überwacht alle Handlungen, die wir tun. Jede ausgeführte Handlung wird ständig reflektiert, um so das Verhalten bei subjektiv empfundenen Fehlern möglichst effizient anpassen zu können. Ein elektrophysiologisches Korrelat dieses Fehlermonitorings ist die Error-Related Negativity (ERN). Diese ist ein ereigniskorreliertes Potenzial (EKP, mehr zu EKPs siehe z.B. hier (Helfrich and Knight 2019; Duncan et al. 2009)) im Bereich des PFCs, welches unmittelbar nach einer fehlerhaften Antwort unter Zeitdruck zu einem negativen Ausschlag führt (Wessel 2012; Nuñez-Estupiñan et al. 2022). Sie tritt auch auf, wenn sich Probanden ihres Fehlers nicht explizit bewusst sind, zeigt aber, zumindest in einigen Studien, eine größere Ausprägung, wenn der Fehler registriert wird (Scheffers and Coles 2000; Wessel 2012; Navarro-Cebrian et al. 2013). Eine Erklärung für das Auftreten auch bei unbewussten Fehlern ist, dass das Gehirn teilweise auch Fehler registriert und korrigiert, die nicht in das aktive Bewusstsein gelangen und so subjektiv von Probanden nicht berichtet werden können (Nieuwenhuis et al. 2001; Wessel 2012). EEG-, MEG- und fMRT-Studien konnten den ACC als wahrscheinlichsten Generator der ERN deklarieren (Debener et al. 2005; van Veen and Carter 2002; Bediou et al. 2012), eine Hirnregion, die, wie schon im Kapitel zur FM θ beschrieben, Fehler und Konflikte überwacht und versucht, diese zu beheben (Bush et al. 2000; Brockett and Roesch 2021; Botvinick et al. 2004). Die ERN ist also ein interessantes und nützliches EKP, um kognitive Kontrollprozesse im Bereich des Fehlermonitorings messen zu können.

1.3.3 tVNS-Studien zur exekutiven Kontrolle

2016 konnten Beste et al. einen selektiven Einfluss der tVNS auf die Inhibitionsfähigkeit nachweisen. Hierbei zeigte die tVNS keinen Einfluss auf die Rückwärtsinhibition, eine Fähigkeit, die für das Task-Switching wichtig ist (Mayr and Keele 2000). Auf die Antwortinhibition in einem Go/NoGo-Paradigma hatte die tVNS aber in Situationen, in denen das Arbeitsgedächtnis durch mentale Rotationsaufgaben stark belastet wurde, einen positiven Effekt im Vergleich zur Scheinstimulation. Die Ergebnisse erklären die Autoren am ehesten durch eine Modulation der NA-Transmission im PFC (Beste et al. 2016).

Eine iVNS Studie an Epilepsiepatienten fand ebenfalls einen Einfluss auf die Inhibitionsfähigkeit. Die Patienten zeigten unter iVNS in einem Stopp-Signal-Test eine schnellere Antwortinhibition im Vergleich zu Durchgängen ohne Stimulation. Interessanterweise zeigte sich bei Patienten, welche klinisch am stärksten von der iVNS profitierten, auch die größte Verbesserung der Inhibition. Ein klarer Effekt der iVNS auf die Pupillengröße konnte nicht nachgewiesen werden (Schevernels et al. 2016).

In einer Studie von Keute et al. 2018, die Reaktionsbahnungsmechanismen unter tVNS untersuchte, blieb die allgemeine Reaktionszeit unter tVNS unbeeinflusst. Die Autoren fanden jedoch einen Einfluss auf den Negative-Compatibility-Effect (NCE), dieser Inhibitionsmechanismus wurde durch tVNS verstärkt. Der NCE besagt, dass, wenn Probanden mit unterschwelligen maskierten Reizen 100 bis 200 ms vor dem Zielreiz gedrückt werden, eine inkompatible Bahnung zu einer schnelleren Reaktion führt (Schlaghecken et al. 2008). Die Autoren fanden ferner durch tVNS verstärkte Bereitschaftspotenziale im supplementärmotorischen Kortex, allerdings nur in kompatiblen Durchgängen. Da der verstärkte NCE laut Literatur mit einer niedrigeren GABA-Konzentration im supplementärmotorischen Kortex zusammenhängt (Boy et al. 2010), erklären die Autoren den tVNS-GABA-Konzentrations-Zusammenhang am ehesten als nicht linear, womöglich U-förmig, und vermuten eine unterschiedliche GABA-Modulation in unterschiedlichen Hirnregionen durch tVNS (Keute et al. 2018a).

Eine andere Studie konnte zeigen, dass tVNS die Effizienz in Action-Cascading-Prozessen steigern kann. Probanden zeigten unter tVNS eine schnellere Reaktionszeit in einem Stop-Change-

Paradigma bei direkt aufeinanderfolgenden Aufgaben, was die Autoren auf den Einfluss von tVNS auf GABA und NA zurückführten. Die Stopp-Signal-Reaktionszeit blieb von der Stimulation allerdings unbeeinflusst (Steenbergen et al. 2015).

Sellaro et al. fanden in einer Studie einen Effekt von tVNS auf das Post-Error-Slowing (PES). Die Probanden führten einen Eriksen-Flanker-Test und einen auditorischen Four-Choice-Reaktion-Test durch, während sie stimuliert wurden. Die tVNS bewirkte in beiden Tests gleichermaßen ein verstärktes PES (Sellaro et al. 2015), was ein Hinweis auf einen Einfluss der tVNS auf das noradrenerge System ist, da dieses mit PES in Zusammenhang steht (Ullsperger et al. 2010).

In einer neueren Studie von 2020 wurden systematisch Effekte der tVNS auf verschiedene exekutive Funktionen untersucht. Hierbei fanden die Autoren nur bezogen auf das Set-Shifting einen signifikanten Effekt der tVNS, welcher sich in reduzierten Wechselkosten zeigte. Es zeigten sich keine Auswirkungen auf andere exekutive Funktionen wie die selektive Aufmerksamkeit oder die Antworthemmung. Die Autoren vermuten daher einen größeren Effekt der tVNS auf die kognitive Flexibilität als auf die Inhibition (Borges et al. 2020).

1.3.4 tVNS-Studien mit elektrophysiologischem Schwerpunkt

2018 untersuchten Ventura-Bort et al. in einer Studie den Einfluss von tVNS auf potenzielle Biomarker wie das EKP P3 und das Enzym Alpha-Amylase im Speichel. Dieser Zusammenhang erscheint plausibel, da die P3b und Alpha-Amylase nachweislich mit der NA-Transmission in Zusammenhang stehen (Nieuwenhuis et al. 2005; Polich 2007; Warren et al. 2017; Chatterton et al. 1996), welche ebenfalls durch tVNS beeinflusst wird (Roosevelt et al. 2006; Raedt et al. 2011; Yakunina et al. 2017). In einem visuellen Oddballparadigma zeigte sich unter tVNS im Vergleich zur Scheinstimulation ein stärker ausgeprägtes P3b (nicht aber P3a) bei einfachen (nicht aber komplizierten) Zielreizen. Zudem waren diese P3b-Peaks von einer vermehrten Alpha-Amylase im Speichel begleitet und auch generell zeigte sich eine erhöhte Produktion von Alpha-Amylase unter tVNS. Diese Ergebnisse belegen somit auch elektrophysiologisch und biochemisch den Einfluss von tVNS auf das LC-NA-System (Ventura-Bort et al. 2018). Eine andere Studie, die den Einfluss der tVNS auf die EKPs N2 und P3 in einem Simon-Test untersuchte, zeigte eine geringe Modulation der N2-Komponente in inkompatiblen Durchgängen, aber keinen Effekt auf die P3.

Die Autoren fokussierten sich aber auf die P3a, wodurch die Ergebnisse keine Widersprüche zur ersten Studie aufzeigen (Fischer et al. 2018b). Studien, die den Einfluss von tVNS auf die ERN untersuchten, existieren unseres Wissens nach bisher nicht.

Die Studienlage zu oszillatorischen Auswirkungen der tVNS ist weniger eindeutig. Eine Studie von 2020 konnte zeigen, dass nach 60-minütiger tVNS (Stimulation 30 s lang alle 5 min) die Delta-Aktivität signifikant erhöht wurde, während andere Frequenzspektren (Alpha, Beta, Theta) unbeeinflusst blieben. Diese Studie wurde jedoch nur an 8 Probanden durchgeführt (Ricci et al. 2020). Eine andere Studie fand eine tVNS-induzierte Attenuierung der occipitalen Alpha-Aktivität, wobei nur das Alpha-Frequenzspektrum untersucht wurde, und eine Pupillodilatation. In dieser Studie betragen die Stimulationsintervalle jedoch nur 3,4 s, jeweils gefolgt von 26 s Pausenintervallen (Sharon et al. 2021). Die Ergebnisse von Sharon et al. stehen im Widerspruch zu vorherigen Studien, die keinen Effekt auf die Pupillenweite (Burger et al. 2020; Keute et al. 2019) oder Alphaoszillationen (Ricci et al. 2020) zeigen konnten. Diese Differenzen lassen sich möglicherweise durch die unterschiedlich gewählten Stimulationsparameter erklären. Keute et al. 2021 wiederum untersuchten tVNS-induzierte Oszillationsdifferenzen im Gamma- und Betaspektrum, sowie Lateralisierungseffekte durch eine einseitige, linksseitige Stimulation in einer MEG-Studie. Es zeigten sich keine Einflüsse auf die MEG-Oszillationen und auch keine Lateralisierungseffekte (Keute et al. 2021).

1.4 Zielstellung dieser Arbeit

Es konnten klinisch therapeutische Effekte der tVNS in verschiedenen Bereichen wie Epilepsie (Bauer et al. 2016), Depressionen (Fang et al. 2016), Tinnitus (Lehtimäki et al. 2013), Migräne (Schoenen and Ambrosini 2020) und vielen mehr belegt werden. Zudem zeigte sich ein Potenzial zur Modulation verschiedener exekutiver Funktionen wie z.B. der Antwortinhibition (Schevernels et al. 2016; Beste et al. 2016) und dem Task-Switching (Borges et al. 2020; Steenbergen et al. 2015). Elektrophysiologisch konnte ein Einfluss auf EKPs wie das P3b (Ventura-Bort et al. 2018) oder das N2 (Fischer et al. 2018b) und auf Oszillationen wie Delta (Ricci et al. 2020) und okzipitales Alpha (Sharon et al. 2021) gefunden werden, während Gamma- und Betaoszillationen

unbeeinflusst blieben (Keute et al. 2021). Als Wirkmechanismen konnte am zuverlässigsten eine Aktivierung des NTS und konsekutiv des LC gezeigt werden (Yakunina et al. 2017; Frangos et al. 2015), woraus eine NA-Ausschüttung resultiert (Roosevelt et al. 2006; Manta et al. 2009). Auch eine GABA-Modulation wird als wahrscheinlicher Wirkmechanismus diskutiert (Ben-Menachem et al. 1995; Marrosu et al. 2003; Capone et al. 2015). Hinsichtlich der Wahl der optimalen Stimulationsparameter herrscht noch viel Unklarheit (Yap et al. 2020; Kaniusas et al. 2019b).

Die oben angeführten neuropsychologischen und elektrophysiologischen Studien ergaben teils widersprüchliche Ergebnisse. Das von uns benutzte Paradigma eignet sich gut, um tVNS-Einflüsse auf verschiedene unter 1.4.1 beschriebene kognitive Prozesse wie Updating, pro- und reaktive Kontrolle, Inhibition, Shifting, Fehlermonitoring, Bewegungsvorbereitung und -ausführung sowie Reaktionsvermögen und Aufmerksamkeit zu erforschen. Zudem explorieren wir dazugehörige neurophysiologische Indizes im EEG mit Hilfe von Zeit-Frequenz-Analysen und EKP-Analysen.

Speziell wollen wir in unserer Studie folgende Hypothesen prüfen:

- tVNS erhöht die Antwortgenauigkeit
- tVNS reduziert die Performance-Kosten in Antwortkonflikten
- tVNS verstärkt die FM θ -Aktivität in Antwortkonflikten
- tVNS beeinflusst die β -Aktivität im SMC im Rahmen der Bewegungsvorbereitung
- tVNS verstärkt die ERN nach Kommissionsfehlern

Aus den hier gewonnenen Wissensgrundlagen lassen sich wichtige Erkenntnisse zur Wirkweise der tVNS sowie weitere darauf aufbauende Grundlagenstudien und klinische Studien ableiten.

2 Material und Methoden

2.1 Versuchspersonen und generelles Vorgehen

Wir führten eine placebokontrollierte, einfach verblindete Studie mit einem Within-Subjects-Design durch. Die 22 teilnehmenden Versuchspersonen bestanden aus 16 Frauen und 6 Männern und waren zwischen 21 und 28 Jahren alt ($\bar{x} = 23,8$ Jahre). 17 Personen erhielten einen Probandenentgelt von 8€/h. 5 Probanden wurden Versuchspersonenstunden bescheinigt, die sie im Rahmen ihres Psychologiestudiums benötigten. Der größte Teil der Probanden waren Medizinstudierende (12) oder Studierende im Bachelorstudium (8), darüber hinaus 2 Studierende im Masterstudium. Der höchste Bildungsabschluss der Probanden war folglich bei dem Großteil das Abitur, bei 2 Probanden der Bachelor. Alle Probanden gaben an, gut sehen zu können, bei 9 Probanden wurde die volle Sehkraft mit Hilfe von Kontaktlinsen oder einer Brille hergestellt.

Vor der ersten Testung unterschrieben die Probanden eine Einverständniserklärung und füllten einen von uns konzipierten Fragebogen aus, der folgende Einschlusskriterien für die Studie überprüfte: Alter zwischen 18 und 30 Jahren; Rechtshändigkeit; anamnestisch keine neurologische und psychiatrische Erkrankung; anamnestisch keine Hirnverletzungen oder Hirnchirurgie; keine Schwangerschaft; kein Schrittmacher oder andere ferromagnetische Metallimplantate; keine akute oder dauerhafte Medikation (mit Ausnahme oraler Kontrazeptiva) und am Tag der Messung sowie am Vortag kein Konsum ZNS-beeinträchtigender Substanzen (Ausnahme: Nikotin und Koffein in gewohnten Mengen).

Die Probanden wurden jeweils an zwei Tagen getestet, einen Tag unter tVNS, den anderen unter Scheinstimulation, in pseudorandomisierter Reihenfolge. Der Beginn der zwei Testungen lag mindestens 48h auseinander, um ein vollständiges Auswaschen möglicher Stimulationseffekte zu gewährleisten. Zudem wurden die Testungen zur gleichen Tageszeit durchgeführt, um zirkadiane Störeffekte so gering wie möglich zu halten. Die Gesamtzeit einer Sitzung (inklusive EEG-Vorbereitung, Anbringen der Stimulationselektroden, Vorstimulation und Testung selbst) betrug

ca. 3h. Alle Versuchsteilnehmer waren naiv zur tVNS bzw. Scheinstimulation. Die Studie wurde einvernehmlich mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt und wurde vom Ethikkomitee der medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg genehmigt.

2.2 Versuchsaufbau

Die Personen befanden sich während der Testung in einem 16m² großen, abgedunkelten Raum. Sie nahmen auf einem bequemen Sessel mit zwei Armlehnen, ohne Kopflehne Platz und saßen etwa einen Meter von einem 24“-Bildschirm entfernt. Vor ihnen lag auf dem Tisch eine Computertastatur, die sie zur Reaktion auf die Stimuli benötigten. Zur Präsentation der Stimuli wurde das Programm Presentation: Version 18.1 verwendet. Vom Probanden wurde ein 64-Kanal-EEG abgeleitet, zusätzlich vier Augenelektroden. Am linken Ohr wurde eine Stimulations-elektrode für die Stimulation des Nervus vagus befestigt. Die Gesamtdauer der Untersuchung betrug 46 Minuten.



Abbildung 2.1 Versuchsaufbau: Proband von vorne seitlich (linkes Bild) und von hinten (rechtes Bild) zu sehen. Quelle: Eigene Aufnahme während der Messung.

2.3 Paradigma

In einem „Cued-Go-NoGo-Change-Paradigma“ wurden Probanden Hinweisreize (verschiedenfarbige Quadrate) präsentiert, die darauffolgende mögliche Zielreize (verschiedenfarbige Dreiecke) ankündigten, auf die sie reagieren mussten. Ein schwarzes Dreieck erforderte ein Drücken der rechten Strg-Taste mit dem rechten Zeigefinger, ein grünes Dreieck ein Drücken der linken Strg-Taste mit dem linken Zeigefinger und ein rotes Dreieck erforderte keine Reaktion. Die Hinweisreize traten mit je $1/3$ Wahrscheinlichkeit gleichhäufig auf. Nach einem schwarzen Quadrat folgte immer ein schwarzes Dreieck, was die Standardreaktion erforderte (Bedingung: *Standard-Go*; Drücken der rechten Strg-Taste mit dem rechten Zeigefinger). Nach einem grünen Quadrat folgte mit 75 % Wahrscheinlichkeit ein schwarzes Dreieck (Bedingung: *Kein-Wechsel*, Drücken der rechten Strg-Taste mit rechtem Zeigefinger), in 25 % der Fälle ein grünes Dreieck, woraufhin die Alternativreaktion erfordert war (Bedingung: *Wechsel*; Drücken der linken Strg-Taste mit dem linken Zeigefinger). Analog dazu folgte mit 75 % Wahrscheinlichkeit nach einem roten Quadrat ein schwarzes Dreieck (Bedingung: *Kein-Stopp*, Drücken der rechten Strg-Taste mit rechtem Zeigefinger) und mit 25 % ein rotes, woraufhin keine Taste gedrückt werden sollte (Bedingung: *Stopp*). Es ergaben sich somit fünf mögliche Hinweisreiz-Zielreiz-Kombinationen, wie in Abbildung 2.2 zu sehen.

Das schwarze Dreieck war somit der mit Abstand am häufigsten präsentierte Zielreiz (83 %), wodurch wir erwarteten, dass Probanden in Fällen der Präsentation eines farbigen Dreiecks (seltener Zielreiz) zu einem Antwort-Konflikt zwischen der häufig durchgeführten Standardreaktion und der geforderten alternativen Reaktion kämen.

Der Hinweisreiz und der Zielreiz wurden für jeweils 100 ms eingeblendet, das dazwischenliegende Intervall betrug eine Sekunde. Die Pause zwischen den Durchgängen variierte zwischen 1,3 und 1,6 s. Die Testung bestand aus 960 Durchgängen, die in 12 Blöcke mit jeweils 80 Durchgängen eingeteilt wurden. Zwischen den Blöcken hatte der Proband jeweils 20 s Zeit sich zu erholen. Ein Block dauerte etwas mehr als 3 min.

Vor der eigentlichen Testung übten die Probanden nach Instruktion durch den Versuchsleiter kurz das Versuchsschema in 12 Durchgängen, wobei sie, im Gegensatz zur eigentlichen Testung,

Feedback für die Richtigkeit ihrer Reaktion bekamen. Die Versuchsteilnehmer fixierten während der Testung eine 1,5 cm lange waagerechte Linie, über der die Symbole erschienen. Sie wurden instruiert, so schnell und genau wie möglich zu reagieren, Bewegungs- und Augenartefakte so gering wie möglich zu halten und keinen Tastendruck auszuführen, bis ein Dreieck zu sehen war.

Für die Programmierung und Präsentation des Paradigmas nutzten wir das Programm Presentation 21 (Neurobehavioral Systems®, www.neurobs.com).

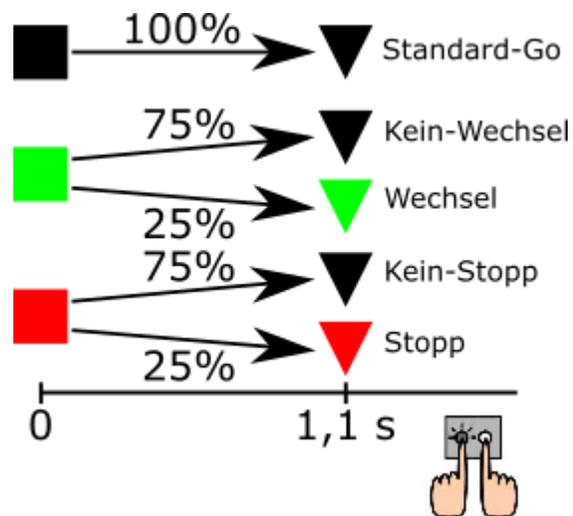


Abbildung 2.2 Darstellung des Paradigmas: Jeder der 960 Durchgänge bestand aus einem Hinweisreiz (Quadrat), einem Zielreiz (Dreieck) und der erforderlichen Reaktion auf letzteren. Der Hinweisreiz wurde für 100 ms eingeblendet, worauf eine Pause von 1000 ms folgte. Nach insgesamt 1100 ms erschien der Zielreiz (Dreieck) für 100 ms, welcher eine entsprechende Reaktion in Form eines Tastendrucks erforderte. Die Pause zwischen zwei Durchgängen variierte zwischen 1300 und 1600 ms. Quelle: Abbildung adaptiert aus Keute, Barth et al. 2020.

2.4 Vorbereitung, Versuchsdurchführung

2.4.1 EEG, EOG

Das 64-Kanal-EEG wurde mit Hilfe einer Haube mit integrierten Elektroden (EASYCAP®, www.easycap.de) abgeleitet. Zur Ermittlung der passenden Haubengröße (54, 56 und 58 cm) wurde der Kopfumfang ausgemessen. Die Haube wurde so ausgerichtet, dass sich die Cz-Elektrode in gleich weitem Abstand zu beiden präaurikulären Punkten sowie in gleich weitem

Abstand zum Nasion und Inion befindet (internationales 10-20-System (Nuwer et al. 1999)). Mit Hilfe eines elastischen Klettverschlusses wurde die Haube unterhalb des Kinns befestigt. Nachdem die Haube in der richtigen Position fixiert worden war, wurde die Kopfhaut jeweils unter einer Elektrode mit in Alkohol (Isopropanol 70%) getränkten Wattestäbchen entfettet. Anschließend wurde unter die Elektroden ein leitfähiges Gel gespritzt (ABRALYT 2000, EASYCAP®, ein salzfreies, abrasives, elektrolytisches Gel) und der Kontakt zwischen Elektrode und Kopfhaut solange mit Wattestäbchen präpariert, bis alle Elektroden einen Widerstand $<5\text{k}\Omega$ aufwiesen.

Zur Aufzeichnung des EEGs wurden Ag/AgCl-Elektroden verwendet. Es bestand aus 64 Elektroden, angeordnet nach dem internationalen 10-20-System (Nuwer et al. 1999): FPz, FP1, FP2, AFz (Erdungselektrode), AF3, AF4, AF7, AF8, Fz, F1, F2, F3, F4, F5, F6, F7, F8, FCz (Referenzelektrode), FC1, FC2, FC3, FC4, FC5, FC6, FT7, FT8, FT9, FT10, Cz, C1, C2, C3, C4, C5, C6, T7, T8, CPz, CP1, CP2, CP3, CP4, CP5, CP6, TP7, TP8, TP9, TP10, Pz, P1, P2, P3, P4, P5, P6, P7, P8, POz, PO3, PO4, PO7, PO8, Oz, O1, O2.

Zusätzlich zum 64-Kanal-EEG wurde ein Elektrookulogramm (EOG), ebenfalls mit Ag/AgCl-Elektroden, aufgezeichnet. Für die horizontalen Augenbewegungen wurden jeweils lateral der Augen Elektroden befestigt, zur Erfassung der vertikalen Augenbewegungen jeweils eine Elektrode ober- und unterhalb des rechten Auges, zudem eine Erdungselektrode am rechten Ohrläppchen. Die Signale der Augenelektroden wurden bipolar abgeleitet und dienten der genauen Erfassung der Augenbewegungs- und Lidschlussartefakte, um diese später gezielt herausrechnen zu können. Um einen guten Halt zu gewährleisten, wurden die Elektroden mit Klebestreifen befestigt. Zur Verringerung der Impedanzen unter $5\text{ k}\Omega$ wurden hierbei analog zur EEG-Präparation ebenfalls Alkohol und Elektrolytgel verwendet.

Das EEG und EOG wurden mit Hilfe eines Verstärkers (EEG: BRAINAMP DC, EOG: BRAINAMP ExG, Brain Products®; www.brainproducts.com) in den Frequenzbereichen von 0 Hz bis 250 Hz verstärkt und mit einer Abtastrate von 500 Hz aufgezeichnet.

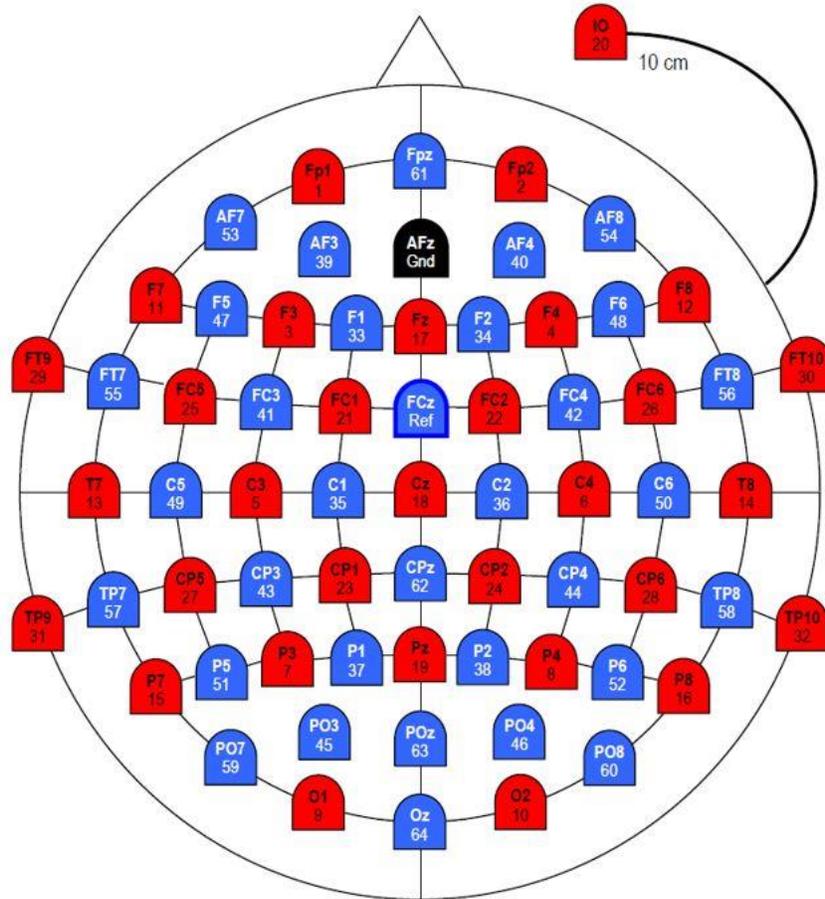


Abbildung 2.3: Position der EEG-Elektroden (Gnd = Erdungselektrode, Ref = Referenzelektrode). Die IO-Elektrode wurde nicht verwendet. Zudem wurde das im Text beschriebene EOG aufgezeichnet. Originaldarstellung der Elektrodenverteilung der verwendeten „TinCap TC32 by Easycap® 64 Channel Standard EEG Recording Cap“. Quelle: http://www.brainproducts.com/filedownload.php?path=products/brochures_material/TC64.pdf, Seite aufgerufen am 21.04.2019.

2.4.2 tVNS

Während der Präparation des EEGs wurde außerdem am linken Ohr die Stimulationselektrode befestigt (Material: Ag/AgCl, Modell: Ambu® Neuroline Surface Electrode, 700/710 Solid Gel Electrode; www.ambu.com). Im Falle der Vagusnervstimulation wurden die Elektroden an der Cymba conchae befestigt (Bermejo et al. 2017), bei der Scheinstimulation am Lobulus auriculæ, der nachweislich frei von vagaler Innervation ist (Peucker and Filler 2002; Fallgatter et al. 2003) und keine Aktivierung des Kortex oder Hirnstamms verursacht (Kraus et al. 2013; Keute et al. 2018b). Wir stimulierten jeweils am linken Ohr, aufgrund der Tatsache, dass in erster Linie die rechtsseitigen Vagusfasern Efferenzen zum Sinusknoten des Herzens bilden (Sperling et al. 2010;

Kreuzer et al. 2012; Nemeroff et al. 2006). Die Elektroden wurden per Hand auf eine Größe von 4x4 mm zurechtgeschnitten und in einem festen Abstand von 1 cm (Zentrum zu Zentrum) innerhalb einer Knetmasse befestigt, wobei sich die Anode rostral und die Kathode occipital befand. Zur Befestigung und Verbesserung der Leitfähigkeit wurde eine Elektrodenpaste (Genuine Grass EC2 adhesive electrode cream, Natus Neurology®; www.natus.com) verwendet. Zusätzlich wurden die Elektroden mit Hilfe eines Klebestreifens fixiert.

Stimuliert wurde mit Hilfe eines medizinischen Stimulationsgerätes (Digitimer® DS7A, www.digitimer.com), an dem folgende Stimulationsparameter eingestellt wurden: Die Stromstärke betrug 3 mA, allerdings mussten wir bei sechs Probanden bei der tVNS und bei einem Probanden auch bei der Scheinstimulation die Stromstärke angepasst an die Schmerzschwelle schrittweise auf bis zu 2,1 mA reduzieren (sechs tVNS-Sitzungen $\bar{x} = 2,37 \text{ mA} \pm 0,16 \text{ mA}$, eine Sitzung Scheinstimulation mit 2,6 mA). Nachdem gegebenenfalls die Stromstärke reduziert worden war, konnten alle Probanden die Sitzung ohne Unterbrechung durchführen. Die Stromimpulse waren monophasisch, quadratisch und hatten eine Pulslänge von 200 μs sowie eine Frequenz von 25 Hz. Die Stimulation erfolgte eine halbe Stunde im Voraus und während der gesamten Messung, welche 46 Minuten dauerte, jeweils in 30-sekündigen Stimulationsintervallen alternierend mit 30-sekündigen Pausenintervallen, welche mit Hilfe einer hierfür eigens programmierten Software auf einem Arduino® Uno circuit board (www.arduino.cc) vorgegeben wurden. Das Arduino-Board wurde durch ein BNC-Kabel mit dem Stimulationsgerät verbunden.

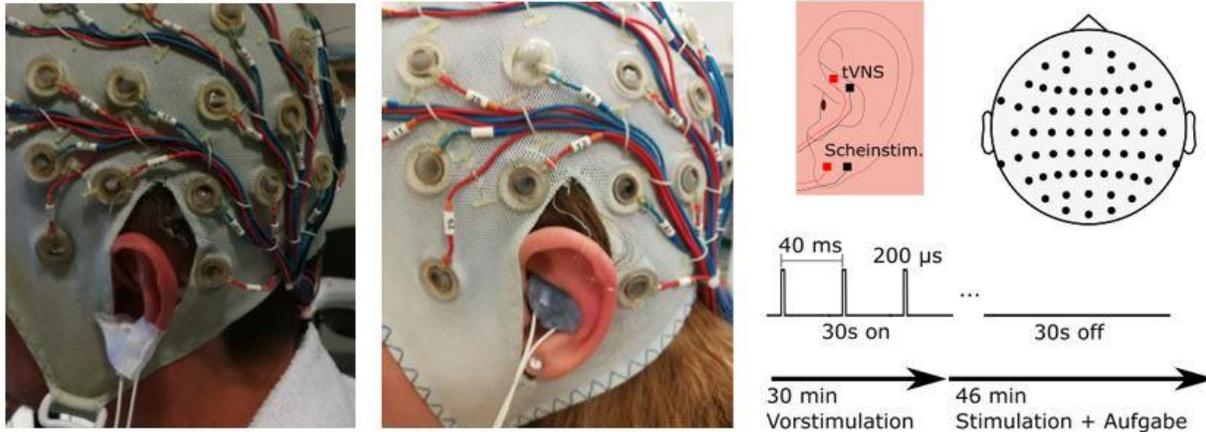


Abbildung 2.4: Dargestellt ist auf den Fotos die Position der Elektrode zur Scheinstimulation am Lobulus auricularae (linkes Foto) sowie die Position der Elektrode zur tVNS in der Cymba conchae (rechtes Foto, hier zur besseren Darstellung ohne Befestigung mit Klebestreifen). Quelle: Eigene Aufnahme während der Messung. Rechts daneben sind die Stimulationsorte noch einmal schematisch dargestellt. Zudem zeigt die Abbildung schematisch das EEG-Layout und die im Text beschriebenen Stimulationsparameter. Quelle: Abbildung adaptiert aus Keute, Barth et al. 2020. Quelle Schemadarstellung Ohr: Wikimedia Commons.

2.4.3 Instruktionen

Während der Vorbereitungen wurden die Probanden in das Paradigma (2.3) genauestens instruiert. Sie wurden außerdem darauf hingewiesen, Bewegungsartefakte so gering wie möglich zu halten. Hierfür wurde ihnen nach Applikation des EEGs am Bildschirm demonstriert, wie sich ihr EEG verändert, wenn sie ihren Körper bewegen, die Zähne zusammenbeißen, Augen lateral und vertikal bewegen und blinzeln. Vor der eigentlichen Testung durchliefen die Probanden das in 2.3 beschriebene Übungsschema.

2.5 Analysen

2.5.1 Datenvorverarbeitung

Die Datenanalyse und -vorverarbeitung erfolgte mit Hilfe von Fieldtrip, welches auf dem Grundprogramm MATLAB basiert (Oostenveld et al. 2011). Auf die EEG-Daten wurden ein Hochpassfilter (0,1 Hz) und ein Tiefpassfilter (40 Hz) angewandt. Kanäle mit sehr schlechter Qualität und einzelne Segmente mit starken Artefakten, z.B. muskulär bedingt, wurden visuell identifiziert und entfernt. Im Anschluss wurde eine Unabhängigkeitsanalyse (Independent-

Component-Analysis, ICA) mithilfe des Fast-ICA-Algorithmus durchgeführt (Hyvärinen and Oja 2000). Hiermit gelang es uns, Artefakte bedingt durch Lidschluss, Augenbewegung, Muskelbewegung und tVNS visuell zu ermitteln und zu entfernen. Hiernach wurden die Daten noch einmal visuell inspiziert, ermittelt, welche Artefakte durch die ICA nicht entfernt werden konnten und Segmente mit stärkeren Artefakten herausgenommen. Durchgänge, die sich mit herausgenommenen Segmenten überschneiden, wurden ebenfalls entfernt, sodass nur vollständige, artefaktarme Durchgänge analysiert werden konnten. Die ursprünglich entfernten Kanäle wurden mithilfe von Spline-Interpolation rekonstruiert. Die Kanäle wurden zum Durchschnittssignal aller Kanäle rereferenziert. Diese aufsummierte Referenz hat gegenüber einer einzelnen Referenzelektrode den Vorteil, dass sie ein geringeres Eigensignal aufweist, wodurch die zu messenden EEG-Signale weniger sensibel auf Störsignale an einer einzelnen Elektrode reagieren (Yao et al. 2019). Die Datenvorverarbeitung wurde unter Verblindung gegenüber der Stimulationsart (Scheinstimulation/tVNS) durchgeführt.

Die Daten wurden in einzelne Durchgänge mit jeweils einem Hinweisreiz und einem Zielreiz aufgeteilt. Nach der Datenvorverarbeitung konnten so von 960 Durchgängen gemittelt pro Sitzung $880 \pm 106,9$ Durchgänge bei Scheinstimulation und $891 \pm 50,2$ Durchgänge bei tVNS in die endgültige Datenanalyse übernommen werden, wobei sich die Anzahlen der übernommenen Durchgänge für Scheinstimulation und tVNS nicht signifikant unterschieden ($t_{21} = 0,47; p = 0,645$). Mithilfe der Fast-Fourier-Transformation (FFT) wurde eine Zeitfrequenzanalyse über von-Hann-Fenstern mit einer Länge von 500 ms durchgeführt. Wir benutzten von-Hann-Fenster, um Randartefakte der Fenster zu verringern und so Leakage-Effekte zu reduzieren. Frequenzspektren zwischen 2 und 36 Hz wurden in 2-Hz-Schritten untersucht. Die Zeitfenster variierten von -0,5 s vor bis 2,5 s nach dem Hinweisreiz in Schritten von jeweils 100 ms. Die errechneten Frequenzstärken wurden log-transformiert ($10 \cdot \log_{10}$), sodass sich Werte in Dezibel-Einheiten (dB) ergaben. Als Ausgangswert (engl.: baseline) wurde ein Zeitintervall vor dem Hinweisreiz von -450ms bis -250 ms gewählt.

2.5.2 Statistische Analysen

Zur Analyse der Verhaltensdaten verwendeten wir gemischt lineare Regressionsmodelle (engl.: linear mixed-effects regression framework, LMER), welche wir in R und der *lme4* library konstruierten und testeten. Das LMER-Modell weist viele Vorteile auf, da hierbei alle verfügbaren Informationen differenziert miteinbezogen werden können. So wird hierbei beispielsweise zwischen intraindividuelle Variabilität zwischen den Durchgängen bzw. Sitzungen und interindividuellen Differenzen unterschieden. Auf diese Weise lässt sich vermeiden, dass die Varianz durch Messwiederholungen bei ein und derselben Person fälschlich klein dargestellt wird. Generell gibt dieses Modell mehr Möglichkeiten, Testungseffekte innerhalb einer oder zwischen den zwei Sitzungen zu untersuchen (Baayen et al. 2008; Frömer et al. 2018; Jaeger 2008).

Wir untersuchten die Haupteffekte *Stimulation* (tvNS vs. Scheinstimulation) und *Bedingung* (Standard-Go vs. Kein-Wechsel vs. Wechsel vs. Kein-Stopp vs. Stopp) und wie diese miteinander interagierten. Um auch Lerneffekte zwischen den Sitzungen und Ermüdung innerhalb einer Sitzung zu berücksichtigen, wählten wir ferner als feste Effekte *Sitzung* (erste vs. zweite, wobei diese sich durch die Pseudorandomisierung von tvNS und Scheinstimulation orthogonal zur Stimulation verhielten) und *Block* (1-80, jeder Block enthielt 12 Durchgänge). Um die Signifikanz dieser vier festen Effekte zu ermitteln, erstellten wir ein Grundmodell, das alle vier festen Effekte enthielt und verglichen dieses mit reduzierten Modellen, bei denen jeweils einer der festen Effekte fehlte. Eine mögliche Interaktion zwischen den Effekten überprüften wir durch Vergleichen des Grundmodells mit einem erweiterten Modell, welches den Interaktionseffekt enthielt. Die Modellvergleiche führten wir mit Hilfe von Likelihood-Ratio-Tests durch.

Um die wiederholten Messungen innerhalb einer Versuchsperson in unserer Within-Subjects-Studie zu berücksichtigen, legten wir random Intercepts für die jeweiligen Versuchspersonen fest, welche das Gesamtniveau eines Probanden beschreiben. In einem hierarchischen Modell definierten wir innerhalb dieser random Intercepts random Slopes zwischen den tvNS- und Scheinstimulationssitzungen, um dem unterschiedlichen Einfluss der Stimulationsarten auf die jeweiligen Versuchspersonen gerecht zu werden. Dieses Modell, welches als zufällige Effekte

noch zusätzlich random Slopes enthält, erwies sich gegenüber dem einfacheren Modell mit nur random Intercepts als signifikant besser, was auch die Empfehlungen in der Literatur nahelegen (Barr et al. 2013).

Wir erstellten ein LMER-Modell für die Reaktionszeiten (RZ) in den vier Bedingungen, in denen tatsächlich eine Taste gedrückt werden musste (alle außer Stopp-Durchgängen). Aufgrund der Tatsache, dass lineare Regressionsmodelle nur zur Prädiktion stetiger Werte genutzt werden können, verwendeten wir für die Reaktionsgenauigkeit (RG), welche eine dichotome Variable ist, da es nur richtig und falsch gibt, ein logistisch generalisiertes LMER-Modell. Als korrekte Antwort galt eine Antwort ohne Unterlassungsfehler (Drücken keiner Taste, obwohl dies gefordert war) oder Kommissionsfehler (Drücken der falschen Taste). Für letzteres Modell schlossen wir drei Probanden aus, deren RG in beiden Sitzungen > 99 % lag. Aus unserer Sicht ist ein Ausschluss dieser Probanden bei den Auswertungen der RG sinnvoll, da bei ihnen kein Verbesserungspotenzial mehr durch die Stimulation vorhanden ist und diese so Stimulationseffekte bei anderen Probanden in der Gesamtstatistik verbergen könnten. Die Modelle verglichen wir hinsichtlich signifikanter Unterschiede mithilfe von Likelihood-Ratio-Tests. Wir berichten die durch die Modelle ermittelten Effektgrößen in ms für die RZ und in log-Odds-Ratio (logOR) für das Verhältnis der RG.

Die statistische Auswertung der EEG-Daten erfolgte abschnittsweise mit LMER-Modellen, die die gleiche Struktur wie die zur Analyse der Reaktionszeiten aufwiesen. Wir analysierten im zeitlichen Intervall zwischen Hinweisreiz und Zielreiz über dem sensomotorischen Kortex (SMC) den Verlauf der Beta-Aktivität (SM β -Aktivität, 15-25 Hz) nach der im vorherigen Kapitel beschriebenen Vorgehensweise. Hierfür definierten wir Cluster aus folgenden Elektroden: FC1, FC3, FC5, C1, C3, C5, CP1, CP3, CP5 für den linken SMC und FC2, FC4, FC6, C2, C4, C6, CP2, CP4, CP6 für den rechten SMC. Eine sehr ähnliche Vorgehensweise zur Analyse der Beta-Aktivität im Hinweisreiz-Zielreiz-Intervall wurde bereits in einer früheren Studie mit vergleichbarem Paradigma angewandt (Liebrand et al. 2018), wodurch eine Vergleichbarkeit und Überprüfung der Validität der Ergebnisse ermöglicht wird. Nach Zielreizpräsentation untersuchten wir die frontozentral mediale Theta-Aktivität (FM θ -Aktivität, 4-8 Hz), wofür wir folgende Elektroden zu einem Cluster

gruppierten: Fz, F1, F2, FCz, FC1, FC2, Cz, C1, C2. Über diesem Cluster mittelten wir über einen Zeitraum von 200 bis 600 ms nach Zielreizpräsentation die Theta-Frequenz-Aktivität. Ein derartiges Vorgehen zur Analyse von FM θ legen auch die Empfehlungen in der Literatur dazu nahe (Cavanagh and Frank 2014; Nigbur et al. 2011). Die ERN ermittelten wir an der FCz-Elektrode mit Hilfe eines Averaging-Verfahrens über alle fehlerhaften Durchgänge mit Kommissionsfehlern, ohne Einbezug von Durchgängen mit Unterlassungsfehler, da sich diese nicht zeitlich auf ein Zeitfenster in Bezug zum Tastendruck berechnen lassen. Wir berechneten die Amplitude der ERN in einem Zeitraum von 10 bis 80 ms nach fehlerhaftem Tastendruck im Vergleich zum oben beschriebenen Ausgangswert.

3 Ergebnisse

3.1 Verhaltensdaten: Reaktionszeiten und Genauigkeit

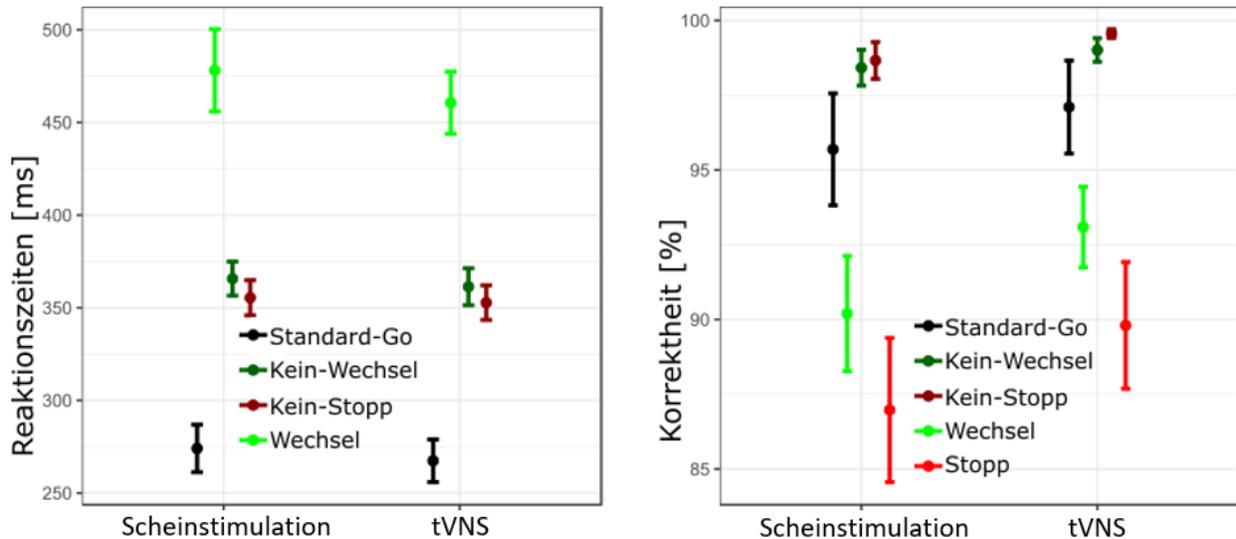


Abbildung 3.1 Im linken Teil der Abbildung sind die mittleren Reaktionszeiten in ms \pm probandenbezogene Standardfehler zu sehen, wobei hier nur korrekte Antworten in die Berechnung miteinbezogen wurden. Im rechten Teil der Abbildung wird die Genauigkeit der Probanden in Prozent \pm probandenbezogene Standardfehler abgebildet. Die hier verwendete Visualisierung der durchschnittlichen Genauigkeiten mit Standardfehlern stellt allerdings nur eine ungefähre Schätzung der Streubreite der Probandenwerte dar, weil diese dichotomen Variablen auf einer Binomialverteilung (nicht Normalverteilung) beruhen. Für die statistische Analyse der Genauigkeitswerte verwendeten wir deshalb durchgangsbezogene logistische Regressionsmodelle. Drei Probanden, deren Genauigkeit in beiden Testungen $> 99\%$ betrug wurden von der Visualisierung und statistischen Analyse der Genauigkeitsdaten ausgeschlossen. Quelle: Abbildung adaptiert aus Keute, Barth et al. 2020.

Bei der Analyse der Reaktionszeiten (RZ) im LMER-Modell fanden wir signifikante Effekte für *Sitzung* (RZ in der ersten Sitzung durchschnittlich 20 ms langsamer, $\chi^2 = 7,2, p = 0,007$), *Block* (RZ verschnellerte sich pro Block um durchschnittlich 3,8 ms, $\chi^2 = 492,7, p < 0,001$) und *Bedingung* (Kein-Wechsel 91,5 ms, Kein-Stopp 82 ms, Wechsel 195,7 ms langsamer als Standard-Go, $\chi^2 > 1000, p < 0,001$).

Gemittelt über alle Bedingungen waren die RZ numerisch unter tVNS 5,7 ms schneller, was allerdings kein statistisch signifikanter Effekt war ($\chi^2 = 0,7, p = 0,387$). Eine tVNSxBlock-Interaktion

war nicht zu finden ($\chi^2 = 0,9$, $p = 0,323$), jedoch eine tVNSxBedingungs-Interaktion ($\chi^2 = 10,6$, $p = 0,014$). Nachdem wir das Modell der RZ auf Wechsel- und Kein-Wechsel-Durchgänge reduzierten, kristallisierte sich diese Interaktion noch mehr heraus ($\chi^2 = 7,1$, $p = 0,008$), dadurch bedingt, dass die Differenz der RZ zwischen Wechsel und Kein-Wechsel unter tVNS um 10,2 ms kleiner wurde, denn tVNS verringerte vor allem die RZ in der Wechsel-Bedingung.

In der Genauigkeitsanalyse im logistischen LMER-Modell fanden wir signifikante Effekte für *Sitzung* (logOR der ersten Sitzung -0,37, $\chi^2 = 6,1$, $p = 0,013$, bedeutet geringere Genauigkeit in der ersten Sitzung), *Block* (logOR -0,11 pro Block, $\chi^2 = 103,5$, $p < 0,001$, die Genauigkeit verringerte sich somit im Laufe einer Sitzung) und *Bedingung* (logOR 1,1 für Kein-Wechsel, 1,5 für Kein-Stopp, -1,0 für Wechsel, -1,4 für Stopp, alle im Vergleich zu Standard-Go, $\chi^2 = 259,3$, $p < 0,001$, negative logOR steht für geringere Genauigkeit). Hierbei ist anzumerken, dass die höhere Genauigkeit in den Bedingungen Kein-Wechsel und Kein-Stopp im Vergleich zu Standard-Go darin begründet liegt, dass bei letzterer vermehrt Unterlassungsfehler auftraten. Ohne Unterlassungsfehler, nur unter Berücksichtigung von Kommissionsfehlern und korrekten Antworten, war die Genauigkeit in der Bedingung Standard-Go am höchsten.

Die Genauigkeit in tVNS-Sitzungen war signifikant höher (durchschnittliche Genauigkeitssteigerung um 1,7 %, von 94 % auf 95,7 %, logOR 0,38, $\chi^2 = 5,2$, $p = 0,023$). Zu bemerken ist, dass dieser Effekt keine Signifikanz erreichte, wenn wir auch die drei Probanden miteinschlossen, die schon unter Scheinstimulation > 99% Genauigkeit erreichten und somit kein Verbesserungspotenzial hatten (siehe Abschnitt 2.5.2 Statistische Analysen; logOR 0,27, $\chi^2 = 2,5$, $p = 0,111$). Es bestand keine tVNSxBlock-Interaktion ($\chi^2 = 1,2$, $p = 0,271$). Es bildete sich ein Trend ab zur tVNSxBedingungs-Interaktion, der aber die statistische Signifikanz knapp verfehlte ($\chi^2 = 9,4$, $p = 0,051$). Nachdem wir im Modell Unterlassungsfehler ignorierten und somit nur korrekte und Falschantworten verglichen und separat für Kein-/Wechsel und Kein-/Stopp testeten, ließ sich eine Tendenz zur tVNSxBedingungs-Interaktion bei Kein-/Wechsel-Durchgängen feststellen ($\chi^2 = 3,7$, $p = 0,055$), d.h. die Genauigkeits-Wechsel-Kosten tendierten dazu, unter tVNS im Vergleich zur Scheinstimulation etwas geringer zu sein (logOR -0,57). In anderen Worten, es gab unter tVNS in Wechseldurchgängen tendenziell weniger Genauigkeitseinbußen gegenüber Kein-

Wechsel-Durchgängen. Diese Interaktion ließ sich nicht in Kein-/Stopp-Durchgängen finden ($\chi^2 = 0,3, p = 0,574$).

3.2 FM θ -Aktivität nach Zielreizpräsentation

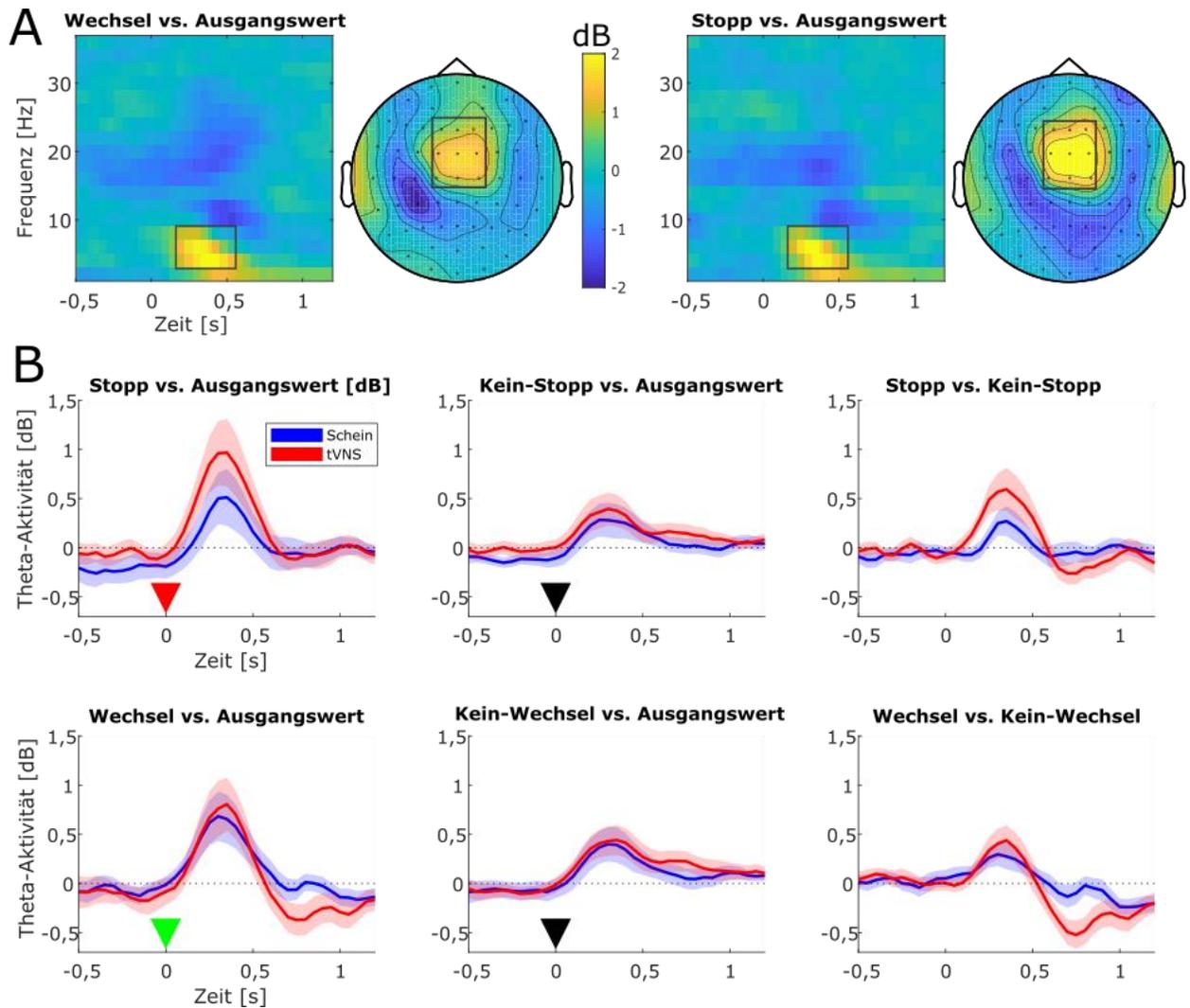


Abbildung 3.2 A: Ergebnisse der Zeit-Frequenz-Analyse nach Zielreizpräsentation (0 bis 100 ms) in den Bedingungen Wechsel und Stopp im Vergleich zum Ausgangswert (-450 ms bis -250 ms vor dem Hinweisreiz und somit -1550 ms bis -1350 ms vor dem Zielreiz), gemittelt über beide Stimulationsarten (tVNS und Scheinstimulation), gemittelt über Elektroden des frontozentralen Kortex (Fz, F1, F2, FCz, FC1, FC2, Cz, C1, C2). Die Frequenzen werden hierbei über dem zeitlichen Verlauf dargestellt, wobei die Frequenzstärke (dB) farblich dargestellt wird. Die topographischen Abbildungen stellen die örtliche Verteilung der Thetaaktivität (4-8 Hz) zwischen 200 und 600 ms farblich dar. **B:** Darstellung der Thetaaktivität (Mittelwert \pm SEM) im zeitlichen Verlauf. Hierbei werden die vier Bedingungen Stopp und Kein-Stopp sowie Wechsel und Kein-Wechsel jeweils im Vergleich zum Ausgangswert und gegeneinander dargestellt. Quelle: Abbildung adaptiert aus Keute, Barth et al. 2020.

Die Zeitangaben in den folgenden Ergebnissen beziehen sich auf den Zielreiz, welcher bei 0 ms für 100 ms eingeblendet wird (genaue Übersicht im Kapitel 2.3 „Paradigma“).

Der sichtlich auffälligste Effekt in der Zeit-Frequenz-Analyse war ein frontozentral medialer Thetaanstieg (FM Θ -Anstieg) 200 bis 600 ms folgend auf Stopp- und Wechsel-Zielreize, welcher sich direkt durch visuelle Inspektion der Daten zeigte und sich mit bisherigen Erkenntnissen zur kognitiven Kontrolle mittels frontozentral medialem Theta (FM Θ) deckt (Cavanagh and Frank 2014).

Generell konnte nach Zielreizpräsentation ein FM Θ -Anstieg festgestellt werden. Dieser zeigte sich in einem Zeitraum von 200 bis 600 ms nach Zielreizpräsentation gemittelt über alle Durchgänge und Stimulationsarten (sowohl tVNS als auch Scheinstimulation). Dieser Anstieg war signifikant für alle vier Bedingungen, die eine erhöhte Änderungsbereitschaft erforderten (Wechsel, Kein-Wechsel, Stopp, Kein-Stopp, alle $t_{21} > 2,0$, $p < 0,029$), wobei er stärker in Durchgängen war, die einen Antwortkonflikt hervorriefen (Wechsel, Stopp) als bei jenen, die dann doch eine Standardantwort erforderten (Kein-Wechsel, Kein-Stopp) (beide $t_{21} > 1,94$, $p < 0,033$), was auch bisherige Forschungsergebnisse hierzu zeigen können (Cavanagh and Frank 2014).

Im direkten Vergleich der beiden Stimulationsarten zeigte sich in Konfliktbedingungen (Wechsel, Stopp) gemittelt über das Zeitfenster 200 bis 600 ms nach Zielreizpräsentation ein stärkerer FM Θ -Anstieg während tVNS (um 0,4 dB) im Vergleich zur Scheinstimulation ($\chi^2 = 4,3$, $p = 0,039$). Verglich man die Effekte der Stimulation in den Bedingungen allerdings separat, blieb der Vagus-Stimulationseffekt nur in der Stopp-Bedingung signifikant ($\chi^2 = 6,9$, $p = 0,009$), bei Wechsel-durchgängen bildete sich ein Trend in die gleiche Richtung ab, der aber statistische Signifikanz verfehlte (0,21 dB, $\chi^2 = 1,2$, $p = 0,275$).

Ein Kontrastvergleich der Bedingungen Stopp vs. Kein-Stopp und Wechsel vs. Kein-Wechsel zeigte, dass unter tVNS besonders in Stopp-Durchgängen im Zeitraum von 200 bis 600 ms nach Zielreizpräsentation die Thetaaktivität anstieg (rechte Säule in der Abb. 3.3 B; $t_{21} = 2,97$, $p = 0,007$).

Verfolgte man den weiteren zeitlichen Verlauf der frontozentralen Thetaaktivität in der Wechsel-Bedingung, deutete sich im Zeitraum von 600 bis 1000 ms nach Zielreizpräsentation visuell die

Tendenz einer verminderten Thetaaktivität während tVNS im Vergleich zur Scheinstimulation an. Dieser Effekt erreichte aber keine statistische Signifikanz in einem Post-hoc-Test ($\chi^2 = 2,6$, $p = 0,105$). In den anderen Bedingungen war solch ein Trend nicht zu beobachten.

Im Vergleich der Thetaaktivität mit den Verhaltensdaten ließ sich feststellen, dass die FM θ -Aktivität nach Zielreizpräsentation in der Stopp- und Wechsel-Bedingung in falschen Durchgängen höher war als in korrekten (Wechsel: 0,56 dB, $\chi^2 = 4,9$, $p = 0,027$; Stopp: 0,53 dB, $\chi^2 = 5,4$, $p = 0,020$), wobei dieser Effekt keine Interaktion mit der Stimulationsart zeigte (beide $\chi^2 < 0,4$, $p > 0,5$). Darüber hinaus zeigte sich generell zwischen den individuellen Auswirkungen der Stimulation auf die Genauigkeit und auf die FM θ -Aktivität keine signifikante Korrelation ($r = -0,214$, $p = 0,339$).

3.3 SM β -Aktivität im Hinweisreiz-Zielreiz-Intervall

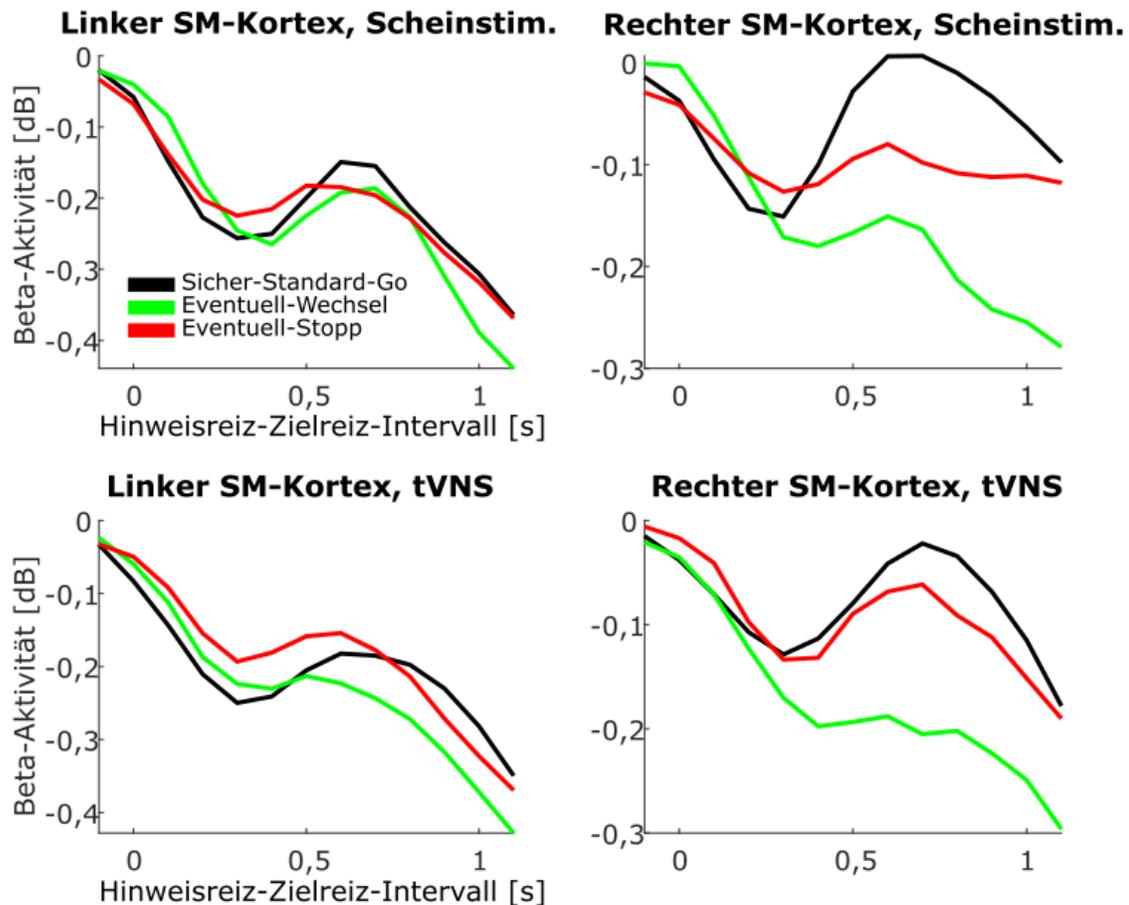


Abbildung 3.3 β -Aktivitätsverlauf (15-25 Hz) im Intervall zwischen Hinweisreiz (0 bis 100 ms) und Zielreiz (1100 bis 1200 ms) über dem sensomotorischen Kortex (SMC). Jeweils über dem linken und rechten SMC unter jeweils Scheinstimulation oder tVNS wird die oszillatorische Aktivität in den drei Bedingungen (Sicher-Standard-Go vs. Eventuell-Wechsel vs. Eventuell-Stopp) im Verlauf vergleichend dargestellt. Hierbei ist die unterschiedliche Skalierung der dB zwischen linkem und rechtem SMC zu beachten, welche zur besseren Veranschaulichung des Verlaufs gewählt wurde. Des Weiteren ist darauf hinzuweisen, dass die FFT über 500ms-Zeitfenstern durchgeführt wurde, wodurch die Darstellung der β -Aktivität zwischen 850 ms und 1100 ms durch Signalanteile nach Zielreizpräsentation verschmiert sein könnte. Quelle: Abbildung adaptiert aus Keute, Barth et al. 2020, Supplements.

Die Zeitangaben im Folgenden stehen in Relation zum Hinweisreiz, welcher bei 0 ms erscheint und für 100 ms zu sehen ist (für eine genaue Übersicht über den zeitlichen Ablauf siehe Kapitel 2.3 „Paradigma“).

Über dem linken sensomotorischen Kortex (linker SMC, kontralateral zur Standardantwort) ließ sich im Intervall zwischen Hinweisreiz und Zielreiz ein Abfall der β -Aktivität messen (im Vergleich zum Ausgangswert, -450 bis -250 ms), unterbrochen von einem zwischenzeitlichen leichten Anstieg zwischen 400 und 700 ms. Hierbei ergaben sich im Verlauf keine signifikanten Unterschiede zwischen den Bedingungen ($F_{1,21} < 0,1$, $p = 0,925$). Somit scheint sich die Signalstärke der β -Aktivität im linken SMC unabhängig von den Hinweisreizen zu entwickeln.

Die β -Aktivität über dem rechten SMC war im Zeitraum von 0 bis 400 ms vergleichbar zu der über dem linken SMC, unterschied sich aber in ihrer Stärke in der zweiten Hälfte des Intervalls (500 bis 1100 ms) signifikant, abhängig von der Bedingung (grün < rot < schwarz, $F_{1,21} = 6,3$, $p = 0,02$). Diese Beobachtungen können entsprechende Ergebnisse einer früheren Studie mit vergleichbarem Paradigma ohne Stimulation reproduzieren (Liebrand et al. 2018).

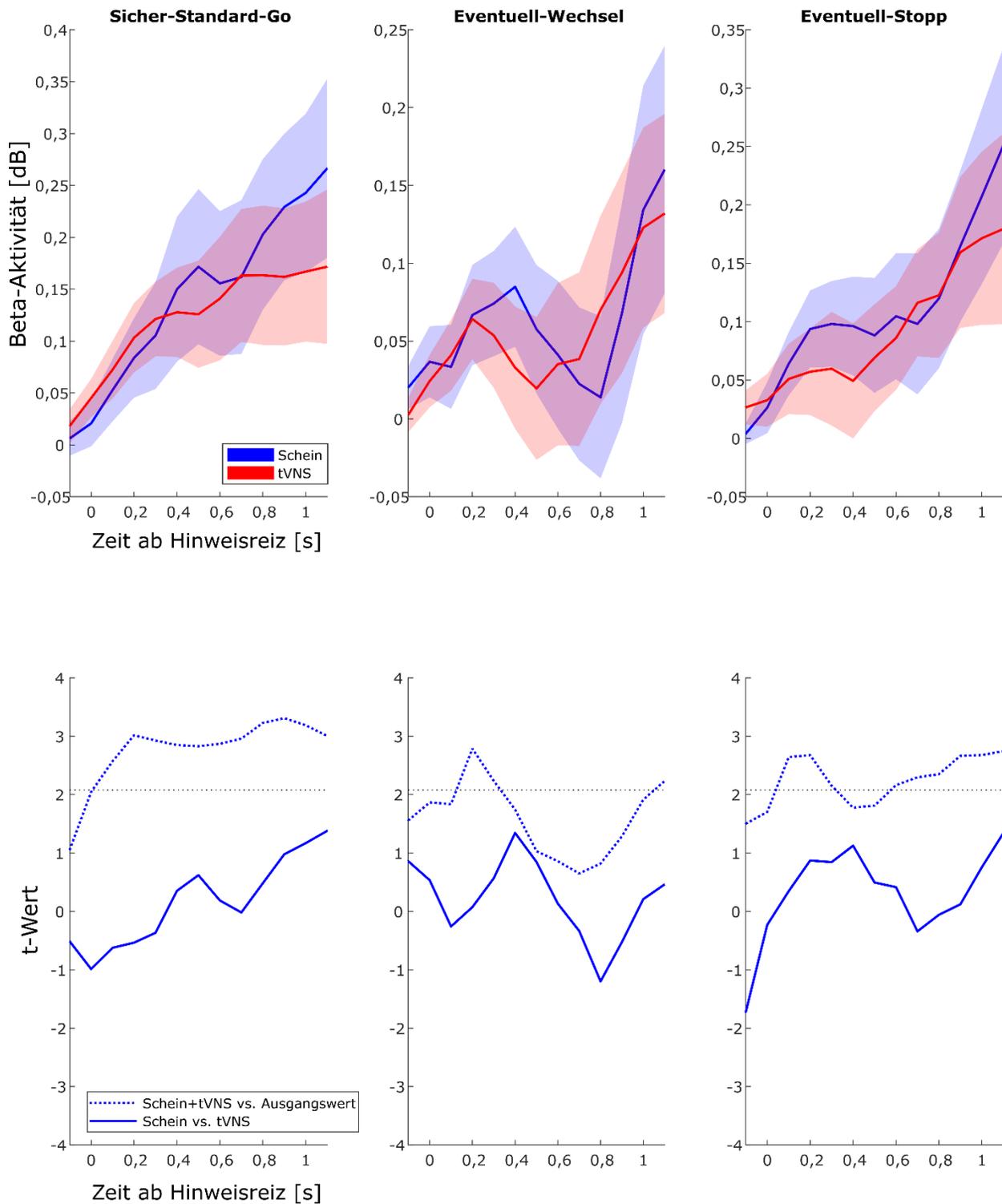


Abbildung 3.4 Lateralisierung der β -Aktivität (15-25 Hz) im Hinweisreiz-Zielreiz-Intervall, dargestellt durch Berechnung der Differenz zwischen rechten und linken sensomotorischen Elektroden. Somit stehen positive Werte für eine Lateralisierung nach rechts, negative Werte für eine Lateralisierung nach links. Im unteren Teil der Abbildung werden die t-Werte des Vergleichs der jeweiligen Mittelwerte der Probanden dargestellt. Die gepunktete Linie vergleicht hierbei die Werte in beiden Bedingungen mit dem Ausgangswert, während die durchgezogene Linie die Scheinstimulation mit tvNS vergleicht. Quelle: Abbildung adaptiert aus Keute, Barth et al. 2020, Supplements.

Diese Lateralisierung der β -Aktivität zur rechten Seite (ipsilateral zur Standardantwort) im Intervall zwischen Hinweisreiz und Zielreiz ist somit nur in den Sicher-Standard-Go-Durchgängen deutlich zu erkennen. Dieses Ergebnis ist dahingehend nachvollziehbar, dass eine Bewegungsvorbereitung einer Seite, welche mit einer β -Lateralisierung nach ipsilateral einhergeht (Fischer et al. 2018a), mit Gewissheit nur in den Sicher-Standard-Go-Durchgängen erfolgen kann.

Zwischen tvNS und Scheinstimulation ließen sich hierbei keine systematischen Unterschiede aufzeigen. Die Entwicklung der β -Aktivität als Bewegungsvorbereitung scheint also von der tvNS nicht wesentlich beeinflusst zu werden.

3.4 ERN nach Kommissionsfehlern

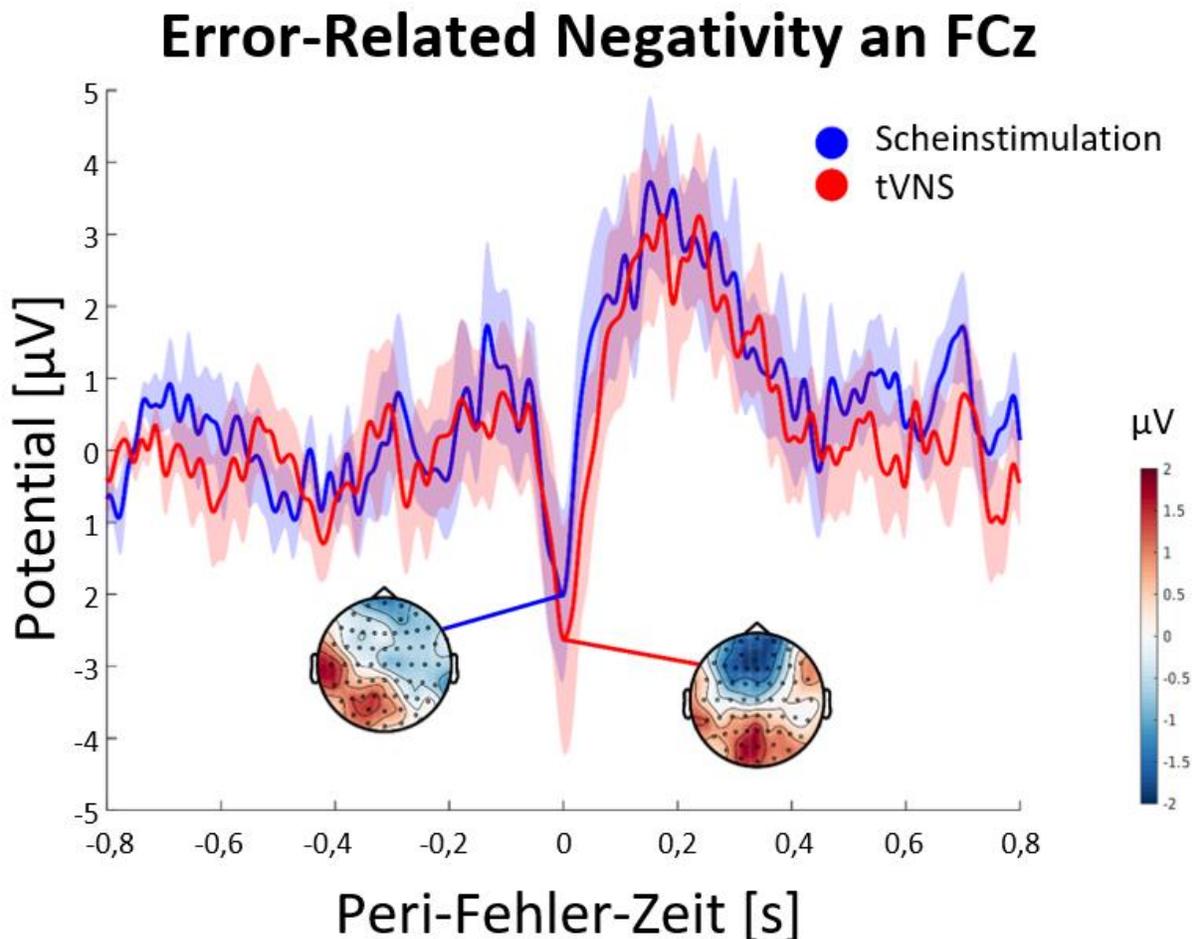


Abbildung 3.5 Der Graph stellt die ERN an FCz gemittelt über alle Durchgänge während Scheinstimulation (blau) bzw. tVNS (rot) im zeitlichen Verlauf dar. Die topographischen Abbildungen bilden die Potentiale an jeder Elektrode zum Zeitpunkt des Kommissionsfehlers ab, links während Scheinstimulation, rechts während tVNS, wobei negative Potentiale blau dargestellt sind und positive Potentiale rot. Quelle: Abbildung adaptiert aus Keute, Barth et al. 2020, Supplements.

Bei 20 Probanden ließ sich die ERN berechnen. Bei 2 Probanden lagen keine Kommissionsfehler nach Wechsel- und Stoppzielreizen vor. Es zeigte sich nach Kommissionsfehlern, wie zu erwarten, eine frontozentrale Negativität. Es deutete sich eine numerische Tendenz zur Vergrößerung der ERN in den tVNS-Sitzungen an (stärkere Negativität), aber der Unterschied verfehlte zu jedem Zeitpunkt die statistische Signifikanz, auch ohne eine Korrektur für multiple Vergleiche (alle $t_{19} < 2,1$, alle $p > 0,05$).

4 Diskussion

Diese Arbeit hat die Zielstellung, die Einflüsse der tVNS auf die EK, speziell in Antwortkonfliktsituationen, sowie dazugehörige EEG-Korrelate zu untersuchen. Es existieren bereits einige Studien, in denen der Einfluss von tVNS auf die EK (Beste et al. 2016; Steenbergen et al. 2015; Keute et al. 2018a; Sellaro et al. 2015; Borges et al. 2020) und verschiedene EEG-Parameter (Ventura-Bort et al. 2018; Fischer et al. 2018b; Ricci et al. 2020; Keute et al. 2021) untersucht wurde, wobei sich die Ergebnisse jedoch teilweise widersprechen. Zum Beispiel konnten Borges et al. eine signifikante tVNS-induzierte Verbesserung des Shiftings feststellen, nicht aber anderer EK (Borges et al. 2020), während zwei andere Studien nur einen Effekt auf die Antwortinhibition zeigen konnten (Beste et al. 2016; Schevernels et al. 2016). In Studien, die Oszillationsdifferenzen durch tVNS untersuchten, fanden Sharon et al. eine verminderte occipitale Alpha-Aktivität unter tVNS (Sharon et al. 2021), während in der Studie von Ricci et al. die Delta-Aktivität verstärkt wurde, sich aber kein Einfluss auf andere Frequenzspektren zeigte (Ricci et al. 2020). Somit besteht hinsichtlich der grundsätzlichen Auswirkungen der tVNS auf die EK und EEG-Parameter noch Forschungsbedarf. Der Einfluss der tVNS speziell auf die FM θ , SM β und ERN wurde unseres Wissens nach bisher noch nicht untersucht.

Zur Untersuchung unserer Fragestellung testeten wir Probanden in einem „Cued-Go-NoGo-Change-Paradigma“, während sie tVNS oder Scheinstimulation in einem Messwiederholungsdesign erhielten, und wir leiteten während der Testung ein 64-Kanal-EEG ab. Dieses Paradigma ermöglichte uns, verschiedene Aspekte der EK wie Inhibition, Shifting, Updating, pro- und reaktives Kontrollverhalten, Fehlermonitoring, Bewegungsvorbereitungsprozesse und das Verhalten in Antwortkonflikten zu prüfen. Um sowohl direkte, kurzfristige Effekte der tVNS als auch mittelfristige, zeitverzögerte Effekte zu erfassen, stimulierten wir die Probanden 30 min vor der Testung sowie während der gesamten Testung. Wir wählten die Cymba conchae als Stimulationsort, da diese nachweislich nur durch den RANV innerviert wird (Peuker and Filler 2002; Bermejo et al. 2017) und eine dortige Stimulation Zielgebiete der tVNS, den NTS und LC, in Studien zuverlässig aktivieren konnte (Frangos et al. 2015; Yakunina et al. 2017). Zur Analyse der

Verhaltens- und EEG-Daten verwendeten wir LMER-Modelle für eine möglichst differenzierte Herangehensweise, die alle relevanten Effekte in hierarchischen Modellen mitberücksichtigt und, z.B. durch Unterscheidung von intra- und interindividueller Variabilität, die Varianz nicht fälschlich klein darstellt.

4.1 Ergebnisse unabhängig von der Stimulation

4.1.1 Verhaltensdaten

Unabhängig von der Stimulation erbrachte das experimentelle Paradigma Muster in den Verhaltens- und EEG-Daten, die Erkenntnisse aus bisherigen Studien gut reproduzieren konnten (Liebrand et al. 2018; Liebrand et al. 2017; Cavanagh and Frank 2014; Fischer et al. 2018a; Wessel 2012). In den Reaktionszeiten zeigte sich die schnellste Reaktionszeit in der Standard-Go-Bedingung, da Probanden in dieser schon mit Sicherheit nach dem Hinweisreiz ihre Antwort auf den Zielreiz vorbereiten konnten. Hingegen erforderten Konfliktsituationen, verursacht in der Wechsel- und Stopp-Bedingung, eine Planänderung und somit eine langsamere Reaktion, wobei die Reaktionszeit in der Stopp-Bedingung in diesem Paradigma nicht erfasst werden konnte. Ein ähnliches Muster zeigte sich in der Genauigkeitsanalyse, in der die Konfliktsituationen der Bedingungen Stopp und Wechsel am häufigsten zu Fehlern führten. Dieses Phänomen, dass ein Fokuswechsel mit einer verminderten Performanz einhergeht, auch als Wechselkosten oder Performancekosten bezeichnet, ist in der Literatur umfassend beschrieben (Monsell 2003; Kiesel et al. 2010) und konnte auch in früheren Studien mit vergleichbarem Paradigma gezeigt werden (Liebrand et al. 2018; Liebrand et al. 2017).

4.1.2 FM θ -Aktivität nach Zielreizpräsentation

Nach Zielreizpräsentation im Zeitraum von 200 bis 600 ms zeigte sich numerisch über alle Bedingungen und Stimulationsarten gemittelt ein FM θ -Anstieg. Signifikant war dieser in allen vier Bedingungen, denen ein roter oder grüner Hinweisreiz vorausging, also Situationen, die erhöhte Aufmerksamkeit erforderten, da noch nicht klar war, welche Antwort erfolgen sollte. In den schon oben beschriebenen Antwortkonfliktsituationen (Wechsel- und Stoppzielreize) verzeichnete sich ein deutlich stärkerer FM θ -Anstieg, was plausibel ist, da diese Situationen die

höchste kognitive Kontrolle erforderten. Unerwartete Stimuli und neue überraschende Reize führen generell zu einem erhöhten Kontrollbedürfnis und es konnte gezeigt werden, dass in diesen Situationen vermehrte FM θ -Aktivität besteht (Nigbur et al. 2012; Nigbur et al. 2011; Cavanagh and Frank 2014; Hsieh and Ranganath 2014). Somit decken sich unsere Beobachtungen hier mit dem aktuellen Forschungsstand. Interessant war zudem die Feststellung, dass die FM θ -Aktivität in fehlerhaften Wechsel- und Stoppdurchgängen erhöht war, ein Effekt der nicht mit der Stimulationsart interagierte. Auch dies konnte bereits zuvor gezeigt werden (Cavanagh et al. 2010; Cavanagh and Frank 2014) und ist nachvollziehbar vor dem Hintergrund, dass auch das Realisieren von Fehlern ein Signal darstellt, welches zu erhöhtem Kontrollbedürfnis und Anpassungsvorgängen führt.

4.1.3 SM β -Aktivität im Hinweisreiz-Zielreiz-Intervall

Wir untersuchten zudem die SM β -Aktivität im Hinweisreiz-Zielreiz-Intervall, welche als elektrophysiologisches Korrelat von Bewegungsplanungsprozessen gilt (Fischer et al. 2018a). Hierbei zeigte sich insgesamt ein Abfall der β -Aktivität in diesem Intervall, unterbrochen von einem leichten Anstieg zwischenzeitlich von 400 bis 700 ms. Dieser Abfall zeigte sich über dem linken SMC unabhängig von den Bedingungen, welche sich untereinander nicht signifikant unterschieden. Die β -Aktivitätsverläufe des linken SMC scheinen also nicht von den Hinweisreizen beeinflusst zu werden. Über dem rechten SMC zeigte sich in den ersten 400 ms ebenfalls ein Abfall der β -Aktivität, im weiteren Verlauf differierte die β -Aktivität aber abhängig von der Bedingung, wobei sie bei Sicher-Standard-Go am geringsten abfiel und bei Eventuell-Wechsel am stärksten abfiel.

Hieraus ergab sich eine Lateralisierung der β -Aktivität zur rechten Seite (ipsilateral zur Standardantwort), die nur in der Sicher-Standard-Go-Bedingung Signifikanz erreichte. Aus der Literatur wissen wir, dass Bewegungsvorbereitungen mit einem SM β -Abfall und einer Lateralisierung nach ipsilateral einhergehen, wobei die Stärke dieser Effekte mit der Sicherheit der Bewegungsvorbereitung korreliert (Tzagarakis et al. 2015; Fischer et al. 2018a; Liebrand et al. 2018). Unsere Ergebnisse erscheinen daher plausibel, da nur in der Sicher-Standard-Go-Bedingung eine sichere Bewegungsvorbereitung erfolgen konnte und wir nur hier eine

signifikante β -Lateralisierung finden konnten. Wir konnten hier auch Ergebnisse einer früheren Studie mit gleichem Paradigma ohne Stimulation reproduzieren (Liebrand et al. 2018).

4.1.4 ERN nach Kommissionsfehlern

Des Weiteren untersuchten wir die ERN, ein EKP, welches Fehlermonitoringprozesse widerspiegelt (Wessel 2012) und im ACC generiert wird (Debener et al. 2005; van Veen and Carter 2002; Bediou et al. 2012). Die ERN zeigte sich auch in unserer Studie nach Kommissionsfehlern sehr deutlich, wobei das Fehlerbewusstsein in unserem Paradigma nicht untersucht werden konnte. Diese Beobachtungen waren auf Grundlage der Literatur zu erwarten und konnten bereits in zahlreichen Studien vorher gezeigt werden (Wang et al. 2020; Wessel 2012; Nuñez-Estupiñan et al. 2022; Scheffers and Coles 2000; Navarro-Cebrian et al. 2013).

4.2 Einfluss der tVNS auf Verhaltensdaten und EEG-Parameter

4.2.1 Verhaltensdaten

Die tVNS beschleunigte über alle Bedingungen gemittelt numerisch die Antwortgeschwindigkeit, wobei dieser Effekt keine statistische Signifikanz erreichte. Jedoch zeigte sich eine tVNSxBedingungs-Interaktion, wobei der unterschiedliche Einfluss der tVNS besonders zwischen den Bedingungen Wechsel und Kein-Wechsel deutlich wurde, die Geschwindigkeitsdifferenz verringerte sich hier signifikant. Unter tVNS zeigten sich somit reduzierte Wechsel-Geschwindigkeits-Kosten.

Die tVNS konnte zudem global die Genauigkeit erhöhen. Es ist also von einem generell positiven Effekt auf die EK und Aufmerksamkeit auszugehen. Es bildete sich hier auch ein Trend zur tVNSxBedingungs-Interaktion ab, der aber statistische Signifikanz knapp verfehlte. Auch hinsichtlich der Genauigkeit tendierte die tVNS dazu, die Genauigkeit in der Wechsel-Bedingung stärker zu verbessern als in der Kein-Wechsel-Bedingung, die Wechsel-Genauigkeits-Kosten wurden also unter tVNS tendenziell geringer.

Insgesamt zeigte sich also ein positiver Einfluss der tVNS auf die Performanz, wobei besonders die Wechselkosten durch tVNS reduziert werden konnten. tVNS scheint also unseren Verhaltensdaten zufolge besonders das Shifting positiv zu beeinflussen.

Eine Verbesserung der EK durch tVNS konnte auch in anderen Studien gezeigt werden: tVNS verbesserte die Antwortinhibition, ohne aber die Rückwärtsinhibition zu beeinflussen (Beste et al. 2016), welche für das Shifting essentiell ist (Mayr and Keele 2000). Borges et al. konnten dagegen gerade auf das Shifting in Form von reduzierten Wechselkosten einen positiven Effekt nachweisen (Borges et al. 2020). Steenbergen et al. stellten zudem eine tVNS-induzierte höhere Effizienz in Action-Cascading-Prozessen fest (Steenbergen et al. 2015), eine Fähigkeit, welche auf verschiedenen Prozessen der EK, v.a. dem Switching und der Inhibition, beruht. Weitere tVNS-Studien fanden einen positiven Einfluss auf die Inhibitionsprozesse PES (Sellaro et al. 2015) und NCE (Keute et al. 2018a) und auch unter iVNS konnte ein positiver Einfluss auf die Antwortinhibition nachgewiesen werden (Schevernels et al. 2016). Ein positiver Effekt der tVNS auf die Inhibition und das Shifting konnte also mehrfach gezeigt werden, auch wenn teilweise nur einer der beiden EK-Prozesse verbessert wurde. In diesem Kontext sind unsere ermittelten Ergebnisse in den Verhaltensdaten also konsistent mit der bisherigen Literatur, wobei in unserem Fall vor allem das Shifting positiv beeinflusst wurde.

4.2.2 FM θ -Aktivität nach Zielreizpräsentation

In den beschriebenen Konfliktbedingungen Wechsel und Stopp zeigte sich unter tVNS 200 bis 600 ms nach Zielreizpräsentation ein stärkerer FM θ -Anstieg im Vergleich zur Scheinstimulation. Im separaten Vergleich der Bedingungen blieb dieser Effekt aber nur in der Stopp-Bedingung signifikant, während er sich in der Wechsel-Bedingung nur andeutete. In der Wechsel-Bedingung deutete sich unter tVNS dem FM θ -Gipfel folgend eine Verringerung der FM θ -Aktivität an, die aber nicht statistische Signifikanz erreichte.

FM θ gilt als wichtiges neuronales Korrelat von Kontrollvorgängen und Konfliktüberwachungsprozessen (Cavanagh et al. 2012; Cavanagh and Frank 2014; Cavanagh and Shackman 2015). Situationen, die eine Anpassung des Verhaltens erfordern, z.B. durch neue Stimuli, Antwortkonfliktsituationen, Fehler, negatives Feedback oder Bestrafung, gehen mit

einem erhöhten FM θ einher (Cavanagh et al. 2010; Nigbur et al. 2012; Nigbur et al. 2011; Cohen et al. 2009). Eine hohe FM θ -Aktivität konnte zudem gemessen werden bei Prozessen, die erhöhte Aufmerksamkeit und kognitive Kontrolle benötigen (Hsieh and Ranganath 2014; Asada et al. 1999; Sauseng et al. 2007), bei hoher Beanspruchung des Arbeitsgedächtnisses (Meltzer et al. 2008; Cavanagh et al. 2012; Scheeringa et al. 2009; Itthipuripat et al. 2013) und beim Reproduzieren alter Gedächtnisinhalte (White et al. 2013; Hsieh and Ranganath 2014; Nyhus and Curran 2010).

FM θ wird im ACC, MCC, medialen und dorsolateralen PFC generiert (Debener et al. 2005; Tsujimoto et al. 2010; Meltzer et al. 2007; Asada et al. 1999; Hauser et al. 2014). Der cinguläre Kortex spielt eine wichtige Rolle in der Fehlererkennung, Konfliktüberwachung und -bewältigung (Botvinick et al. 2004; Bush et al. 2000; Brockett and Roesch 2021), der PFC gilt allgemein als Zentrum kognitiver Kontrolle (Miller 2000; Widge et al. 2019). Dies unterstützt die Aussage, dass FM θ entscheidend ist für Konfliktüberwachung und kognitive Kontrolle.

Interessanterweise konnten Verbindungen zwischen dem ACC und vagalen Kerngebieten gezeigt werden (Mayer 2011) und auch einige fMRT-Studien konnten Aktivierungen im ACC nach tVNS feststellen (Badran et al. 2018; Kraus et al. 2007). Zudem fand man heraus, dass iVNS an Ratten die Thetaaktivität im Hippocampus erhöht, ein neuronales Korrelat, das den Prozess des Abrufens von Gedächtnisinhalten widerspiegelt (Broncel et al. 2017, 2019b). Inwiefern hippocampales Theta aber funktionell mit FM θ zusammenhängt, bleibt umstritten (Mitchell et al. 2008; Hsieh and Ranganath 2014). Die Autoren postulieren allerdings GABAerge und cholinerge Neurotransmission als Effektoren der iVNS auf die hippocampale Thetaaktivität (Broncel et al. 2018, 2019a), Wirkmechanismen, die auch für FM θ diskutiert werden (Onton et al. 2005; Hall et al. 2010). Zudem konnten auch GABAerge Medikamente die FM θ -Aktivität verstärken (Mitchell et al. 2008), was auch eine GABA-vermittelte Wirkweise der tVNS auf FM θ wahrscheinlich macht.

In der Summe scheint eine erhöhte FM θ -Aktivität durch tVNS sehr plausibel aufgrund der indirekten anatomischen Verbindungen zwischen dem N. X und dem ACC, von welchem FM θ ausgeht, sowie aufgrund die tierexperimentellen Studien zu iVNS-induziertem hippocampalem

Theta, welches möglicherweise über die gleichen Neurotransmitter wie FM θ generiert wird. Es erscheint jedoch etwas paradox, dass bei uns die tVNS vor allem die FM θ -Aktivität in der Stopp-Bedingung verstärkt hat, während die Performanz besonders in der Wechsel-Bedingung beeinflusst wurde. Diese Dissoziation zwischen Verhaltenseffekt und elektrophysiologischem Effekt der tVNS erschwert eine detailliertere Interpretation unserer Daten. Es ist jedoch hierbei anzumerken, dass unser Paradigma in der Stopp-Bedingung keine Testung der Reaktionszeit, sondern nur der Genauigkeit erlaubte, wodurch mögliche Verhaltenseffekte in der Stopp-Bedingung schwerer zu finden waren, da sich in den verschiedenen Bedingungen so nur die Korrektheit vergleichen ließ. Möglicherweise ließe sich in einem anderen Studiendesign sowohl ein Effekt auf die Inhibitionszeit, z.B. anhand der Messung der Stop-Signal-Reaction-Time (Teichert and Ferrera 2015), als auch auf die die FM θ -Aktivität finden. Dies sollte in weiteren Studien geprüft werden. Nichtsdestotrotz konnten wir zeigen, dass tVNS neuronale Mechanismen der Konfliktüberwachung und -bewältigung und die EK wie das Task-Shifting positiv beeinflusst.

4.2.3 SM β -Aktivität im Hinweisreiz-Zielreiz-Intervall

Zum Zeitpunkt der Publikation unserer Studie gab es noch keine Studien zur Erforschung von tVNS-induzierten Oszillationsdifferenzen im β -Spektrum. Aufgrund der zahlreichen positiven Ergebnisse der tVNS in Bezug auf EK, z.B. (Beste et al. 2016; Steenbergen et al. 2015; Borges et al. 2020), stellte sich aber die Frage, inwieweit diese verbesserte EK auch durch optimierte Prozesse in der Bewegungsvorbereitung generiert wird. Über dem SMC korreliert in der Bewegungsvorbereitung die Stärke des β -Abfalls und der β -Lateralisierung nach ipsilateral damit, wie sicher eine Bewegung geplant ist (Tzagarakis et al. 2015; Liebrand et al. 2018; Fischer et al. 2018a). Es wäre also denkbar gewesen, dass eine hypothetisch durch tVNS generierte verstärkte β -Lateralisierung vor Bewegungen eine effizientere Bewegungsplanung erklärt hätte, die wiederum auch Grundlage für verbesserte EK hätte sein können.

Die SM β -Aktivität zeigte sich in unserer Studie aber unbeeinflusst von der Stimulationsart, die tVNS sorgte für keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zur Scheinstimulation. Die Hypothese, dass tVNS die β -Aktivität und -Lateralisierung im SMC beeinflusst, muss also

verworfen werden. tVNS scheint somit Bewegungsvorbereitungsprozesse im SMC, die mit β -Aktivität und β -Lateralisierung zusammenhängen, nicht wesentlich zu beeinflussen. Dies zeigt sich auch konsistent in neueren elektrophysiologischen Studien, in denen ebenfalls kein tVNS-Einfluss auf die β -Aktivität gefunden werden konnte (Keute et al. 2021; Ricci et al. 2020; Sharon et al. 2021).

Wir konnten zudem die SM β -Verläufe einer vorherigen Studie mit gleichem Paradigma gut reproduzieren (Liebrand et al. 2018). Auch die Verhaltensdaten der Scheinstimulation konnten diese Ergebnisse nachbilden. Dies ist ein Hinweis dafür, dass als Ort für die Scheinstimulation der Lobulus auriculæ gut gewählt wurde, weil zumindest hinsichtlich dieser Kriterien die Scheinstimulation keinen Effekt ausübte.

4.2.4 ERN nach Kommissionsfehlern

Es deutete sich zwar eine numerische Tendenz an zur Vergrößerung der ERN, also einer stärkeren Negativität, diese erreichte jedoch keine statistische Signifikanz. Die Hypothese, dass die tVNS die ERN beeinflusst, muss daher verworfen werden. Unseres Wissens nach existieren bisher keine Studien, welche die Auswirkungen von tVNS auf die ERN geprüft haben. Eine Beeinflussung der ERN durch tVNS erschien uns aber durchaus möglich: Die ERN wird wahrscheinlich im ACC generiert (Debener et al. 2005; Bediou et al. 2012; van Veen and Carter 2002), eine Hirnregion, die mit vagalen Kerngebieten kommuniziert (Mayer 2011) und auch in tVNS-fMRT-Studien aktiviert wurde (Kraus et al. 2007; Badran et al. 2018). Zudem konnten schon Effekte der tVNS auf Fehlerverarbeitungsprozesse nachgewiesen werden, beispielsweise wurde das PES durch tVNS verstärkt (Sellaro et al. 2015). Auch in weiteren Studien, die eine EK-Verbesserung durch tVNS zeigen konnten, hätte eine verbesserte Fehlerprozessierung zumindest als ein denkbarer Erklärungsansatz diskutiert werden können (Beste et al. 2016; Steenbergen et al. 2015; Borges et al. 2020). Zudem basiert die ERN wohl auf ähnlichen neuronalen Grundmechanismen wie FM θ , da sie phasensynchronisiert auftreten (Luu et al. 2004), wodurch ein Effekt der tVNS auf beide Signale denkbar gewesen wäre. Unsere Ergebnisse konnten hingegen zwar einen Effekt der tVNS auf die FM θ -Aktivität zeigen, aber keine signifikanten Auswirkungen auf die ERN.

In weiteren Studien scheint es sinnvoll, die Auswirkungen von tVNS auf andere EKPs, die gemeinsame neuronale Mechanismen mit FM θ teilen, zu prüfen. Dazu gehören die Feedback-Related Negativity, die Correct-Related Negativity und die N2 (Cavanagh and Frank 2014). Ein Einfluss der tVNS auf die N2 konnte bereits demonstriert werden (Fischer et al. 2018b; Pihlaja et al. 2020; Obst et al. 2020).

Zusammenfassend konnten wir hier zeigen, dass das Fehlermonitoring anhand der ERN nicht signifikant durch tVNS verändert wird. Die tVNS-vermittelte erhöhte Genauigkeit in unserer Studie wurde also wahrscheinlich nicht über ein verbessertes Fehlermonitoring erreicht, denn in solch einem Fall hätte sich ein signifikanter Effekt auf die ERN zeigen müssen.

4.3 Limitationen

Unsere Studie weist verschiedene Limitationen auf. Zum einen lässt sich in Bezug auf unser verwendetes Paradigma kritisieren, dass dieses einen verhältnismäßig geringen Schwierigkeitsgrad aufweist, wodurch insgesamt wenig Fehler auftraten. Hieraus resultierten Deckeneffekte, denn gerade bei Probanden mit geringen Fehlerraten lag so kaum Potenzial zur Verbesserung unter tVNS vor. So konnten wir erst nach Ausschluss dreier Probanden, deren Performanz eine Genauigkeit von > 99 % aufwies, signifikante Verbesserungen der tVNS auf die Korrektheit zeigen. Ein anspruchsvolleres Paradigma hätte diese Deckeneffekte reduzieren können und so möglicherweise mehr Potenzial für Stimulationseffekte bereitstellen können.

In unseren Ergebnissen fanden wir zwar tVNS-Effekte in den Verhaltensdaten (v.a. in der Wechsel-Bedingung) und den FM θ -Messungen (v.a. in der Stopp-Bedingung), ohne aber eine direkte Korrelation zwischen diesen zu finden. Schloss man zudem die drei Probanden mit Deckeneffekten auch in der FM θ -Analyse aus, verfehlten die tVNS-Effekte hier statistische Signifikanz.

Als Studiendesign wählten wir ein einfach verblindetes, placebokontrolliertes Within-Subjects-Design. Die Naivität der Probanden hinsichtlich der Stimulationsart hätten wir zudem mit einer Befragung im Nachhinein überprüfen können. Auf die Placebostimulation (Scheinstimulation)

gehe ich näher in den folgenden Abschnitten ein. Das Within-Subjects-Design weist den Vorteil auf, dass die statistische Power in der Regel bei einer gleichen Anzahl an Messungen höher ist als bei einem Between-Subjects-Design, weil weniger interpersonelle Varianzen (weniger Noise) die Vergleichsgruppen beeinflussen, da eine Person beide Treatments (tVNS und Scheinstimulation) erhält. Durch ein Durchführen von beiden Sitzungen zu gleichen Tageszeiten probierten wir, intrapersonelle Varianzen zwischen beiden Sitzungen gering zu halten. Ein potenzieller Nachteil dieses Within-Subjects-Designs sind Lerneffekte und nachhaltige Stimulationseffekte, die die jeweils zweite Sitzung beeinflussen. Daher wählten wir einen Mindestabstand von 48h zwischen den beiden Sitzungen, um ein vollständiges Auswaschen der Stimulationseffekte zu gewährleisten. Lerneffekte glichen wir zudem durch eine Pseudorandomisierung der Sitzungsreihenfolge aus, eine Hälfte erhielt also in der ersten Sitzung tVNS, die andere Scheinstimulation.

Zur Placebokontrolle wählten wir den Lobulus auricularae als Ort der Scheinstimulation aus. Dieser wird nicht durch den N. X, sondern durch den Nervus auricularis magnus innerviert, welcher über den Plexus cervicalis zu den Hinterhörnern (C2 und C3) des Zervikalmarks verläuft (Peucker and Filler 2002; Butt et al. 2020). Die Stimulation des Lobulus aktivierte in fMRT-Studien zwar den sensorischen Cortex und teils insuläre Areale, nicht aber die Zielgebiete der tVNS, den NTS und den LC (Frangos et al. 2015; Yakunina et al. 2017; Badran et al. 2018; Keute et al. 2018b). Trotzdem lässt sich nicht ganz ausschließen, dass auch die Scheinstimulation einen Effekt auf die Performanz ausübt. Dieser Effekt scheint aber, sollte er vorhanden sein, sehr gering zu sein, denn wir konnten in unserer Studie die Ergebnisse von Liebrand et al. 2018, welche das gleiche Paradigma ohne Stimulationsverfahren verwendeten, hinsichtlich der Performanz und der SM β -Aktivität während der Scheinstimulation im Wesentlichen reproduzieren (Liebrand et al. 2018). Eine weitere Limitation in der Vergleichbarkeit der beiden Stimulationsorte stellt die Tatsache dar, dass die Stimulation an der Cymba conchae bei gleicher Stromstärke als intensiver (teils sogar schmerzhaft) empfunden wurde im Vergleich zur Stimulation am Lobulus, ein Phänomen, welches auch in anderen Studien beobachtet wurde (Keute et al. 2018a). Das führte dazu, dass wir schmerzbedingt bei sechs Probanden die Stromstärke, die normalerweise bei 3 mA lag, auf bis zu 2,1 mA reduzieren mussten, bei nur einer Person auch die Stromstärke der Scheinstimulation auf 2,6 mA. Es lässt sich also nicht sicher sagen, inwiefern Effekte auch durch

die unterschiedlich starke Sensation am Ohr zustande gekommen sind, z.B. dass ein stärker empfundener Reiz zu mehr Vigilanz führt. Ein anderer Ort für die Scheinstimulation, die Scapha, weist Erfahrungsberichten zufolge in der Empfindung eine geringe Diskrepanz zur Cymba conchae auf und könnte daher für zukünftige Studien in Erwägung gezogen werden (Keute et al. 2018b).

4.4 Schlussfolgerungen, Einordnung und Ausblick

Wir konnten in unserer Studie das Potential von tVNS, die EK und Konfliktbewältigung zu verbessern, aufzeigen. Die tVNS verbesserte global die Genauigkeit in einem „Cued-Go-NoGo-Change-Task“. Der Effekt zeigte sich insbesondere in einem verbesserten Task-Switching, welches sich in reduzierten Wechselkosten widerspiegelte. Zudem fanden wir mit einer Verstärkung der FM θ -Aktivität auch ein dazu passendes elektrophysiologisches Korrelat, was die verbesserte Konfliktbewältigung unterstreicht, auch wenn dieses am deutlichsten bei Inhibitionsprozessen ausgeprägt war. Die ERN und SM β -Aktivität blieben von der tVNS im Wesentlichen unbeeinflusst, tVNS scheint also das Fehlermonitoring und die Bewegungsverbereitung im SMC nicht ausschlaggebend zu beeinflussen.

Die von uns gefundene tVNS-induzierte Verbesserung der EK steht in einer Reihe mit vielen anderen Studien, die ebenfalls positive Effekte auf die EK zeigen konnten (Beste et al. 2016; Steenbergen et al. 2015; Borges et al. 2020; Fischer et al. 2018b). Wir konnten in unserer Studie aber erstmalig auch Effekte auf das FM θ zeigen, ein elektrophysiologisches Korrelat für verbesserte Konfliktüberwachung und -bewältigung (Cavanagh and Frank 2014).

Viele neuropsychologische Krankheiten gehen mit einer verminderten EK einher, z.B. ADHS (Lui and Tannock 2007; Miklós et al. 2019), Depressionen (Grahek et al. 2019; Taylor Tavares et al. 2007), Schizophrenie (Eisenberg and Berman 2010; Giraldo-Chica et al. 2018), Sucht- und Zwangserkrankungen (Hester et al. 2010; Ruchow et al. 2007; Penadés et al. 2007), Demenz (Kirova et al. 2015; Harciarek and Cosentino 2013) oder Multiple Sklerose (Oreja-Guevara et al. 2019; Ternes et al. 2019). Auf Grundlage unserer Ergebnisse lassen sich daher klinische Studien

aufbauen, die prüfen, inwiefern ein erkrankungsbedingtes Defizit der EK durch tVNS verbessert werden kann. Hierbei sollten sowohl kurze Zeiträume, wie in unserer Studie, als auch langfristige Stimulationseffekte erforscht werden.

Ferner sollte generell überprüft werden, welche der von uns gefundenen Effekte nur unmittelbar während oder direkt nach tVNS existieren und welche möglicherweise auch länger bestehen. Zudem herrscht nach wie vor immer noch wenig Einigkeit über die optimale Wahl der Stimulationsparameter, des Stimulationsortes und der optimalen Dauer der tVNS-Applikation (Yap et al. 2020; Kaniusas et al. 2019b). Es ist davon auszugehen, dass es nicht eine perfekte Einstellung gibt, sondern dass unterschiedliche Parameter teils unterschiedliche Effekte bewirken können (Yap et al. 2020). Hierfür sollten Parameter systematisch verglichen werden, beispielsweise verglichen Yakunina et al. systematisch aurikuläre Stimulationsorte (Yakunina et al. 2017). Zur Anpassung kurzfristiger therapeutischer Stimulationseffekte bieten auch Closed-Loop-Modelle Vorteile, in denen durch unmittelbares Monitoring von verschiedenen Biomarkern oder subjektives Feedback der Patienten die Stimulationsparameter direkt angepasst werden können (Kaniusas et al. 2019b; Ruhnau and Zaehle 2021).

Ich hoffe, dass mit unserer Studie und dieser Dissertationsschrift tiefgehende Erkenntnisse über neuropsychologische Auswirkungen der tVNS vermittelt werden konnten. Das risikoarme Verfahren und die zahlreichen positiven Studienergebnisse geben Hoffnung, dass auch zukünftige Studien weiterführende Erkenntnisse über das klinische Potenzial und die zugrundeliegenden Wirkmechanismen der tVNS liefern werden.

5 Zusammenfassung

Die positiven Effekte der transkutanen Vagusnervstimulation (tVNS) auf die Therapie verschiedener Krankheiten und auf die exekutive Kontrolle (EK) konnten bereits in einigen Studien gezeigt werden. Auch wurde ein Effekt auf verschiedene EEG-Marker belegt, jedoch existierten bisher keine Studien, die den Einfluss der tVNS auf das frontozentral mediale Theta (FM θ), das sensomotorische Beta (SM β) und die Error-Related Negativity (ERN) untersucht haben, welche allesamt mit der EK in Zusammenhang stehen.

Unser Ziel war es daher, den Einfluss der tVNS auf die EK, FM θ , SM β und ERN in einem „Cued-Go-NoGo-Change-Paradigma“ in einer einfach verblindeten, placebokontrollierten Within-Subjects-Studie zu untersuchen. 22 junge gesunde Erwachsene nahmen an der Studie teil. Die tVNS erfolgte transaurikulär an der Cymba conchae. Wir fanden unter tVNS einen globalen Anstieg der Antwortgenauigkeit (Genauigkeitssteigerung um 1,7 %, $p = 0,023$) sowie reduzierte Wechselkosten bei Go/Wechsel-Antwortkonflikten (Reduktion um 10,2 ms, $p = 0,008$). Generell ließ sich in Antwortkonfliktsituationen ein starker FM θ -Anstieg verzeichnen ($p < 0,033$). In Stopp-Durchgängen, die Go/Stopp-Antwortkonflikte hervorriefen, wurde die FM θ -Aktivität durch die tVNS verstärkt ($p = 0,007$). Es zeigte sich hingegen kein signifikanter Einfluss der tVNS auf die SM β -Aktivität sowie die ERN.

Unsere Ergebnisse unterstützen somit die These, dass tVNS die EK verbessern kann, v.a. das Shifting konnte bei uns in Form reduzierter Wechselkosten positiv beeinflusst werden. Der von uns gefundene tVNS-induzierte transiente FM θ -Anstieg, ein neurophysiologischer Marker für Top-down-Kontrolle und Konfliktüberwachung, untermauert diese These ferner. Es ist allerdings limitierend anzumerken, dass der Verhaltenseffekt, welcher sich vor allem in Wechsel-Konflikten zeigte, nicht mit dem FM θ -Anstieg, welcher sich vor allem in Stopp-Konflikten zeigte, korreliert. Der fehlende Einfluss der tVNS auf die SM β -Aktivität und die ERN lassen zudem vermuten, dass die tVNS keine Auswirkungen auf die Bewegungsvorbereitung und das Fehlermonitoring ausübt. Auf den Erkenntnissen unserer Studie lassen sich klinische Studien aufbauen, da viele neuropsychologische Krankheitsbilder mit einer Verringerung der EK einhergehen und diese sich möglicherweise durch die tVNS verbessern ließe.

Literaturverzeichnis

- 1 Agnew, W. F.; McCreery, D. B. (1990): Considerations for safety with chronically implanted nerve electrodes. In *Epilepsia* 31 Suppl 2, S27-32. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1990.tb05845.x.
- 2 Alvord, L. S.; Farmer, B. L. (1997): Anatomy and orientation of the human external ear. In *Journal of the American Academy of Audiology* 8 (6), pp. 383–390.
- 3 Ardell, J. L.; Randall, W. C. (1986): Selective vagal innervation of sinoatrial and atrioventricular nodes in canine heart. In *The American journal of physiology* 251 (4 Pt 2), H764-73. DOI: 10.1152/ajpheart.1986.251.4.H764.
- 4 Asada, Hiroshi; Fukuda, Yutaka; Tsunoda, Shigeru; Yamaguchi, Masahiko; Tonoike, Mitsuo (1999): Frontal midline theta rhythms reflect alternative activation of prefrontal cortex and anterior cingulate cortex in humans. In *Neuroscience letters* 274 (1), pp. 29–32. DOI: 10.1016/S0304-3940(99)00679-5.
- 5 Asconapé, J. J.; Moore, D. D.; Zipes, D. P.; Hartman, L. M.; Duffell, W. H. (1999): Bradycardia and asystole with the use of vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy: a rare complication of intraoperative device testing. In *Epilepsia* 40 (10), pp. 1452–1454.
- 6 Baayen, R. H.; Davidson, D. J.; Bates, D. M. (2008): Mixed-effects modeling with crossed random effects for subjects and items. In *Journal of memory and language* 59 (4), pp. 390–412. DOI: 10.1016/j.jml.2007.12.005.
- 7 Badran, Bashar W.; Dowdle, Logan T.; Mithoefer, Oliver J.; LaBate, Nicholas T.; Coatsworth, James; Brown, Joshua C. et al. (2018): Neurophysiologic effects of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (taVNS) via electrical stimulation of the tragus: A concurrent taVNS/fMRI study and review. In *Brain stimulation* 11 (3), pp. 492–500. DOI: 10.1016/j.brs.2017.12.009.
- 8 Barbanti, Piero; Grazzi, Licia; Egeo, Gabriella; Padovan, Anna Maria; Liebler, Eric; Bussone, Gennaro (2015): Non-invasive vagus nerve stimulation for acute treatment of high-frequency and chronic migraine: an open-label study. In *J Headache Pain* 16, p. 61. DOI: 10.1186/s10194-015-0542-4.
- 9 Barr, Dale J.; Levy, Roger; Scheepers, Christoph; Tily, Harry J. (2013): Random effects structure for confirmatory hypothesis testing: Keep it maximal. In *Journal of memory and language* 68 (3). DOI: 10.1016/j.jml.2012.11.001.
- 10 Bauer, S.; Baier, H.; Baumgartner, C.; Bohlmann, K.; Fauser, S.; Graf, W. et al. (2016): Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation (tvNS) for Treatment of Drug-Resistant

- Epilepsy: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial (cMPsE02). In *Brain stimulation* 9 (3), pp. 356–363. DOI: 10.1016/j.brs.2015.11.003.
- 11 Baumeister, Roy F. (2002): Ego Depletion and Self-Control Failure: An Energy Model of the Self's Executive Function. In *Self and Identity* 1 (2), pp. 129–136. DOI: 10.1080/152988602317319302.
- 12 Bediou, Benoit; Koban, Leonie; Rosset, Sébastien; Pourtois, Gilles; Sander, David (2012): Delayed monitoring of accuracy errors compared to commission errors in ACC. In *NeuroImage* 60 (4), pp. 1925–1936. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2012.02.010.
- 13 Ben-Menachem, E.; Hamberger, A.; Hedner, T.; Hammond, E. J.; Uthman, B. M.; Slater, J. et al. (1995): Effects of vagus nerve stimulation on amino acids and other metabolites in the CSF of patients with partial seizures. In *Epilepsy Research* 20 (3), pp. 221–227. DOI: 10.1016/0920-1211(94)00083-9.
- 14 Ben-Menachem, E.; Mañon-Espaillet, R.; Ristanovic, R.; Wilder, B. J.; Stefan, H.; Mirza, W. et al. (1994): Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 1. A controlled study of effect on seizures. First International Vagus Nerve Stimulation Study Group. In *Epilepsia* 35 (3), pp. 616–626. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1994.tb02482.x.
- 15 Ben-Menachem, E.; Revesz, D.; Simon, B. J.; Silberstein, S. (2015): Surgically implanted and non-invasive vagus nerve stimulation: a review of efficacy, safety and tolerability. In *European journal of neurology* 22 (9), pp. 1260–1268. DOI: 10.1111/ene.12629.
- 16 Bermejo, P.; López, M.; Larraya, I.; Chamorro, J.; Cobo, J. L.; Ordóñez, S.; Vega, J. A. (2017): Innervation of the Human Cavum Conchae and Auditory Canal: Anatomical Basis for Transcutaneous Auricular Nerve Stimulation. In *BioMed research international* 2017, p. 7830919. DOI: 10.1155/2017/7830919.
- 17 Berthoud, Hans-Rudolf; Neuhuber, Winfried L. (2000): Functional and chemical anatomy of the afferent vagal system. In *Autonomic Neuroscience* 85 (1-3), pp. 1–17. DOI: 10.1016/S1566-0702(00)00215-0.
- 18 Beste, Christian; Steenbergen, Laura; Sellaro, Roberta; Grigoriadou, Stamatoula; Zhang, Rui; Chmielewski, Witold et al. (2016): Effects of Concomitant Stimulation of the GABAergic and Norepinephrine System on Inhibitory Control - A Study Using Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation. In *Brain stimulation* 9 (6), pp. 811–818. DOI: 10.1016/j.brs.2016.07.004.
- 19 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. In *Investigative radiology* 36 (8), pp. 470–479. DOI: 10.1097/00004424-200108000-00006.
- 20 Bonaz, Bruno; Bazin, Thomas; Pellissier, Sonia (2018): The Vagus Nerve at the Interface of the Microbiota-Gut-Brain Axis. In *Frontiers in neuroscience* 12, p. 49. DOI: 10.3389/fnins.2018.00049.
- 21 Borges, Uirassu; Knops, Laura; Laborde, Sylvain; Klatt, Stefanie; Raab, Markus (2020): Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation May Enhance Only Specific Aspects of the Core Executive Functions. A Randomized Crossover Trial. In *Frontiers in neuroscience* 14, p. 523. DOI: 10.3389/fnins.2020.00523.
- 22 Boscan, Pedro; Pickering, Anthony E.; Paton, Julian F. R. (2002): The nucleus of the solitary tract: an integrating station for nociceptive and cardiorespiratory afferents. In *Experimental physiology* 87 (2), pp. 259–266. DOI: 10.1113/eph8702353.
- 23 Botvinick, M. M.; Braver, T. S.; Barch, D. M.; Carter, C. S.; Cohen, J. D. (2001): Conflict monitoring and cognitive control. In *Psychological review* 108 (3), pp. 624–652.
- 24 Botvinick, Matthew M.; Cohen, Jonathan D.; Carter, Cameron S. (2004): Conflict monitoring and anterior cingulate cortex: an update. In *Trends in cognitive sciences* 8 (12), pp. 539–546. DOI: 10.1016/j.tics.2004.10.003.
- 25 Boy, Frederic; Evans, C. John; Edden, Richard A. E.; Singh, Krish D.; Husain, Masud; Sumner, Petroc (2010): Individual differences in subconscious motor control predicted by GABA concentration in SMA. In *Current biology : CB* 20 (19), pp. 1779–1785. DOI: 10.1016/j.cub.2010.09.003.
- 26 Braver, T. S.; Cohen, J. D. (2000): On the control of control: the role of dopamine in regulating prefrontal function and working memory. In *Attention and Performance* Vol. XVIII, pp. 713–738.
- 27 Braver, Todd S. (2012): The variable nature of cognitive control: a dual mechanisms framework. In *Trends in cognitive sciences* 16 (2), pp. 106–113. DOI: 10.1016/j.tics.2011.12.010.
- 28 Braver, Todd S.; Cohen, Jonathan D. (1999): Chapter 19 Dopamine, cognitive control, and schizophrenia: the gating model. In James A. Reggia, Eytan Ruppín, Dennis Glanzman (Eds.): *Disorders of brain, behavior, and cognition. The neurocomputational perspective / edited by James A. Reggia, Eytan Ruppín, Dennis Glanzman*, vol. 121. Amsterdam, Oxford: Elsevier (Progress in Brain Research, v. 121), pp. 327–349.
- 29 Braver, Todd S.; Gray, Jeremy R.; Burgess, Gregory C. (2007): Explaining the many varieties of working memory variation: Dual mechanisms of cognitive control. In : *Variation in working memory*. New York, NY, US: Oxford University Press, pp. 76–106.

- 30 Brockett, Adam T.; Roesch, Matthew R. (2021): Anterior cingulate cortex and adaptive control of brain and behavior. In *International review of neurobiology* 158, pp. 283–309. DOI: 10.1016/bs.irn.2020.11.013.
- 31 Broncel, Adam; Bocian, Renata; Kłos-Wojtczak, Paulina; Konopacki, Jan (2017): Vagus nerve stimulation produces a hippocampal formation theta rhythm in anesthetized rats. In *Brain research* 1675, pp. 41–50. DOI: 10.1016/j.brainres.2017.08.030.
- 32 Broncel, Adam; Bocian, Renata; Kłos-Wojtczak, Paulina; Konopacki, Jan (2018): Medial septal cholinergic mediation of hippocampal theta rhythm induced by vagal nerve stimulation. In *PloS one* 13 (11), e0206532. DOI: 10.1371/journal.pone.0206532.
- 33 Broncel, Adam; Bocian, Renata; Kłos-Wojtczak, Paulina; Konopacki, Jan (2019a): GABAergic mediation of hippocampal theta rhythm induced by stimulation of the vagal nerve. In *Brain research bulletin* 147, pp. 110–123. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2019.02.010.
- 34 Broncel, Adam; Bocian, Renata; Kłos-Wojtczak, Paulina; Konopacki, Jan (2019b): Hippocampal theta rhythm induced by vagal nerve stimulation: The effect of modulation of electrical coupling. In *Brain research bulletin* 152, pp. 236–245. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2019.07.025.
- 35 Brown, Thomas E.; Landgraf, Jeanne M. (2010): Improvements in executive function correlate with enhanced performance and functioning and health-related quality of life: evidence from 2 large, double-blind, randomized, placebo-controlled trials in ADHD. In *Postgraduate medicine* 122 (5), pp. 42–51. DOI: 10.3810/pgm.2010.09.2200.
- 36 Burger, A. M.; van der Does, W.; Brosschot, J. F.; Verkuil, B. (2020): From ear to eye? No effect of transcutaneous vagus nerve stimulation on human pupil dilation: A report of three studies. In *Biological psychology* 152, p. 107863. DOI: 10.1016/j.biopsycho.2020.107863.
- 37 Busch, Volker; Zeman, Florian; Heckel, Andreas; Menne, Felix; Ellrich, Jens; Eichhammer, Peter (2013): The effect of transcutaneous vagus nerve stimulation on pain perception--an experimental study. In *Brain stimulation* 6 (2), pp. 202–209. DOI: 10.1016/j.brs.2012.04.006.
- 38 Bush, George; Luu, Phan; Posner, Michael I. (2000): Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. In *Trends in cognitive sciences* 4 (6), pp. 215–222. DOI: 10.1016/S1364-6613(00)01483-2.

- 39 Butt, Mohsin F.; Albusoda, Ahmed; Farmer, Adam D.; Aziz, Qasim (2020): The anatomical basis for transcutaneous auricular vagus nerve stimulation. In *Journal of anatomy* 236 (4), pp. 588–611. DOI: 10.1111/joa.13122.
- 40 Capone, Fioravante; Assenza, Giovanni; Di Pino, Giovanni; Musumeci, Gabriella; Ranieri, Federico; Florio, Lucia et al. (2015): The effect of transcutaneous vagus nerve stimulation on cortical excitability. In *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)* 122 (5), pp. 679–685. DOI: 10.1007/s00702-014-1299-7.
- 41 Carreno, Flavia R.; Frazer, Alan (2017): Vagal Nerve Stimulation for Treatment-Resistant Depression. In *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* 14 (3), pp. 716–727. DOI: 10.1007/s13311-017-0537-8.
- 42 Cavanagh, James F.; Frank, Michael J. (2014): Frontal theta as a mechanism for cognitive control. In *Trends in cognitive sciences* 18 (8), pp. 414–421. DOI: 10.1016/j.tics.2014.04.012.
- 43 Cavanagh, James F.; Frank, Michael J.; Klein, Theresa J.; Allen, John J. B. (2010): Frontal theta links prediction errors to behavioral adaptation in reinforcement learning. In *NeuroImage* 49 (4), pp. 3198–3209. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2009.11.080.
- 44 Cavanagh, James F.; Shackman, Alexander J. (2015): Frontal midline theta reflects anxiety and cognitive control: meta-analytic evidence. In *Journal of physiology, Paris* 109 (1-3), pp. 3–15. DOI: 10.1016/j.jphysparis.2014.04.003.
- 45 Cavanagh, James F.; Zambrano-Vazquez, Laura; Allen, John J. B. (2012): Theta lingua franca: a common mid-frontal substrate for action monitoring processes. In *Psychophysiology* 49 (2), pp. 220–238. DOI: 10.1111/j.1469-8986.2011.01293.x.
- 46 Chakravarthy, Krishnan; Chaudhry, Hira; Williams, Kayode; Christo, Paul J. (2015): Review of the Uses of Vagal Nerve Stimulation in Chronic Pain Management. In *Current pain and headache reports* 19 (12), p. 54. DOI: 10.1007/s11916-015-0528-6.
- 47 Chatterton, R. T.; Vogelsong, K. M.; Lu, Y. C.; Ellman, A. B.; Hudgens, G. A. (1996): Salivary alpha-amylase as a measure of endogenous adrenergic activity. In *Clinical physiology (Oxford, England)* 16 (4), pp. 433–448. DOI: 10.1111/j.1475-097x.1996.tb00731.x.
- 48 Chen, Mingxian; Yu, Lilei; Ouyang, Fan; Liu, Qiming; Wang, Zhuo; Wang, Songyun et al. (2015): The right side or left side of noninvasive transcutaneous vagus nerve stimulation: Based on conventional wisdom or scientific evidence? In *International journal of cardiology* 187, pp. 44–45. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.03.351.

- 49 Chmielewski, Witold X.; Mückschel, Moritz; Ziemssen, Tjalf; Beste, Christian (2017): The norepinephrine system affects specific neurophysiological subprocesses in the modulation of inhibitory control by working memory demands. In *Human brain mapping* 38 (1), pp. 68–81. DOI: 10.1002/hbm.23344.
- 50 Cisek, Paul; Kalaska, John F. (2010): Neural mechanisms for interacting with a world full of action choices. In *Annual review of neuroscience* 33, pp. 269–298. DOI: 10.1146/annurev.neuro.051508.135409.
- 51 Clancy, Jennifer A.; Deuchars, Susan A.; Deuchars, Jim (2013): The wonders of the Wanderer. In *Experimental physiology* 98 (1), pp. 38–45. DOI: 10.1113/expphysiol.2012.064543.
- 52 Cohen, Michael X.; van Gaal, Simon; Ridderinkhof, K. Richard; Lamme, Victor A. F. (2009): Unconscious errors enhance prefrontal-occipital oscillatory synchrony. In *Frontiers in human neuroscience* 3, p. 54. DOI: 10.3389/neuro.09.054.2009.
- 53 Cotrena, Charles; Branco, Laura Damiani; Shansis, Flávio Milman; Fonseca, Rochele Paz (2016): Executive function impairments in depression and bipolar disorder: association with functional impairment and quality of life. In *Journal of affective disorders* 190, pp. 744–753. DOI: 10.1016/j.jad.2015.11.007.
- 54 Davis, Jennifer C.; Marra, Carlo A.; Najafzadeh, Mehdi; Liu-Ambrose, Teresa (2010): The independent contribution of executive functions to health related quality of life in older women. In *BMC geriatrics* 10, p. 16. DOI: 10.1186/1471-2318-10-16.
- 55 Debener, Stefan; Ullsperger, Markus; Siegel, Markus; Fiehler, Katja; Cramon, D. Yves von; Engel, Andreas K. (2005): Trial-by-trial coupling of concurrent electroencephalogram and functional magnetic resonance imaging identifies the dynamics of performance monitoring. In *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 25 (50), pp. 11730–11737. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3286-05.2005.
- 56 Dietrich, Stefan; Smith, James; Scherzinger, Charlotte; Hofmann-Preiss, Karina; Freitag, Timo; Eisenkolb, Alexander; Ringler, Ralf (2008): A novel transcutaneous vagus nerve stimulation leads to brainstem and cerebral activations measured by functional MRI. In *Biomedizinische Technik. Biomedical engineering* 53 (3), pp. 104–111. DOI: 10.1515/BMT.2008.022.
- 57 Dorr, Adrienne E.; Debonnel, Guy (2006): Effect of vagus nerve stimulation on serotonergic and noradrenergic transmission. In *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 318 (2), pp. 890–898. DOI: 10.1124/jpet.106.104166.
- 58 Duncan, Connie C.; Barry, Robert J.; Connolly, John F.; Fischer, Catherine; Michie, Patricia T.; Näätänen, Risto et al. (2009): Event-related potentials in clinical research:

- guidelines for eliciting, recording, and quantifying mismatch negativity, P300, and N400. In *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 120 (11), pp. 1883–1908. DOI: 10.1016/j.clinph.2009.07.045.
- 59 Eisenberg, Daniel Paul; Berman, Karen Faith (2010): Executive function, neural circuitry, and genetic mechanisms in schizophrenia. In *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 35 (1), pp. 258–277. DOI: 10.1038/npp.2009.111.
- 60 Ellrich, Jens (2019): Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation. In *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society* 36 (6), pp. 437–442. DOI: 10.1097/WNP.0000000000000576.
- 61 Ellrich, Jens; Lamp, Susanne (2005): Peripheral nerve stimulation inhibits nociceptive processing: an electrophysiological study in healthy volunteers. In *Neuromodulation : journal of the International Neuromodulation Society* 8 (4), pp. 225–232. DOI: 10.1111/j.1525-1403.2005.00029.x.
- 62 Engineer, Navzer D.; Riley, Jonathan R.; Seale, Jonathan D.; Vrana, Will A.; Shetake, Jai A.; Sudanagunta, Sindhu P. et al. (2011): Reversing pathological neural activity using targeted plasticity. In *Nature* 470 (7332), pp. 101–104. DOI: 10.1038/nature09656.
- 63 Evans, M. S.; Verma-Ahuja, S.; Naritoku, D. K.; Espinosa, J. A. (2004): Intraoperative human vagus nerve compound action potentials. In *Acta neurologica Scandinavica* 110 (4), pp. 232–238. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2004.00309.x.
- 64 Fallgatter, A. J.; Neuhauser, B.; Herrmann, M. J.; Ehlis, A-C; Wagener, A.; Scheuerpflug, P. et al. (2003): Far field potentials from the brain stem after transcutaneous vagus nerve stimulation. In *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)* 110 (12), pp. 1437–1443. DOI: 10.1007/s00702-003-0087-6.
- 65 Fang, Jiliang; Rong, Peijing; Hong, Yang; Fan, Yangyang; Liu, Jun; Wang, Honghong et al. (2016): Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation Modulates Default Mode Network in Major Depressive Disorder. In *Biological psychiatry* 79 (4), pp. 266–273. DOI: 10.1016/j.biopsych.2015.03.025.
- 66 Fischer, Adrian G.; Nigbur, Roland; Klein, Tilmann A.; Danielmeier, Claudia; Ullsperger, Markus (2018a): Cortical beta power reflects decision dynamics and uncovers multiple facets of post-error adaptation. In *Nature communications* 9 (1), p. 5038. DOI: 10.1038/s41467-018-07456-8.

- 67 Fischer, Rico; Ventura-Bort, Carlos; Hamm, Alfons; Weymar, Mathias (2018b): Transcutaneous vagus nerve stimulation (tVNS) enhances conflict-triggered adjustment of cognitive control. In *Cognitive, affective & behavioral neuroscience* 18 (4), pp. 680–693. DOI: 10.3758/s13415-018-0596-2.
- 68 Fornai, Francesco; Ruffoli, Riccardo; Giorgi, Filippo S.; Paparelli, Antonio (2011): The role of locus coeruleus in the antiepileptic activity induced by vagus nerve stimulation. In *The European journal of neuroscience* 33 (12), pp. 2169–2178. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2011.07707.x.
- 69 Frangos, Eleni; Ellrich, Jens; Komisaruk, Barry R. (2015): Non-invasive Access to the Vagus Nerve Central Projections via Electrical Stimulation of the External Ear: fMRI Evidence in Humans. In *Brain stimulation* 8 (3), pp. 624–636. DOI: 10.1016/j.brs.2014.11.018.
- 70 Frömer, Romy; Maier, Martin; Abdel Rahman, Rasha (2018): Group-Level EEG-Processing Pipeline for Flexible Single Trial-Based Analyses Including Linear Mixed Models. In *Frontiers in neuroscience* 12, p. 48. DOI: 10.3389/fnins.2018.00048.
- 71 G. D. Logan (1994): Inhibitory processes in attention, memory and language. On the ability to inhibit thought and action: A users' guide to the stop signal paradigm: San Diego: Academic Press.
- 72 Gaul, Charly; Diener, Hans-Christoph; Silver, Nicholas; Magis, Delphine; Reuter, Uwe; Andersson, Annelie et al. (2016): Non-invasive vagus nerve stimulation for PREvention and Acute treatment of chronic cluster headache (PREVA): A randomised controlled study. In *Cephalalgia : an international journal of headache* 36 (6), pp. 534–546. DOI: 10.1177/0333102415607070.
- 73 Giraldo-Chica, Monica; Rogers, Baxter P.; Damon, Stephen M.; Landman, Bennett A.; Woodward, Neil D. (2018): Prefrontal-Thalamic Anatomical Connectivity and Executive Cognitive Function in Schizophrenia. In *Biological psychiatry* 83 (6), pp. 509–517. DOI: 10.1016/j.biopsych.2017.09.022.
- 74 González, Hernán F. J.; Yengo-Kahn, Aaron; Englot, Dario J. (2019): Vagus Nerve Stimulation for the Treatment of Epilepsy. In *Neurosurgery clinics of North America* 30 (2), pp. 219–230. DOI: 10.1016/j.nec.2018.12.005.
- 75 Grahek, Ivan; Shenhav, Amitai; Musslick, Sebastian; Krebs, Ruth M.; Koster, Ernst H. W. (2019): Motivation and cognitive control in depression. In *Neuroscience and biobehavioral reviews* 102, pp. 371–381. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2019.04.011.
- 76 Grassi, G.; Esler, M. (1999): How to assess sympathetic activity in humans. In *Journal of hypertension* 17 (6), pp. 719–734. DOI: 10.1097/00004872-199917060-00001.

- 77 Grazi, L.; Usai, S.; Bussone, G. (2014): EHMTI-0036. Gammacore device for treatment of migraine attack: preliminary report. In *J Headache Pain* 15 (S1). DOI: 10.1186/1129-2377-15-S1-G12.
- 78 Groves, Duncan A.; Bowman, Eric M.; Brown, Verity J. (2005): Recordings from the rat locus coeruleus during acute vagal nerve stimulation in the anaesthetised rat. In *Neuroscience letters* 379 (3), pp. 174–179. DOI: 10.1016/j.neulet.2004.12.055.
- 79 Hall, Stephen D.; Barnes, Gareth R.; Furlong, Paul L.; Seri, Stefano; Hillebrand, Arjan (2010): Neuronal network pharmacodynamics of GABAergic modulation in the human cortex determined using pharmaco-magnetoencephalography. In *Human brain mapping* 31 (4), pp. 581–594. DOI: 10.1002/hbm.20889.
- 80 Handforth, A.; DeGiorgio, C. M.; Schachter, S. C.; Uthman, B. M.; Naritoku, D. K.; Tecoma, E. S. et al. (1998): Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. In *Neurology* 51 (1), pp. 48–55.
- 81 Harciarek, Michał; Cosentino, Stephanie (2013): Language, executive function and social cognition in the diagnosis of frontotemporal dementia syndromes. In *International review of psychiatry (Abingdon, England)* 25 (2), pp. 178–196. DOI: 10.3109/09540261.2013.763340.
- 82 Harden, Cynthia L.; Pulver, Melissa C.; Ravdin, Lisa D.; Nikolov, Blagovest; Halper, James P.; Labar, Douglas R. (2000): A Pilot Study of Mood in Epilepsy Patients Treated with Vagus Nerve Stimulation. In *Epilepsy & behavior : E&B* 1 (2), pp. 93–99. DOI: 10.1006/ebch.2000.0046.
- 83 Hauser, Tobias U.; Iannaccone, Reto; Stämpfli, Philipp; Drechsler, Renate; Brandeis, Daniel; Walitza, Susanne; Brem, Silvia (2014): The feedback-related negativity (FRN) revisited: new insights into the localization, meaning and network organization. In *NeuroImage* 84, pp. 159–168. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.08.028.
- 84 He, Wei; Jing, Xianghong; Wang, Xiaoyu; Rong, Peijing; Li, Liang; Shi, Hong et al. (2013): Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation as a complementary therapy for pediatric epilepsy: a pilot trial. In *Epilepsy & behavior : E&B* 28 (3), pp. 343–346. DOI: 10.1016/j.yebeh.2013.02.001.
- 85 Hein, Ernst; Nowak, Magdalena; Kiess, Olga; Biermann, Teresa; Bayerlein, Kristina; Kornhuber, Johannes; Kraus, Thomas (2013): Auricular transcutaneous electrical nerve stimulation in depressed patients: a randomized controlled pilot study. In *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)* 120 (5), pp. 821–827. DOI: 10.1007/s00702-012-0908-6.
- 86 Heinrichs-Graham, Elizabeth; Kurz, Max J.; Gehring, James E.; Wilson, Tony W. (2017): The functional role of post-movement beta oscillations in motor termination.

- In *Brain structure & function* 222 (7), pp. 3075–3086. DOI: 10.1007/s00429-017-1387-1.
- 87 Helfrich, Randolph F.; Knight, Robert T. (2019): Cognitive neurophysiology: Event-related potentials. In *Handbook of clinical neurology* 160, pp. 543–558. DOI: 10.1016/B978-0-444-64032-1.00036-9.
- 88 Hester, Robert; Lubman, Dan I.; Yücel, Murat (2010): The Role of Executive Control in Human Drug Addiction. In David W. Self, Julie K. Staley (Eds.): Behavioral neuroscience of drug addiction, vol. 3. Heidelberg: Springer (Current topics in behavioral neurosciences, 1866-3370, 3), pp. 301–318.
- 89 Hofmann, Wilhelm; Schmeichel, Brandon J.; Baddeley, Alan D. (2012): Executive functions and self-regulation. In *Trends in cognitive sciences* 16 (3), pp. 174–180. DOI: 10.1016/j.tics.2012.01.006.
- 90 Howland, Robert H. (2014a): New developments with vagus nerve stimulation therapy. In *Journal of psychosocial nursing and mental health services* 52 (3), pp. 11–14. DOI: 10.3928/02793695-20140218-01.
- 91 Howland, Robert H. (2014b): Vagus Nerve Stimulation. In *Curr Behav Neurosci Rep* 1 (2), pp. 64–73. DOI: 10.1007/s40473-014-0010-5.
- 92 Hsieh, Liang-Tien; Ranganath, Charan (2014): Frontal midline theta oscillations during working memory maintenance and episodic encoding and retrieval. In *NeuroImage* 85 Pt 2, pp. 721–729. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.08.003.
- 93 Husa, Robyn A.; Buchanan, Tony W.; Kirchhoff, Brenda A. (2021): Subjective stress and proactive and reactive cognitive control strategies. In *The European journal of neuroscience*. DOI: 10.1111/ejn.15214.
- 94 Hyvärinen, A.; Oja, E. (2000): Independent component analysis: algorithms and applications. In *Neural networks : the official journal of the International Neural Network Society* 13 (4-5), pp. 411–430.
- 95 Hyvärinen, Petteri; Yrttiaho, Santeri; Lehtimäki, Jarmo; Ilmoniemi, Risto J.; Mäkitie, Antti; Ylikoski, Jukka et al. (2015): Transcutaneous vagus nerve stimulation modulates tinnitus-related beta- and gamma-band activity. In *Ear and hearing* 36 (3), e76-85. DOI: 10.1097/AUD.000000000000123.
- 96 Itthipuripat, Sirawaj; Wessel, Jan R.; Aron, Adam R. (2013): Frontal theta is a signature of successful working memory manipulation. In *Experimental brain research* 224 (2), pp. 255–262. DOI: 10.1007/s00221-012-3305-3.

- 97 J. Ridley Stroop (1935): STUDIES OF INTERFERENCE IN SERIAL VERBAL REACTIONS. In *Journal of experimental psychology* 18, pp. 643–662. Available online at <http://psychclassics.yorku.ca/Stroop/?c=012>.
- 98 Jacoby, Larry; Kelley, Colleen; McElree, Brian (1999): The role of cognitive control: early selection versus late correction. In *Dual Process Theories in Social Psychology*, pp. 383–400.
- 99 Jaeger, T. Florian (2008): Categorical Data Analysis: Away from ANOVAs (transformation or not) and towards Logit Mixed Models. In *Journal of memory and language* 59 (4), pp. 434–446. DOI: 10.1016/j.jml.2007.11.007.
- 100 Jäncke, Lutz (2013): Lehrbuch Kognitive Neurowissenschaften. 1. Aufl. Bern: Huber (Lehrbuch Psychologie). Available online at http://ebooks.ciando.com/book/index.cfm/bok_id/1051672.
- 101 Johnson, Rhaya L.; Wilson, Christopher G. (2018): A review of vagus nerve stimulation as a therapeutic intervention. In *Journal of inflammation research* 11, pp. 203–213. DOI: 10.2147/JIR.S163248.
- 102 Jurkiewicz, Michael T.; Gaetz, William C.; Bostan, Andreea C.; Cheyne, Douglas (2006): Post-movement beta rebound is generated in motor cortex: evidence from neuromagnetic recordings. In *NeuroImage* 32 (3), pp. 1281–1289. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2006.06.005.
- 103 Kane, M. J.; Bleckley, M. K.; Conway, A. R.; Engle, R. W. (2001): A controlled-attention view of working-memory capacity. In *Journal of experimental psychology. General* 130 (2), pp. 169–183. DOI: 10.1037//0096-3445.130.2.169.
- 104 Kaniusas, Eugenijus; Kampusch, Stefan; Tittgemeyer, Marc; Panetsos, Fivos; Gines, Raquel Fernandez; Papa, Michele et al. (2019a): Current Directions in the Auricular Vagus Nerve Stimulation I - A Physiological Perspective. In *Frontiers in neuroscience* 13, p. 854. DOI: 10.3389/fnins.2019.00854.
- 105 Kaniusas, Eugenijus; Kampusch, Stefan; Tittgemeyer, Marc; Panetsos, Fivos; Gines, Raquel Fernandez; Papa, Michele et al. (2019b): Current Directions in the Auricular Vagus Nerve Stimulation II - An Engineering Perspective. In *Frontiers in neuroscience* 13, p. 772. DOI: 10.3389/fnins.2019.00772.
- 106 Kaniusas, Eugenijus; Samoudi, Amine Mohammed; Kampusch, Stefan; Bald, Katarzyna; Tanghe, Emmeric; Martens, Luc et al. (2020): Stimulation Pattern Efficiency in Percutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation: Experimental Versus Numerical Data. In *IEEE transactions on bio-medical engineering* 67 (7), pp. 1921–1935. DOI: 10.1109/TBME.2019.2950777.

- 107 Keute, Marius; Barth, Daniel; Liebrand, Matthias; Heinze, Hans-Jochen; Kraemer, Ulrike; Zaehle, Tino (2020): Effects of Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation (tvNS) on Conflict-Related Behavioral Performance and Frontal Midline Theta Activity. In *J Cogn Enhanc* 4 (2), pp. 121–130. DOI: 10.1007/s41465-019-00152-5.
- 108 Keute, Marius; Demirezen, Mustafa; Graf, Alina; Mueller, Notger G.; Zaehle, Tino (2019): No modulation of pupil size and event-related pupil response by transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (taVNS). In *Scientific reports* 9 (1), p. 11452. DOI: 10.1038/s41598-019-47961-4.
- 109 Keute, Marius; Ruhnau, Philipp; Heinze, Hans-Jochen; Zaehle, Tino (2018a): Behavioral and electrophysiological evidence for GABAergic modulation through transcutaneous vagus nerve stimulation. In *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 129 (9), pp. 1789–1795. DOI: 10.1016/j.clinph.2018.05.026.
- 110 Keute, Marius; Ruhnau, Philipp; Zaehle, Tino (2018b): Reply to "Reconsidering Sham in Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation studies". In *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 129 (11), pp. 2503–2504. DOI: 10.1016/j.clinph.2018.09.001.
- 111 Keute, Marius; Wienke, Christian; Ruhnau, Philipp; Zaehle, Tino (2021): Effects of transcutaneous vagus nerve stimulation (tvNS) on beta and gamma brain oscillations. In *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior* 140, pp. 222–231. DOI: 10.1016/j.cortex.2021.04.004.
- 112 Kiesel, Andrea; Steinhauser, Marco; Wendt, Mike; Falkenstein, Michael; Jost, Kerstin; Philipp, Andrea M.; Koch, Iring (2010): Control and interference in task switching--a review. In *Psychological bulletin* 136 (5), pp. 849–874. DOI: 10.1037/a0019842.
- 113 Kiefe, Thomas M.; Pinteá, Bogdan; Muhammad, Sajjad; Zaremba, Sebastian; Roeske, Sandra; Simon, Bruce J.; Vatter, Hartmut (2015): Cervical non-invasive vagus nerve stimulation (nVNS) for preventive and acute treatment of episodic and chronic migraine and migraine-associated sleep disturbance: a prospective observational cohort study. In *The journal of headache and pain* 16, p. 101. DOI: 10.1186/s10194-015-0582-9.
- 114 Kirchner, Annette; Stefan, Hermann; Bastian, Katrin; Birklein, Frank (2006): Vagus nerve stimulation suppresses pain but has limited effects on neurogenic inflammation in humans. In *European journal of pain (London, England)* 10 (5), pp. 449–455. DOI: 10.1016/j.ejpain.2005.06.005.
- 115 KIRCHNER, W. K. (1958): Age differences in short-term retention of rapidly changing information. In *Journal of experimental psychology* 55 (4), pp. 352–358. DOI: 10.1037/h0043688.

- 116 Kirova, Anna-Mariya; Bays, Rebecca B.; Lagalwar, Sarita (2015): Working memory and executive function decline across normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. In *BioMed research international* 2015, p. 748212. DOI: 10.1155/2015/748212.
- 117 Kovacic, Katja; Hainsworth, Keri; Sood, Manu; Chelimsky, Gisela; Unteutsch, Rachel; Nugent, Melodee et al. (2017): Neurostimulation for abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders in adolescents: a randomised, double-blind, sham-controlled trial. In *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 2 (10), pp. 727–737. DOI: 10.1016/S2468-1253(17)30253-4.
- 118 Krahl, S. E.; Clark, K. B.; Smith, D. C.; Browning, R. A. (1998): Locus coeruleus lesions suppress the seizure-attenuating effects of vagus nerve stimulation. In *Epilepsia* 39 (7), pp. 709–714. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1998.tb01155.x.
- 119 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. In *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)* 114 (11), pp. 1485–1493. DOI: 10.1007/s00702-007-0755-z.
- 120 Kraus, Thomas; Kiess, Olga; Hösl, Katharina; Terekhin, Pavel; Kornhuber, Johannes; Forster, Clemens (2013): CNS BOLD fMRI effects of sham-controlled transcutaneous electrical nerve stimulation in the left outer auditory canal - a pilot study. In *Brain stimulation* 6 (5), pp. 798–804. DOI: 10.1016/j.brs.2013.01.011.
- 121 Kreuzer, Peter M.; Landgrebe, Michael; Husser, Oliver; Resch, Markus; Schecklmann, Martin; Geisreiter, Florian et al. (2012): Transcutaneous vagus nerve stimulation: retrospective assessment of cardiac safety in a pilot study. In *Frontiers in psychiatry* 3, p. 70. DOI: 10.3389/fpsyt.2012.00070.
- 122 Laqua, René; Leutzow, Bianca; Wendt, Michael; Usichenko, Taras (2014): Transcutaneous vagal nerve stimulation may elicit anti- and pro-nociceptive effects under experimentally-induced pain - a crossover placebo-controlled investigation. In *Autonomic neuroscience : basic & clinical* 185, pp. 120–122. DOI: 10.1016/j.autneu.2014.07.008.
- 123 Lehtimäki, Jarmo; Hyvärinen, Petteri; Ylikoski, Matti; Bergholm, Mikael; Mäkelä, Jyrki P.; Aarnisalo, Antti et al. (2013): Transcutaneous vagus nerve stimulation in tinnitus: a pilot study. In *Acta oto-laryngologica* 133 (4), pp. 378–382. DOI: 10.3109/00016489.2012.750736.
- 124 Liebrand, Matthias; Kristek, Jascha; Tzvi, Elinor; Krämer, Ulrike M. (2018): Ready for change: Oscillatory mechanisms of proactive motor control. In *PloS one* 13 (5), e0196855. DOI: 10.1371/journal.pone.0196855.

- 125 Liebrand, Matthias; Pein, Inga; Tzvi, Elinor; Krämer, Ulrike M. (2017): Temporal Dynamics of Proactive and Reactive Motor Inhibition. In *Frontiers in human neuroscience* 11, p. 204. DOI: 10.3389/fnhum.2017.00204.
- 126 Likar, R.; Jabarzadeh, H.; Kager, I.; Trampitsch, E.; Breschan, C.; Szeles, J. (2007): Elektrische Punktualstimulation (P-STIM) mittels Ohrakupunktur: Eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Pilotstudie bei laparoskopischen Nephrektomien. In *Schmerz (Berlin, Germany)* 21 (2), pp. 154–159. DOI: 10.1007/s00482-006-0519-y.
- 127 Liu, Aihua; Rong, Peijing; Gong, Li; Song, Lu; Wang, Xian; Li, Liping; Wang, Yuping (2018): Efficacy and Safety of Treatment with Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation in 17 Patients with Refractory Epilepsy Evaluated by Electroencephalogram, Seizure Frequency, and Quality of Life. In *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research* 24, pp. 8439–8448. DOI: 10.12659/MSM.910689.
- 128 Liu, W-C; Mosier, K.; Kalnin, A. J.; Marks, D. (2003): BOLD fMRI activation induced by vagus nerve stimulation in seizure patients. In *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 74 (6), pp. 811–813. DOI: 10.1136/jnnp.74.6.811.
- 129 Lui, Mariko; Tannock, Rosemary (2007): Working memory and inattentive behaviour in a community sample of children. In *Behavioral and brain functions : BBF* 3, p. 12. DOI: 10.1186/1744-9081-3-12.
- 130 Luu, Phan; Tucker, Don M.; Makeig, Scott (2004): Frontal midline theta and the error-related negativity: neurophysiological mechanisms of action regulation. In *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 115 (8), pp. 1821–1835. DOI: 10.1016/j.clinph.2004.03.031.
- 131 Manard, Marine; François, Sarah; Phillips, Christophe; Salmon, Eric; Collette, Fabienne (2017): The neural bases of proactive and reactive control processes in normal aging. In *Behavioural brain research* 320, pp. 504–516. DOI: 10.1016/j.bbr.2016.10.026.
- 132 Manta, Stella; Dong, Jianming; Debonnel, Guy; Blier, Pierre (2009): Enhancement of the function of rat serotonin and norepinephrine neurons by sustained vagus nerve stimulation. In *Journal of psychiatry & neuroscience : JPN* 34 (4), pp. 272–280.
- 133 Marrosu, Francesco; Serra, Alessandra; Maleci, Alberto; Puligheddu, Monica; Biggio, Giovanni; Piga, Mario (2003): Correlation between GABAA receptor density and vagus nerve stimulation in individuals with drug-resistant partial epilepsy. In *Epilepsy Research* 55 (1-2), pp. 59–70. DOI: 10.1016/s0920-1211(03)00107-4.

- 134 Mayer, Emeran A. (2011): Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. In *Nature reviews. Neuroscience* 12 (8), pp. 453–466. DOI: 10.1038/nrn3071.
- 135 Mayr, U.; Keele, S. W. (2000): Changing internal constraints on action: the role of backward inhibition. In *Journal of experimental psychology. General* 129 (1), pp. 4–26. DOI: 10.1037//0096-3445.129.1.4.
- 136 Meltzer, Jed A.; Negishi, Michiro; Mayes, Linda C.; Constable, R. Todd (2007): Individual differences in EEG theta and alpha dynamics during working memory correlate with fMRI responses across subjects. In *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 118 (11), pp. 2419–2436. DOI: 10.1016/j.clinph.2007.07.023.
- 137 Meltzer, Jed A.; Zaveri, Hitten P.; Goncharova, Irina I.; Distasio, Marcello M.; Papademetris, Xenophon; Spencer, Susan S. et al. (2008): Effects of working memory load on oscillatory power in human intracranial EEG. In *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)* 18 (8), pp. 1843–1855. DOI: 10.1093/cercor/bhm213.
- 138 Mercante, Beniamina; Ginatempo, Francesca; Manca, Andrea; Melis, Francesco; Enrico, Paolo; Deriu, Franca (2018): Anatomic-Physiologic Basis for Auricular Stimulation. In *Medical acupuncture* 30 (3), pp. 141–150. DOI: 10.1089/acu.2017.1254.
- 139 Mertens, Ann; Raedt, Robrecht; Gadeyne, Stefanie; Carrette, Evelien; Boon, Paul; Vonck, Kristl (2018): Recent advances in devices for vagus nerve stimulation. In *Expert review of medical devices* 15 (8), pp. 527–539. DOI: 10.1080/17434440.2018.1507732.
- 140 Miklós, Martina; Futó, Judit; Komáromy, Dániel; Balázs, Judit (2019): Executive Function and Attention Performance in Children with ADHD: Effects of Medication and Comparison with Typically Developing Children. In *International journal of environmental research and public health* 16 (20). DOI: 10.3390/ijerph16203822.
- 141 Miller, E. K. (2000): The prefrontal cortex and cognitive control. In *Nature reviews. Neuroscience* 1 (1), pp. 59–65. DOI: 10.1038/35036228.
- 142 Mimura, Yu; Nishida, Hana; Nakajima, Shinichiro; Tsugawa, Sakiko; Morita, Shinji; Yoshida, Kazunari et al. (2021): Neurophysiological biomarkers using transcranial magnetic stimulation in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. In *Neuroscience and biobehavioral reviews* 121, pp. 47–59. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2020.12.003.

- 143 Mitchell, Damon J.; McNaughton, Neil; Flanagan, Danny; Kirk, Ian J. (2008): Frontal-midline theta from the perspective of hippocampal "theta". In *Progress in neurobiology* 86 (3), pp. 156–185. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2008.09.005.
- 144 Miyake, A.; Friedman, N. P.; Emerson, M. J.; Witzki, A. H.; Howerter, A.; Wager, T. D. (2000): The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "Frontal Lobe" tasks: a latent variable analysis. In *Cognitive psychology* 41 (1), pp. 49–100. DOI: 10.1006/cogp.1999.0734.
- 145 Monsell, Stephen (2003): Task switching. In *Trends in cognitive sciences* 7 (3), pp. 134–140. DOI: 10.1016/s1364-6613(03)00028-7.
- 146 Morris, George L.; Gloss, David; Buchhalter, Jeffrey; Mack, Kenneth J.; Nickels, Katherine; Harden, Cynthia (2013): Evidence-based guideline update: vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy: report of the guideline development subcommittee of the american academy of neurology. In *Epilepsy currents* 13 (6), pp. 297–303. DOI: 10.5698/1535-7597-13.6.297.
- 147 Mwamburi, Mkaya; Liebler, Eric J.; Tenaglia, Andrew T. (2017): Review of non-invasive vagus nerve stimulation (gammaCore): efficacy, safety, potential impact on comorbidities, and economic burden for episodic and chronic cluster headache. In *The American journal of managed care* 23 (17 Suppl), S317-S325.
- 148 Nahas, Ziad; Teneback, Charlotte; Chae, Jeong-Ho; Mu, Qiwen; Molnar, Chris; Kozel, Frank A. et al. (2007): Serial vagus nerve stimulation functional MRI in treatment-resistant depression. In *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 32 (8), pp. 1649–1660. DOI: 10.1038/sj.npp.1301288.
- 149 Napadow, Vitaly; Edwards, Robert R.; Cahalan, Christine M.; Mensing, George; Greenbaum, Seth; Valovska, Assia et al. (2012): Evoked pain analgesia in chronic pelvic pain patients using respiratory-gated auricular vagal afferent nerve stimulation. In *Pain medicine (Malden, Mass.)* 13 (6), pp. 777–789. DOI: 10.1111/j.1526-4637.2012.01385.x.
- 150 Navarro-Cebrian, Ana; Knight, Robert T.; Kayser, Andrew S. (2013): Error-monitoring and post-error compensations: dissociation between perceptual failures and motor errors with and without awareness. In *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 33 (30), pp. 12375–12383. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0447-13.2013.
- 151 Nemeroff, Charles B.; Mayberg, Helen S.; Krahl, Scott E.; McNamara, James; Frazer, Alan; Henry, Thomas R. et al. (2006): VNS therapy in treatment-resistant depression: clinical evidence and putative neurobiological mechanisms. In

- Neuropsychopharmacology* : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology 31 (7), pp. 1345–1355. DOI: 10.1038/sj.npp.1301082.
- 152 Ness, T. J.; Fillingim, R. B.; Randich, A.; Backensto, E. M.; Faught, E. (2000): Low intensity vagal nerve stimulation lowers human thermal pain thresholds. In *Pain* 86 (1), pp. 81–85. DOI: 10.1016/S0304-3959(00)00237-2.
- 153 Nieuwenhuis, Sander; Aston-Jones, Gary; Cohen, Jonathan D. (2005): Decision making, the P3, and the locus coeruleus-norepinephrine system. In *Psychological bulletin* 131 (4), pp. 510–532. DOI: 10.1037/0033-2909.131.4.510.
- 154 Nieuwenhuis, Sander; Ridderinkhof, K. Richard; Blom, Jos; Band, Guido P.H.; Kok, Albert (2001): Error-related brain potentials are differentially related to awareness of response errors: Evidence from an antisaccade task. In *Psychophysiology* 38 (5), pp. 752–760. DOI: 10.1111/1469-8986.3850752.
- 155 Nigbur, Roland; Cohen, Michael X.; Ridderinkhof, K. Richard; Stürmer, Birgit (2012): Theta dynamics reveal domain-specific control over stimulus and response conflict. In *Journal of cognitive neuroscience* 24 (5), pp. 1264–1274. DOI: 10.1162/jocn_a_00128.
- 156 Nigbur, Roland; Ivanova, Galina; Stürmer, Birgit (2011): Theta power as a marker for cognitive interference. In *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 122 (11), pp. 2185–2194. DOI: 10.1016/j.clinph.2011.03.030.
- 157 Nuñez-Estupiñan, Xiomara; Berticelli, Lucas Zanatta; Almeida, Rosa Maria Martins de; Gauer, Gustavo (2022): Aversiveness of errors and the error-related negativity (ERN): A systematic review on the affective states' manipulations findings. In *Cognitive, affective & behavioral neuroscience*. DOI: 10.3758/s13415-022-01002-2.
- 158 Nuwer, M. R.; Comi, G.; Emerson, R.; Fuglsang-Frederiksen, A.; Guérit, J. M.; Hinrichs, H. et al. (1999): IFCN standards for digital recording of clinical EEG. The International Federation of Clinical Neurophysiology. In *Electroencephalography and clinical neurophysiology. Supplement* 52, pp. 11–14.
- 159 Nyhus, Erika; Curran, Tim (2010): Functional role of gamma and theta oscillations in episodic memory. In *Neuroscience and biobehavioral reviews* 34 (7), pp. 1023–1035. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2009.12.014.
- 160 Obst, Martina A.; Heldmann, Marcus; Alicart, Helena; Tittgemeyer, Marc; Münte, Thomas F. (2020): Effect of Short-Term Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation (tVNS) on Brain Processing of Food Cues: An Electrophysiological Study. In *Frontiers in human neuroscience* 14, p. 206. DOI: 10.3389/fnhum.2020.00206.

- 161 Onton, Julie; Delorme, Arnaud; Makeig, Scott (2005): Frontal midline EEG dynamics during working memory. In *NeuroImage* 27 (2), pp. 341–356. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2005.04.014.
- 162 Oostenveld, Robert; Fries, Pascal; Maris, Eric; Schoffelen, Jan-Mathijs (2011): FieldTrip: Open source software for advanced analysis of MEG, EEG, and invasive electrophysiological data. In *Computational intelligence and neuroscience 2011*, p. 156869. DOI: 10.1155/2011/156869.
- 163 Oreja-Guevara, Celia; Ayuso Blanco, Teresa; Brieva Ruiz, Luis; Hernández Pérez, Miguel Ángel; Meca-Lallana, Virginia; Ramió-Torrentà, Lluís (2019): Cognitive Dysfunctions and Assessments in Multiple Sclerosis. In *Frontiers in neurology* 10, p. 581. DOI: 10.3389/fneur.2019.00581.
- 164 Pape, Anna-Antonia; Siegel, Markus (2016): Motor cortex activity predicts response alternation during sensorimotor decisions. In *Nature communications* 7, p. 13098. DOI: 10.1038/ncomms13098.
- 165 Pape, Hans-Christian; Kurtz, Armin; Silbernagl, Stefan (2019): Physiologie. With assistance of Bernhard Brenner. 9., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme.
- 166 Pastor-Bernier, Alexandre; Cisek, Paul (2011): Neural correlates of biased competition in premotor cortex. In *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 31 (19), pp. 7083–7088. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5681-10.2011.
- 167 Penadés, R.; Catalán, R.; Rubia, K.; Andrés, S.; Salamero, M.; Gastó, C. (2007): Impaired response inhibition in obsessive compulsive disorder. In *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists* 22 (6), pp. 404–410. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2006.05.001.
- 168 Penry, J. K.; Dean, J. C. (1990): Prevention of intractable partial seizures by intermittent vagal stimulation in humans: preliminary results. In *Epilepsia* 31 Suppl 2, S40-3. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1990.tb05848.x.
- 169 Peuker, Elmar T.; Filler, Timm J. (2002): The nerve supply of the human auricle. In *Clinical anatomy (New York, N.Y.)* 15 (1), pp. 35–37. DOI: 10.1002/ca.1089.
- 170 Pihlaja, Mia; Failla, Laura; Peräkylä, Jari; Hartikainen, Kaisa M. (2020): Reduced Frontal Nogo-N2 With Uncompromised Response Inhibition During Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation-More Efficient Cognitive Control? In *Frontiers in human neuroscience* 14, p. 561780. DOI: 10.3389/fnhum.2020.561780.

- 171 Polich, John (2007): Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. In *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 118 (10), pp. 2128–2148. DOI: 10.1016/j.clinph.2007.04.019.
- 172 Premchand, Rajendra K.; Sharma, Kamal; Mittal, Sanjay; Monteiro, Rufino; Dixit, Satyajit; Libbus, Imad et al. (2014): Autonomic regulation therapy via left or right cervical vagus nerve stimulation in patients with chronic heart failure: results of the ANTHEM-HF trial. In *Journal of cardiac failure* 20 (11), pp. 808–816. DOI: 10.1016/j.cardfail.2014.08.009.
- 173 Raedt, Robrecht; Clinckers, Ralph; Mollet, Lies; Vonck, Kristl; El Tahry, Riëm; Wyckhuys, Tine et al. (2011): Increased hippocampal noradrenaline is a biomarker for efficacy of vagus nerve stimulation in a limbic seizure model. In *Journal of neurochemistry* 117 (3), pp. 461–469. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2011.07214.x.
- 174 Ricci, Lorenzo; Croce, Pierpaolo; Lanzone, Jacopo; Boscarino, Marilisa; Zappasodi, Filippo; Tombini, Mario et al. (2020): Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation Modulates EEG Microstates and Delta Activity in Healthy Subjects. In *Brain sciences* 10 (10). DOI: 10.3390/brainsci10100668.
- 175 Rong, Peijing; Liu, Aihua; Zhang, Jianguo; Wang, Yuping; He, Wei; Yang, Anchao et al. (2014): Transcutaneous vagus nerve stimulation for refractory epilepsy: a randomized controlled trial. In *Clinical science (London, England : 1979)*. DOI: 10.1042/CS20130518.
- 176 Rong, Peijing; Liu, Jun; Wang, Liping; Liu, Rupeng; Fang, Jiliang; Zhao, Jingjun et al. (2016): Effect of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation on major depressive disorder: A nonrandomized controlled pilot study. In *Journal of affective disorders* 195, pp. 172–179. DOI: 10.1016/j.jad.2016.02.031.
- 177 Roosevelt, Rodney W.; Smith, Douglas C.; Clough, Richard W.; Jensen, Robert A. (2006): Increased Extracellular Concentrations of Norepinephrine in Cortex and Hippocampus Following Vagus Nerve Stimulation in the Rat.
- 178 Ruchow, M.; Reuter, K.; Hermle, L.; Ebert, D.; Kiefer, M.; Falkenstein, M. (2007): Executive control in obsessive-compulsive disorder: event-related potentials in a Go/Nogo task. In *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)* 114 (12), pp. 1595–1601. DOI: 10.1007/s00702-007-0779-4.
- 179 Ruhnau, Philipp; Zaehle, Tino (2021): Transcranial Auricular Vagus Nerve Stimulation (taVNS) and Ear-EEG: Potential for Closed-Loop Portable Non-invasive Brain Stimulation. In *Frontiers in human neuroscience* 15, p. 699473. DOI: 10.3389/fnhum.2021.699473.

- 180 Ryman, Sephira G.; El Shaikh, Ansam A.; Shaff, Nicholas A.; Hanlon, Faith M.; Dodd, Andrew B.; Wertz, Christopher J. et al. (2019): Proactive and reactive cognitive control rely on flexible use of the ventrolateral prefrontal cortex. In *Human brain mapping* 40 (3), pp. 955–966. DOI: 10.1002/hbm.24424.
- 181 Sator-Katzenschlager, Sabine M.; Michalek-Sauberer, Andrea (2007): P-Stim auricular electroacupuncture stimulation device for pain relief. In *Expert review of medical devices* 4 (1), pp. 23–32. DOI: 10.1586/17434440.4.1.23.
- 182 Sator-Katzenschlager, Sabine M.; Wölfler, Monika M.; Kozek-Langenecker, Sibylle A.; Sator, Kathrin; Sator, Paul-G; Li, Borwen et al. (2006): Auricular electro-acupuncture as an additional perioperative analgesic method during oocyte aspiration in IVF treatment. In *Human reproduction (Oxford, England)* 21 (8), pp. 2114–2120. DOI: 10.1093/humrep/del110.
- 183 Sauseng, P.; Hoppe, J.; Klimesch, W.; Gerloff, C.; Hummel, F. C. (2007): Dissociation of sustained attention from central executive functions: local activity and interregional connectivity in the theta range. In *The European journal of neuroscience* 25 (2), pp. 587–593. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2006.05286.x.
- 184 Scheeringa, René; Petersson, Karl Magnus; Oostenveld, Robert; Norris, David G.; Hagoort, Peter; Bastiaansen, Marcel C. M. (2009): Trial-by-trial coupling between EEG and BOLD identifies networks related to alpha and theta EEG power increases during working memory maintenance. In *NeuroImage* 44 (3), pp. 1224–1238. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2008.08.041.
- 185 Scheffers, Marten K.; Coles, Michael G. H. (2000): Performance monitoring in a confusing world: error-related brain activity, judgments of response accuracy, and types of errors. In *Journal of experimental psychology. Human perception and performance* 26 (1), pp. 141–151. DOI: 10.1037//0096-1523.26.1.141.
- 186 Schevernels, Hanne; van Bochove, Marlies E.; Taeye, Leen de; Bombeke, Klaas; Vonck, Kristl; van Roost, Dirk et al. (2016): The effect of vagus nerve stimulation on response inhibition. In *Epilepsy & behavior : E&B* 64 (Pt A), pp. 171–179. DOI: 10.1016/j.yebeh.2016.09.014.
- 187 Schlaghecken, Friederike; Rowley, Laura; Sembi, Sukhdev; Simmons, Rachel; Whitcomb, Daniel (2008): The negative compatibility effect: A case for self-inhibition. In *Advances in cognitive psychology* 3 (1-2), pp. 227–240. DOI: 10.2478/v10053-008-0027-y.
- 188 Schoenen, Jean; Ambrosini, Anna (2020): Update on noninvasive neuromodulation for migraine treatment-Vagus nerve stimulation. In *Progress in brain research* 255, pp. 249–274. DOI: 10.1016/bs.pbr.2020.06.009.

- 189 Schünke, Michael; Schulte, Erik; Schumacher, Udo (2018a): Prometheus - Lernatlas der Anatomie. Kopf, Hals und Neuroanatomie. With assistance of Markus Voll, Karl Wesker. 5. überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag (Prometheus : LernAtlas der Anatomie / Michael Schünke).
- 190 Schünke, Michael; Schulte, Erik; Schumacher, Udo; Voll, Markus; Wesker, Karl H. (2018b): Prometheus. 5., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
- 191 Sellaro, Roberta; van Leusden, Jelle W. R.; Tona, Klodiana-Daphne; Verkuil, Bart; Nieuwenhuis, Sander; Colzato, Lorenza S. (2015): Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation Enhances Post-error Slowing. In *Journal of cognitive neuroscience* 27 (11), pp. 2126–2132. DOI: 10.1162/jocn_a_00851.
- 192 Sharon, Omer; Fahoum, Firas; Nir, Yuval (2021): Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation in Humans Induces Pupil Dilation and Attenuates Alpha Oscillations. In *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 41 (2), pp. 320–330. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1361-20.2020.
- 193 Sherman, Elisabeth M. S.; Slick, Daniel J.; Eyrl, Kim L. (2006): Executive dysfunction is a significant predictor of poor quality of life in children with epilepsy. In *Epilepsia* 47 (11), pp. 1936–1942. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00816.x.
- 194 Shiozawa, Pedro; Da Silva, Mailu Enokibara; Carvalho, Thais Cristina de; Cordeiro, Quirino; Brunoni, André R.; Fregni, Felipe (2014): Transcutaneous vagus and trigeminal nerve stimulation for neuropsychiatric disorders: a systematic review. In *Arquivos de neuro-psiquiatria* 72 (7), pp. 542–547. DOI: 10.1590/0004-282x20140061.
- 195 Silberstein, Stephen D.; Mechtler, Laszlo L.; Kudrow, David B.; Calhoun, Anne H.; McClure, Candace; Saper, Joel R. et al. (2016): Non-Invasive Vagus Nerve Stimulation for the ACute Treatment of Cluster Headache: Findings From the Randomized, Double-Blind, Sham-Controlled ACT1 Study. In *Headache* 56 (8), pp. 1317–1332. DOI: 10.1111/head.12896.
- 196 Skirrow, Caroline; McLoughlin, Grainne; Banaschewski, Tobias; Brandeis, Daniel; Kuntsi, Jonna; Asherson, Philip (2015): Normalisation of frontal theta activity following methylphenidate treatment in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. In *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 25 (1), pp. 85–94. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2014.09.015.
- 197 Sperling, W.; Reulbach, U.; Bleich, S.; Padberg, F.; Kornhuber, J.; Mueck-Weymann, M. (2010): Cardiac effects of vagus nerve stimulation in patients with major depression. In *Pharmacopsychiatry* 43 (1), pp. 7–11. DOI: 10.1055/s-0029-1237374.

- 198 Stavrakis, Stavros; Humphrey, Mary Beth; Scherlag, Benjamin J.; Hu, Yanqing; Jackman, Warren M.; Nakagawa, Hiroshi et al. (2015): Low-level transcutaneous electrical vagus nerve stimulation suppresses atrial fibrillation. In *Journal of the American College of Cardiology* 65 (9), pp. 867–875. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.12.026.
- 199 Steenbergen, Laura; Sellaro, Roberta; Stock, Ann-Kathrin; Verkuil, Bart; Beste, Christian; Colzato, Lorenza S. (2015): Transcutaneous vagus nerve stimulation (tVNS) enhances response selection during action cascading processes. In *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 25 (6), pp. 773–778. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2015.03.015.
- 200 Stefan, Hermann; Kreiselmeyer, Gernot; Kerling, Frank; Kurzbuch, Katrin; Rauch, Christophe; Heers, Marcel et al. (2012): Transcutaneous vagus nerve stimulation (t-VNS) in pharmacoresistant epilepsies: a proof of concept trial. In *Epilepsia* 53 (7), e115-8. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2012.03492.x.
- 201 Straube, Andreas; Ellrich, J.; Eren, O.; Blum, B.; Ruscheweyh, R. (2015): Treatment of chronic migraine with transcutaneous stimulation of the auricular branch of the vagal nerve (auricular t-VNS): a randomized, monocentric clinical trial. In *The journal of headache and pain* 16, p. 543. DOI: 10.1186/s10194-015-0543-3.
- 202 Tan, Huiling; Wade, Cian; Brown, Peter (2016): Post-Movement Beta Activity in Sensorimotor Cortex Indexes Confidence in the Estimations from Internal Models. In *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 36 (5), pp. 1516–1528. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3204-15.2016.
- 203 Taylor Tavares, Joana V.; Clark, Luke; Cannon, Dara M.; Erickson, Kristine; Drevets, Wayne C.; Sahakian, Barbara J. (2007): Distinct profiles of neurocognitive function in unmedicated unipolar depression and bipolar II depression. In *Biological psychiatry* 62 (8), pp. 917–924. DOI: 10.1016/j.biopsych.2007.05.034.
- 204 Teichert, Tobias; Ferrera, Vincent P. (2015): A new paradigm and computational framework to estimate stop-signal reaction time distributions from the inhibition of complex motor sequences. In *Frontiers in computational neuroscience* 9, p. 87. DOI: 10.3389/fncom.2015.00087.
- 205 Ternes, Anne-Marie; Clough, Meaghan; Foletta, Paige; White, Owen; Fielding, Joanne (2019): Executive control deficits correlate with reduced frontal white matter volume in multiple sclerosis. In *Journal of clinical and experimental neuropsychology* 41 (7), pp. 723–729. DOI: 10.1080/13803395.2019.1614536.
- 206 Todd, Andrew J. (2010): Neuronal circuitry for pain processing in the dorsal horn. In *Nature reviews. Neuroscience* 11 (12), pp. 823–836. DOI: 10.1038/nrn2947.

- 207 Toffa, Dènahin Hinnoutondji; Touma, Lahoud; El Mesquine, Tahir; Bouthillier, Alain; Nguyen, Dang Khoa (2020): Learnings from 30 years of reported efficacy and safety of vagus nerve stimulation (VNS) for epilepsy treatment: A critical review. In *Seizure* 83, pp. 104–123. DOI: 10.1016/j.seizure.2020.09.027.
- 208 Tsang, Hin Cheung; Lam, Chi Shan; Chu, Ping Wing; Yap, Jacqueline; Fung, Tak Yuen; Cheing, Gladys L. Y. (2011): A randomized controlled trial of auricular transcutaneous electrical nerve stimulation for managing posthysterectomy pain. In *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM* 2011, p. 276769. DOI: 10.1155/2011/276769.
- 209 Tsujimoto, Toru; Shimazu, Hideki; Isomura, Yoshikazu; Sasaki, Kazuo (2010): Theta oscillations in primate prefrontal and anterior cingulate cortices in forewarned reaction time tasks. In *Journal of neurophysiology* 103 (2), pp. 827–843. DOI: 10.1152/jn.00358.2009.
- 210 Tzagarakis, Charidimos; West, Sarah; Pellizzer, Giuseppe (2015): Brain oscillatory activity during motor preparation: effect of directional uncertainty on beta, but not alpha, frequency band. In *Frontiers in neuroscience* 9, p. 246. DOI: 10.3389/fnins.2015.00246.
- 211 Ullsperger, Markus; Harsay, Helga A.; Wessel, Jan R.; Ridderinkhof, K. Richard (2010): Conscious perception of errors and its relation to the anterior insula. In *Brain structure & function* 214 (5-6), pp. 629–643. DOI: 10.1007/s00429-010-0261-1.
- 212 Usichenko, Taras; Hacker, Henriette; Lotze, Martin (2017): Transcutaneous auricular vagal nerve stimulation (taVNS) might be a mechanism behind the analgesic effects of auricular acupuncture. In *Brain stimulation* 10 (6), pp. 1042–1044. DOI: 10.1016/j.brs.2017.07.013.
- 213 Uthman, B. M.; Wilder, B. J.; Penry, J. K.; Dean, C.; Ramsay, R. E.; Reid, S. A. et al. (1993): Treatment of epilepsy by stimulation of the vagus nerve. In *Neurology* 43 (7), pp. 1338–1345. DOI: 10.1212/wnl.43.7.1338.
- 214 van Veen, Vincent; Carter, Cameron S. (2002): The timing of action-monitoring processes in the anterior cingulate cortex. In *Journal of cognitive neuroscience* 14 (4), pp. 593–602. DOI: 10.1162/08989290260045837.
- 215 Ventura-Bort, Carlos; Wirkner, Janine; Genheimer, Hannah; Wendt, Julia; Hamm, Alfons O.; Weymar, Mathias (2018): Effects of Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation (tVNS) on the P300 and Alpha-Amylase Level: A Pilot Study. In *Frontiers in human neuroscience* 12, p. 202. DOI: 10.3389/fnhum.2018.00202.
- 216 Ventureyra, E. C. (2000): Transcutaneous vagus nerve stimulation for partial onset seizure therapy. A new concept. In *Child's nervous system : ChNS : official journal of*

- the International Society for Pediatric Neurosurgery* 16 (2), pp. 101–102. DOI: 10.1007/s003810050021.
- 217 Wang, Chun-Hao; Lo, Yu-Hui; Pan, Chien-Yu; Chen, Fu-Chen; Liang, Wei-Kuang; Tsai, Chia-Liang (2015): Frontal midline theta as a neurophysiological correlate for deficits of attentional orienting in children with developmental coordination disorder. In *Psychophysiology* 52 (6), pp. 801–812. DOI: 10.1111/psyp.12402.
- 218 Wang, Lijun; Gu, Yan; Zhao, Guoxiang; Chen, Antao (2020): Error-related negativity and error awareness in a Go/No-go task. In *Scientific reports* 10 (1), p. 4026. DOI: 10.1038/s41598-020-60693-0.
- 219 Warren, Christopher M.; van den Brink, Ruud L.; Nieuwenhuis, Sander; Bosch, Jos A. (2017): Norepinephrine transporter blocker atomoxetine increases salivary alpha amylase. In *Psychoneuroendocrinology* 78, pp. 233–236. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2017.01.029.
- 220 Weinstein, Andrea M.; Voss, Michelle W.; Prakash, Ruchika Shaurya; Chaddock, Laura; Szabo, Amanda; White, Siobhan M. et al. (2012): The association between aerobic fitness and executive function is mediated by prefrontal cortex volume. In *Brain, behavior, and immunity* 26 (5), pp. 811–819. DOI: 10.1016/j.bbi.2011.11.008.
- 221 Wessel, Jan R. (2012): Error awareness and the error-related negativity: evaluating the first decade of evidence. In *Frontiers in human neuroscience* 6, p. 88. DOI: 10.3389/fnhum.2012.00088.
- 222 White, Thomas P.; Jansen, Marije; Doege, Kathrin; Mullinger, Karen J.; Park, S. Bert; Liddle, Elizabeth B. et al. (2013): Theta power during encoding predicts subsequent-memory performance and default mode network deactivation. In *Human brain mapping* 34 (11), pp. 2929–2943. DOI: 10.1002/hbm.22114.
- 223 Widge, Alik S.; Heilbronner, Sarah R.; Hayden, Benjamin Y. (2019): Prefrontal cortex and cognitive control: new insights from human electrophysiology. In *F1000Research* 8. DOI: 10.12688/f1000research.20044.1.
- 224 Yakunina, Natalia; Kim, Sam Soo; Nam, Eui-Cheol (2017): Optimization of Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation Using Functional MRI. In *Neuromodulation : journal of the International Neuromodulation Society* 20 (3), pp. 290–300. DOI: 10.1111/ner.12541.
- 225 Yao, Dezhong; Qin, Yun; Hu, Shiang; Dong, Li; Bringas Vega, Maria L.; Valdés Sosa, Pedro A. (2019): Which Reference Should We Use for EEG and ERP practice? In *Brain topography* 32 (4), pp. 530–549. DOI: 10.1007/s10548-019-00707-x.
- 226 Yap, Jonathan Y. Y.; Keatch, Charlotte; Lambert, Elisabeth; Woods, Will; Stoddart, Paul R.; Kameneva, Tatiana (2020): Critical Review of Transcutaneous Vagus Nerve

- Stimulation: Challenges for Translation to Clinical Practice. In *Frontiers in neuroscience* 14, p. 284. DOI: 10.3389/fnins.2020.00284.
- 227 Yuan, Hsiangkuo; Silberstein, Stephen D. (2016a): Vagus Nerve and Vagus Nerve Stimulation, a Comprehensive Review: Part I. In *Headache* 56 (1), pp. 71–78. DOI: 10.1111/head.12647.
- 228 Yuan, Hsiangkuo; Silberstein, Stephen D. (2016b): Vagus Nerve and Vagus Nerve Stimulation, a Comprehensive Review: Part II. In *Headache* 56 (2), pp. 259–266. DOI: 10.1111/head.12650.
- 229 Yuan, Hsiangkuo; Silberstein, Stephen D. (2016c): Vagus Nerve and Vagus Nerve Stimulation, a Comprehensive Review: Part III. In *Headache* 56 (3), pp. 479–490. DOI: 10.1111/head.12649.
- 230 Zabara, J. (1992): Inhibition of experimental seizures in canines by repetitive vagal stimulation. In *Epilepsia* 33 (6), pp. 1005–1012. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1992.tb01751.x.
- 231 Zanchetti, A.; Wang, S. C.; Moruzzi, G. (1952): The effect of vagal afferent stimulation on the EEG pattern of the cat. In *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 4 (3), pp. 357–361. DOI: 10.1016/0013-4694(52)90064-3.

Ehrenerklärung

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

Auswirkungen der transkutanen Vagusnervstimulation (tVNS) auf behaviorale und elektrophysiologische Indizes exekutiver Kontrolle

in der Universitätsklinik für Neurologie, Magdeburg, Sektion Neuropsychologie mit Unterstützung durch PD Dr. phil. Tino Zähle

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

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

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

Magdeburg, den 23.05.2022

Daniel Barth

Publikation

Keute, Marius; **Barth, Daniel**; Liebrand, Matthias; Heinze, Hans-Jochen; Kraemer, Ulrike; Zaehle, Tino (2020): Effects of Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation (tVNS) on Conflict-Related Behavioral Performance and Frontal Midline Theta Activity. In *J Cogn Enhanc* 4 (2), pp. 121–130. DOI: 10.1007/s41465-019-00152-5.