

Aus der Klinik für
Psychosomatische Medizin und Psychotherapie
(Prof. Dr. med. C. Herrmann-Lingen)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Effekte der transkutanen Vagusnervstimulation auf kardiovaskuläre und autonome Parameter

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Susann-Kristin Kieslich

aus

Bad Driburg

Göttingen 2023

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

Betreuungsausschuss

Betreuer/in: Prof. Dr. med. C. Herrmann-Lingen

Ko-Betreuer/in: PD Dr. med. D. Czesnik

Prüfungskommission

Referent/in: Prof. Dr. med. C. Herrmann-Lingen

Ko-Referent/in: PD Dr. med. D. Czesnik

Drittreferent/in:

Datum der mündlichen Prüfung: 13.02.2024

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel „Effekte der transkutanen Vagusnervstimulation auf kardiovaskuläre und autonome Parameter“ eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den
.....
(Unterschrift)

Die Daten, auf denen die vorliegende Arbeit basiert, wurden teilweise publiziert:

Veiz E, **Kieslich SK**, Staab J, Czesnik D, Herrmann-Lingen C, Meyer T (2021): Men Show Reduced Cardiac Baroreceptor Sensitivity during Modestly Painful Electrical Stimulation of the Forearm: Exploratory Results from a Sham-Controlled Crossover Vagus Nerve Stimulation Study. *Int J Environ Res Public Health* 18, 11193

Veiz E, **Kieslich SK**, Czesnik D, Herrmann-Lingen C, Meyer T, Staab J (2022): Increased Concentrations of Circulating Interleukins following Non-Invasive Vagus Nerve Stimulation: Results from a Randomized, Sham-Controlled, Crossover Study in Healthy Subjects. *Neuroimmunomodulation* 29, 450-459

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis.....	V
1 Einleitung	1
1.1 Sympathovagale Imbalance.....	1
1.1.1 Anatomie des ANS.....	1
1.1.2 Effekte des ANS auf kardiovaskuläre und autonome Parameter.....	3
1.1.3 Barorezeptorsensitivität (BRS)	4
1.1.4 Herzratenvariabilität (HRV)	5
1.2 Verknüpfung ANS mit entzündlichen Prozessen.....	6
1.3 Invasive Vagusnervstimulation (iVNS).....	7
1.4 Transkutane Vagusnervstimulation (tVNS)	9
1.5 Zielsetzung	12
1.6 Forschungsfragen	13
2 Material und Methoden	15
2.1 Studiendesign	15
2.2 Proband*innenrekrutierung.....	15
2.2.1 Einschlusskriterien	16
2.2.2 Ausschlusskriterien.....	16
2.3 Studienablauf.....	16
2.4 Task Force Monitor (TFM)	18
2.5 Aufzeichnung der HRV.....	20
2.6 Aufzeichnung BRS.....	22
2.7 Validierung des TFM.....	23
2.8 Taktatmungsphase.....	24
2.9 Stimulationsgerät und Stimulationsparameter	24
2.10 Fragebögen	26
2.10.1 Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS).....	26
2.10.2 Brief Pain Inventory (BPI).....	28
2.10.3 Fragebogen zur subjektiven Empfindung.....	29
2.11 Zytokinmessung	30
2.11.1 Blutabnahme und Aufbereitung.....	31
2.11.2 Durchführung ELISA.....	31
2.12 Statistik.....	31
2.12.1 Auswertung der TFM-Messwerte	32
2.12.2 Sicherheitsbeurteilung der hämodynamischen Parameter	33
2.12.3 Fragebögen.....	34

2.12.4	Zytokine.....	34
3	Ergebnisse.....	36
3.1	Ausschluss von Testpersonen.....	36
3.2	Kollektivbeschreibung.....	36
3.3	TFM Messung.....	39
3.3.1	Graphische Darstellung von BRS, SDNN, RMSSD, HF-HRV und HR.....	39
3.3.2	F-Test von BRS, SDNN, RMSSD, HF-HRV und HR.....	49
3.3.3	Graphische Darstellung BRS, SDNN, RMSSD, HF-HRV, HR in Gesamtkohorte.....	53
3.3.4	F-Test von BRS, SDNN, RMSSD, HF-HRV und HR in Gesamtkohorte.....	58
3.3.5	Graphische Darstellung von SV und TPRI.....	60
3.3.6	F-Test der sympathischen Parameter SV und TPRI.....	64
3.3.7	Graphische Darstellung von SV und TPRI in Gesamtkohorte.....	67
3.3.8	F-Test der sympathischen Parameter SV und TPRI in Gesamtkohorte.....	68
3.3.9	Gesamteffekt.....	70
3.4	Zytokinuntersuchung.....	73
3.4.1	Graphische Darstellung von IL-8 und IL-1 β	73
3.4.2	F-Test von IL-8 und IL-1 β	75
3.5	VAS zum Grad der Entspannung.....	77
3.5.1	Graphische Darstellung zum Grad der Entspannung.....	77
3.5.2	F-Test zum Grad der Entspannung.....	78
3.5.3	Grad der Entspannung nach Geschlecht getrennt.....	79
3.5.4	Korrelation Grad der Entspannung und BRS.....	80
3.6	Sicherheitsbeurteilung.....	80
3.6.1	Hämodynamische Parameter.....	80
3.6.2	Subjektive Empfindungen.....	84
4	Diskussion.....	85
4.1	Homogenität innerhalb der Kohorten.....	85
4.2	TFM-Messung.....	85
4.2.1	Stimulationseffekte.....	85
4.2.2	Nach- und Gesamteffekte.....	93
4.3	Effekt auf den Grad der Entspannung.....	97
4.4	Sicherheitsbeurteilung.....	98
4.5	Zytokinuntersuchung.....	102
4.6	Limitation.....	108
4.6.1	Stimulationsprotokoll.....	108
4.6.2	Untersuchungsmethode.....	110
4.7	Bedeutung der Studie und Ausblick.....	112
5	Zusammenfassung.....	113
6	Literaturverzeichnis.....	115

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Inflammatorischer Reflex.....	7
Abbildung 2: Potenzieller Mechanismus der tVNS	10
Abbildung 3: Studienablauf	18
Abbildung 4: Methoden zur Aufzeichnung der Herzratenvariabilität	21
Abbildung 5: Befestigung Stimulationselektrode am Ohr	26
Abbildung 6: BRS in JK und AK bei 12/min	40
Abbildung 7: BRS in JK und AK bei 6/min	41
Abbildung 8: SDNN in JK und AK bei 12/min	42
Abbildung 9: SDNN in JK und AK bei 6/min	43
Abbildung 10: RMSSD in JK und AK bei 12/min	44
Abbildung 11: RMSSD in JK und AK bei 6/min	45
Abbildung 12: HF-HRV in JK und AK bei 12/min	46
Abbildung 13: HF-HRV in JK und AK bei 6/min	47
Abbildung 14: HR in JK und AK bei 12/min	48
Abbildung 15: HR in JK und AK bei 6/min	49
Abbildung 16: BRS in GK bei 12/min	54
Abbildung 17: SDNN in GK bei 12/min	55
Abbildung 18: HF-HRV in GK bei 12/min	56
Abbildung 19: BRS in GK bei 6/min	57
Abbildung 20: HF-HRV in GK bei 6/min	58
Abbildung 21: SV in JK und AK bei 12/min	61
Abbildung 22: SV in JK und AK bei 6/min	62
Abbildung 23: TPRI in JK und AK bei 12/min	63
Abbildung 24: TPRI in JK und AK bei 6/min	64
Abbildung 25: SV in GK bei 12/min	68
Abbildung 26: IL-8 in GK, JK und AK	74
Abbildung 27: IL-1 β in GK, JK und AK	75
Abbildung 28: VAS zum Grad der Entspannung in JK und AK	78

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Aufzeichnungsmodalität der TFM-Parameter	20
Tabelle 2: Reagenzien	30
Tabelle 3: Gebrauchsfertige Puffer und Lösungen	30
Tabelle 4: Angesetzte Lösung	30
Tabelle 5: Verbrauchsmaterialien	30
Tabelle 6: ELISA-Kits	31
Tabelle 7: Geräte für die Zytokinuntersuchung	31
Tabelle 8: Geschlechtsunterschied der JK	37
Tabelle 9: Geschlechtsunterschied der AK	38
Tabelle 10: Alterseffekt bei Taktatmung mit 12/min und 6/min	39
Tabelle 11: F-Test BRS, SDNN, RMSSD, HF-HRV und HR in JK bei 12/min	50
Tabelle 12: F-Test BRS, SDNN, RMSSD, HF-HRV und HR in AK bei 12/min	51
Tabelle 13: F-Test BRS, SDNN, RMSSD, HF-HRV und HR in JK bei 6/min	52
Tabelle 14: F-Test BRS, SDNN, RMSSD, HF-HRV und HR in AK bei 6/min	53
Tabelle 15: F-Test BRS, SDNN, RMSSD, HF-HRV und HR in GK bei 12/min	59
Tabelle 16: F-Test BRS, SDNN, RMSSD, HF-HRV und HR in GK bei 6/min	60
Tabelle 17: F-Test SV und TPRI in JK bei 12/min	65
Tabelle 18: F-Test SV und TPRI in AK bei 12/min	65
Tabelle 19: F-Test SV und TPRI in JK bei 6/min	66
Tabelle 20: F-Test SV und TPRI in AK bei 6/min	67
Tabelle 21: F-Test SV und TPRI in GK bei 12/min	69
Tabelle 22: F-Test SV und TPRI in GK bei 6/min	69
Tabelle 23: F-Test Gesamteffekt in JK bei 12/min	70
Tabelle 24: F-Test Gesamteffekt in AK bei 12/min	71
Tabelle 25: F-Test Gesamteffekt in GK bei 12/min	71
Tabelle 26: F-Test Gesamteffekt in JK bei 6/min	72
Tabelle 27: F-Test Gesamteffekt in AK bei 6/min	72
Tabelle 28: F-Test Gesamteffekt in GK bei 6/min	73
Tabelle 29: F-Test Zytokine in JK	76
Tabelle 30: F-Test Zytokine in AK	76
Tabelle 31: F-Test Zytokine in GK	77
Tabelle 32: F-Test Entspannungsgrad in JK	78
Tabelle 33: F-Test Entspannungsgrad in AK	79
Tabelle 34: Entspannungsgrad getrennt nach Geschlecht in JK	79
Tabelle 35: Entspannungsgrad getrennt nach Geschlecht in AK	80
Tabelle 36: Korrelation Entspannungsgrad und BRS in JK und AK	80
Tabelle 37: Sicherheitsbeurteilung HR, sBD, dBD in JK	81
Tabelle 38: Sicherheitsbeurteilung HR, sBD, dBD in AK	82
Tabelle 39: Grenzwertüberschreitung HR, sBD, dBD	83

Abkürzungsverzeichnis

ANS	Autonomes Nervensystem
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BD	Blutdruck
BMI	<i>Body mass index</i>
BPI	Brief Pain Inventory
BRS	Barorezeptorsensitivität
CRP	C-reaktives Protein
dBD	Diastolischer Blutdruck
EKG	Elektrokardiogramm
ELISA	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
FDA	Food and Drug Administration
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HF	<i>High frequency</i>
HRV	Herzratenvariabilität
HR	Herzrate
IKG	Impedanzkardiographie
IL	Interleukin
iVNS	Invasive Vagusnervstimulation
LF	<i>Low frequency</i>
LMM	<i>Linear mixed model</i>
MSNA	Muskuläre sympathische Nervenaktivität
N.	<i>Nervus</i>
NTS	<i>Nucleus tractus solitarii</i>
pNN50	Prozentsatz aufeinanderfolgender RR-Intervalle, die mehr als 50 ms voneinander abweichen
RMSSD	<i>Root mean square of successive differences</i>
sBD	Systolischer Blutdruck
SD1	Standardabweichung der Punktabstände zum Querdurchmesser
SDNN	<i>Standard deviation of NN intervals</i>
s. E.	Standardisierte Einheit
SV	Schlagvolumen
TENS	Transkutaner elektrischer Nervenstimulator
TFM	Task Force Monitor
TNF	Tumornekrosefaktor
TPR	Totaler peripherer Widerstand

TPRI	Totaler peripherer Widerstandsindex
tVNS	Transkutane Vagusnervstimulation
VAS	Visuelle Analogskala
VLF	<i>Very low frequency</i>

1 Einleitung

1.1 Sympathovagale Imbalance

Sympathikus und Parasympathikus sind die beiden Arme des autonomen Nervensystems (ANS) und halten dieses im Gleichgewicht (Shields 1993). Eine Verschiebung des Gleichgewichts in die sympathische Richtung ist beispielsweise während des Alterns oder in kurzzeitigen Stresssituationen zu beobachten (Berntson et al. 1994; Deuchars et al. 2018). Neben diesen physiologischen Zuständen ist die Imbalance des ANS auch mit einer Vielzahl von Erkrankungen in unterschiedlichen Organsystemen verbunden. Im kardiovaskulären System steigt bei erhöhter sympathischer Aktivität das Risiko für Herzinsuffizienz und Bluthochdruck (Giuseppe et al. 1999; Olshansky et al. 2008). Zudem konnten La Rovere et al. (1988) zeigen, dass bei Patienten, die einen Myokardinfarkt erlitten haben, eine höhere kardiovaskuläre Mortalität besteht, wenn die sympathische Aktivität dominiert. Bei Depressionen konnte ebenfalls das Vorliegen einer Imbalance gezeigt werden (Kemp et al. 2010). Auch auf die Inflammation hat das ANS einen Einfluss. So werden die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa mit einer Dominanz des Sympathikus assoziiert (Kim et al. 2020). Eine erhöhte parasympathische Aktivität hingegen wirkt in vieler Hinsicht protektiv z. B. auf die Progression von Herzinsuffizienz (Olshansky et al. 2008).

1.1.1 Anatomie des ANS

Das ANS enthält afferente und efferente Neurone und stellt die Verbindung zwischen dem zentralen Nervensystem und der Peripherie dar (Guyenet 2006). Der efferente Schenkel wird traditionell, wie oben bereits erwähnt, in die beiden Arme Sympathikus und Parasympathikus aufgeteilt. Sie agieren in vielen Organen antagonistisch. Bei der erweiterten Darstellung wird noch das enterale Nervensystem als dritter Arm berücksichtigt (Shields 1993). Da dieses aber nicht Bestandteil der Studie ist, wird im Folgenden auf die traditionelle Darstellung Bezug genommen.

Das erste Neuron des sympathischen Nervensystems liegt im Seitenhorn des Rückenmarks und erstreckt sich von Segmenthöhe Th1 bis L2, weshalb dieser Teil des ANS auch als thorakolumbales System bezeichnet wird. Anschließend werden die präganglionären Fasern entweder in den paravertebralen oder prävertebralen Ganglien auf das zweite Neuron verschaltet. Die In-

nervation der Erfolgsorgane erfolgt im Sinne einer fight or flight Reaktion in allen Körperregionen. So wirkt der Sympathikus im Herzen beispielweise positiv chronotrop und inotrop, in der Lunge bronchodilatierend und in den Gefäßen des Gastrointestinaltrakts konstringierend. Als Besonderheit des sympathischen Nervensystems ist das Nebennierenmark zu nennen. Dieses synthetisiert als eine Art spezialisiertes sympathisches Ganglion Adrenalin und Noradrenalin und hat somit eine weitreichende Wirkung. Kontrolliert wird der Sympathikus durch ein komplexes supraspinales System (Shields 1993). Auf der nächsthöheren Ebene erfolgt diese Kontrolle durch den ventrolateralen Anteil der Medulla oblongata, welche eine entscheidende Funktion hinsichtlich der Kreislaufregulation hat (Reis et al. 1988). Weiterhin ist der Hypothalamus beteiligt, welcher als wichtigstes Integrationszentrum des ANS gilt und efferent in Hypophyse und endokrines System projiziert. (Shields 1993).

Die ersten Neurone des Parasympathikus liegen in den Kernen der Hirnnerven III, VII, IX und X sowie im Sakralmark auf Höhe S2 bis S4, weshalb dieser Teil des ANS auch als kraniosakrales Segment bezeichnet wird. Wie im Sympathikus findet die Umschaltung auf das zweite Neuron in den Ganglien statt, im Unterschied zum Sympathikus allerdings organnah. Der größte parasympathische Nerv ist der Nervus (N.) vagus. Dieser X. Hirnnerv ist der einzige, der Regionen auch außerhalb des Kopfes versorgt (Shields 1993). Sein Name leitet sich aus dem Lateinischen ab und bedeutet weit umherschweifend, da seine afferente und efferente Versorgung bis in den Bauchraum reicht (Ruffoli et al. 2011). Im Kopfbereich versorgt er u. a. die Meningen der hinteren Schädelgrube (Watanabe et al. 2016). Eine Versorgung des Ohres wird darüber hinaus diskutiert (siehe 1.4). Nach Verlassen des Kopfes durch das Foramen jugulare zieht der Nerv am Hals durch die Karotisscheide und versorgt beispielsweise Kehlkopf, Lunge und Herz (Ruffoli et al. 2011). So innerviert der rechte N. vagus insbesondere den Sinusknoten, wohingegen der linke N. vagus insbesondere zum Atrioventrikularknoten zieht (Ardell und Randall 1986; Yap et al. 2020). Beim Eintritt in das Abdomen verzweigen sich auf Höhe des Ösophagus linker und rechter Ast (Ruffoli et al. 2011), um anschließend gemeinsam die abdominalen Organe bis zur linken Kolonflexur zu versorgen (Shields 1993).

Entsprechend seiner Funktion als Gegenspieler des Sympathikus wirkt der Parasympathikus am Herzen negativ chronotrop, an der Lunge bronchokonstringierend und im Gastrointestinaltrakt motilitätsfördernd (Shields 1993), welches mit dem Begriff rest and digest zusammengefasst wird (Ziemssen et al. 2002).

Der N. vagus ist mit vier medullären Hirnnervenkernen verbunden. Allgemeine somatische Afferenzen beispielsweise aus der Wand des äußeren Gehörgangs leitet der N. vagus zum Nucleus

spinalis nervi trigemini. Der Nucleus dorsalis nervi vagi versorgt alle thorakalen und abdominellen Organe bis zur linken Kolonflexur mit parasymphatischen Fasern und auch der Nucleus ambiguus enthält u. a. parasymphatische Fasern zur Versorgung des Herzens (Gatti et al. 1996; Ruffoli et al. 2011). Ein besonders wichtiger Hirnnervenkern ist der Nucleus tractus solitarii (NTS). Er erhält allgemeine Afferenzen von thorakalen und abdominellen Organen einschließlich von Baro- und Chemorezeptoren. Diese Informationen werden integriert, um viszerale, kardiovaskuläre und respiratorische Funktionen zu regulieren. Dazu projiziert der Kern in viele Hirnregionen, so beispielsweise in die ventrolaterale Medulla und in die beiden Hirnnervkerne Nucleus dorsalis nervi vagi und Nucleus ambiguus (Ruffoli et al. 2011). Darüber hinaus bestehen u. a. auch Verbindungen zum Locus coeruleus sowie ins limbische System (Henry 2002).

1.1.2 Effekte des ANS auf kardiovaskuläre und autonome Parameter

Das ANS innerviert fast jedes Organ, weshalb es die verschiedensten physiologischen Prozesse beeinflusst (Wehrwein et al. 2016). Zur Beurteilung des Funktionszustands wird am häufigsten das Herz-Kreislauf-System untersucht, da die hämodynamischen und autonomen Parameter nicht invasiv und somit leicht zu erfassen sind (Ziemssen et al. 2001). Dabei wird zwischen Messparametern unterschieden, die allein parasymphatisch, allein sympathisch oder sowohl parasymphatisch als auch sympathisch reguliert werden. Diese Messgrößen werden im Folgenden sowie im Kapitel Material und Methoden näher erläutert.

Die Herzrate (HR) wird durch den primären Taktgeber, den Sinusknoten, bestimmt. In dessen Schrittmacherzellen entsteht unabhängig vom neuronalen und humoralen Einfluss eine spontane Depolarisation (Swiryn et al. 1984), welche über das Vorhofmyokard und den Atrioventrikularknoten auf die Herzkammern übertragen und von den beiden Armen des ANS moduliert wird (Swiryn et al. 1984; James 2003). Ein parasymphatischer Einfluss, der über Acetylcholin an den muskarinergen Rezeptoren, v. a. M_2 , vermittelt wird, inhibiert die spontane Depolarisation, weshalb die HR sinkt (DiFrancesco und Tromba 1988; Wehrwein et al. 2016). Dabei wird der Sinusknoten überwiegend vom rechten N. vagus innerviert, wohingegen die Fasern des linken N. vagus insbesondere zum Atrioventrikularknoten ziehen (Ardell und Randall 1986; Yap et al. 2020). Eine verstärkte sympathische Innervation hingegen führt zur Ausschüttung von Adrenalin und Noradrenalin. Dies führt, vermittelt über β_1 -Rezeptoren, zu einer Zunahme der HR (DiFrancesco et al. 1986; Shields 1993; Wehrwein et al. 2016).

Das Schlagvolumen (SV) wird durch die Kontraktionskraft des linken Ventrikels bestimmt (Ilebekk und Kiil 1979). Da dieser besonders durch die sympathischen β -Rezeptoren, v. a. β_1 ,

besetzt ist, ist das SV ein überwiegend sympathischer Parameter (Wehrwein et al. 2016; Kawada et al. 2020). Eine sympathische Aktivierung wirkt positiv inotrop (Wehrwein et al. 2016).

Der totale periphere Widerstand (TPR) ergibt sich aus der Kontraktionsstärke der kleinen Arterien und Arteriolen (Slaaf et al. 1988; DeMers und Wachs 2022). Da diese überwiegend über α_1 -Rezeptoren innerviert werden, ist auch der TPR ein rein sympathischer Messparameter. Eine Sympathikusstimulation wirkt konstringierend (Wehrwein et al. 2016).

Der arterielle Blutdruck (BD) ist eine zusammengesetzte Messgröße aus den oben erläuterten Parametern und wird von den beiden Armen des ANS gesteuert. Der BD ist dabei das Produkt aus TPR und Herzzeitvolumen. Letzterer ist wiederum das Produkt aus SV und HR (Monahan 2007).

1.1.3 Barorezeptorsensitivität (BRS)

Kurzfristige Veränderungen des arteriellen Blutdrucks werden über den Barorezeptorreflex reguliert (Guyenet 2006). Dieser hält eine Homöostase nach dem Prinzip eines Regelkreises mit negativer Rückkopplung aufrecht (Hammer und Saul 2005). Dazu registrieren spezialisierte Mechanorezeptoren in Karotissinus und Aortenbogen die absolute und zeitliche Änderung der Gefäßdehnung (Burgess et al. 1997; Guyenet 2006). Anschließend werden die Informationen über den N. glossopharyngeus bzw. über den N. vagus weiter in den NTS geleitet (Kirchheim 1976; Shields 1993). Dieser Hirnnervenkern erhält darüber hinaus weitere afferente Zuflüsse beispielsweise von pulmonalen Rezeptoren und Chemorezeptoren und fungiert als Integrationszentrum (Shields 1993). Danach projiziert der NTS die verarbeiteten Efferenzen über die kaudale und rostrale ventrolaterale Medulla oblongata in den sympathischen Schenkel sowie über den Nucleus ambiguus und Nucleus dorsalis nervi vagi in den vagalen Schenkel (Izzo et al. 1993; Guyenet 2006; Monahan 2007).

Nimmt der BD zu, steigt die Impulsfrequenz der Mechanorezeptoren und der NTS inhibiert den sympathischen Schenkel und aktiviert den parasympathischen Schenkel, welches eine Zunahme von HR, SV und TPR bewirkt (Monahan 2007). Bei Blutdrucksenkung hingegen werden die sinoaortalen Gefäßwände weniger gedehnt und die afferente Impulsfrequenz sinkt. Dadurch nimmt die Hemmung des Sympathikus sowie die Aktivierung des Parasympathikus ab. Dies führt zu einer Zunahme von SV, HR und TPR, wodurch der BD steigt (Monahan 2007).

Die Empfindlichkeit, mit der die Pressorezeptoren auf die Blutdruckveränderung reagieren, beschreibt die BRS. Sie steigt bei parasympathischer Aktivierung, wohingegen sie bei sympathischer Aktivierung sinkt (La Rovere et al. 1995).

1.1.4 Herzratenvariabilität (HRV)

Der Sinusknoten unterliegt wie oben erläutert dem tonischen Einfluss des ANS (Swiryn et al. 1984). Letzteres wiederum wird durch humorale Faktoren sowie von zentralen und peripheren Feedback-Schleifen moduliert. In Anpassung an die wechselnden Einflüsse variieren die sympathische und parasympathische Aktivität, welches sich in einer Beschleunigung bzw. Reduktion der HR widerspiegelt und als HRV bezeichnet wird (Malik et al. 1996; von Borell et al. 2007).

Die Analyse der HRV lässt somit Rückschluss auf den Funktionszustand des ANS zu, weshalb sie oftmals zu diagnostischen sowie zu wissenschaftlichen Zwecken eingesetzt wird (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) 2014). Es konnte gezeigt werden, dass Erkrankungen, die mit einer sympathovagalen Dysbalance einhergehen, mit einer reduzierten HRV assoziiert werden (Kemp et al. 2010). Gesunde Personen haben im Gegensatz dazu eine ausgeprägte HRV (Thayer et al. 2012).

Eine parasympathische Innervation löst im Sinusknoten schnell eine Reaktion aus, wohingegen eine sympathische Innervation deutlich länger benötigt (von Borell et al. 2007). Aufgrund dieser Verzögerung entsteht ein oszillierendes System (Vaschillo et al. 2006). Bei diesem entspricht die Schwingung im hochfrequenten Bereich der vagalen Aktivität und hat eine Zyklusdauer von ca. 2 – 7 s (0,15 – 0,4 Hz). Die Schwingung im niederfrequenten Bereich hingegen spiegelt wahrscheinlich sowohl parasympathische als auch sympathische Aktivität wider und hat eine Zyklusdauer von ca. 10 s (0,04 – 0,15 Hz) (Malik et al. 1996).

Ein Einflussfaktor auf das ANS und damit auch auf die HRV ist die Atmung (von Borell et al. 2007). So steigt die HR bei Inspiration an, wohingegen sie bei Expiration sinkt. Dieses zyklische Phänomen wird als respiratorische Sinusarrhythmie bezeichnet (Grossman et al. 1990). Auch der Blutdruck unterliegt rhythmischen Fluktuationen. Die Blutdruckwellen dritter Ordnung, die sogenannten Mayer-Wellen, entstehen durch die rhythmische Kontraktion der Blutgefäße und oszillieren im Frequenzbereich von ca. 0,1 Hz, also dem niederfrequenten Bereich (Bertram et al. 1998; Hammer und Saul 2005). Wie in jedem technischen System entsteht auch hier ein Verstärkungseffekt, ein sogenannter Resonanzeffekt, wenn zwei Systeme mit gleicher Frequenz oszillieren (Vaschillo et al. 2006). Daher wird bei einer metronomischen Taktatmung von ca. sechs Atemzügen pro Minute, welches 0,1 Hz entspricht, die maximale HRV erreicht (Ravits 1997; Vaschillo et al. 2006).

1.2 Verknüpfung ANS mit entzündlichen Prozessen

Eine Entzündung ist die physiologische Antwort auf ein gestörtes Gleichgewicht, welches durch das Eindringen von Pathogenen oder durch Moleküle, die bei einer Verletzung entstehen, hervorgerufen wird (Baumann und Gauldie 1994). Diese Pathogene und Moleküle werden beispielsweise von Pattern-Recognition-Rezeptoren auf der Zelloberfläche der Immunzellen erkannt und initiieren eine immunologische Kaskade, dessen Endpunkt die Freisetzung von Zytokinen ist (Medzhitov 2010). Zu den wichtigsten Entzündungsmediatoren, von denen einige auch Gegenstand dieser Studie sind, gehören Interleukin(IL)-1 β , IL-6, Tumornekrosefaktor(TNF)- α und IL-8. Sie stimulieren Zellen zur Freisetzung von Akute-Phase-Proteine wie C-reaktives Protein (CRP), wirken pyrogen, verknüpfen die angeborene mit der adaptiven Immunantwort und wirken chemotaktisch (Heinrich et al. 1990; Baggiolini und Clark-Lewis 1992; Kozak et al. 1998; Tanaka et al. 2014). Dabei ist es das gemeinsame Ziel, die Infektion zu dämpfen und die Wundheilung zu fördern (Baumann und Gauldie 1994), welches in der Regel auch zeitlich und örtlich begrenzt funktioniert. Unter bestimmten Umständen, die jedoch noch Gegenstand jetziger Forschung sind, funktioniert dies allerdings nicht. So konnte bei vielen verschiedenen systemischen und chronischen Erkrankungen erhöhte Konzentrationen von proinflammatorischen Zytokinen nachgewiesen werden (Pavlov und Tracey 2015). Darunter sind auch Erkrankungen wie Herzinsuffizienz und Depression zu nennen, die mit einer sympathovagalen Dysbalance einhergehen (Olshansky et al. 2008; Kemp et al. 2010; Köhler et al. 2017; Shirazi et al. 2017). Ferner ist eine negative Korrelation zwischen der Konzentration von IL-6 und der HRV bei koronarer Herzkrankheit nachgewiesen worden (Janszky et al. 2004).

Ein möglicher Mechanismus, der diese Verknüpfung von ANS und Immunsystem aufgreift, ist der inflammatorische Reflex (Abbildung 1), der über den afferenten und den efferenten Arm des N. vagus verschaltet wird (Tracey 2002). So aktivieren Zytokine und Pathogene den afferenten Arm, welcher die Information zum Gehirn leitet (Goehler et al. 2000). An der zentralen Integration sollen NTS, Area postrema, Nucleus dorsalis nervi vagi, Nucleus ambiguus sowie höhere Zentren beteiligt sein und den efferenten Arm des N. vagus aktivieren (Pavlov und Tracey 2015). Dieser, auch als cholinerg antiinflammatorischer Signalweg bezeichnet, schüttet entweder direkt oder unter Beteiligung von N. splenicus und bestimmten T-Zellen Acetylcholin aus (Rosas-Ballina et al. 2011; Pavlov und Tracey 2012). Anschließend wird der $\alpha 7$ nikotinische Acetylcholinrezeptor u. a. auf Makrophagen aktiviert, wodurch die Proteinbiosynthese der Zytokine reduziert wird (Borovikova et al. 2000; Pavlov und Tracey 2012).

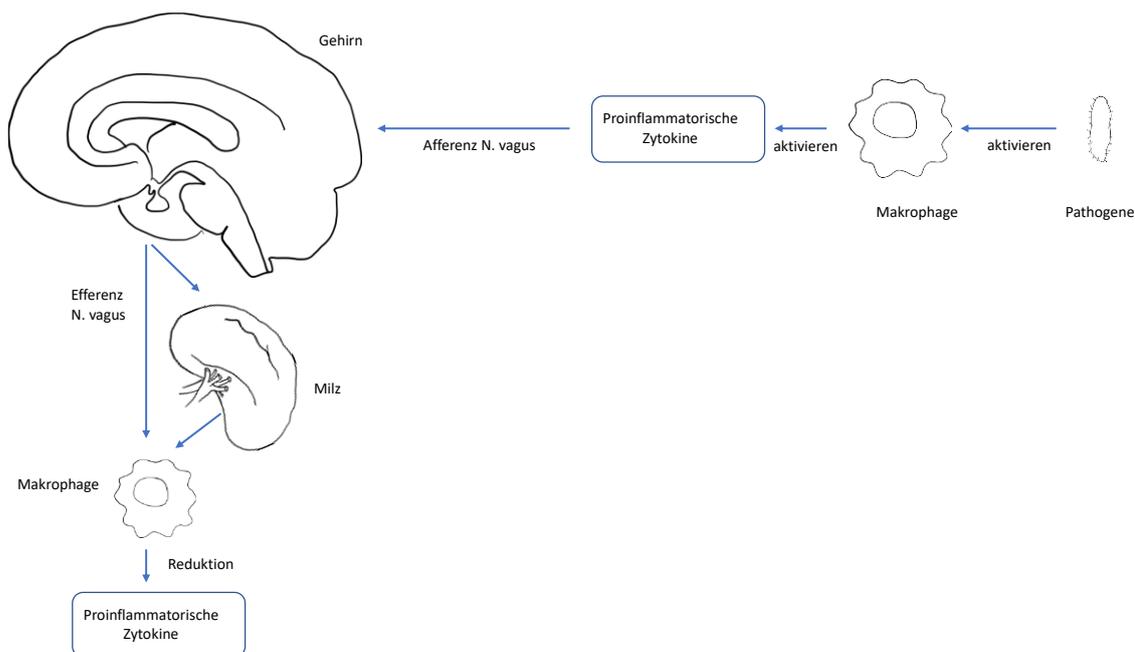


Abbildung 1: Inflammatorischer Reflex. (nach Pavlov und Tracey 2015)

1.3 Invasive Vagusnervstimulation (iVNS)

Die invasive Vagusnervstimulation ist ein Neurostimulationsverfahren, das 1997 von der Food and Drug Administration (FDA) zur Behandlung von medikamentenresistenter Epilepsie und seit 2005 auch für therapierefraktäre Depression zugelassen ist (Yuan und Silberstein 2016). Weltweit haben mehr als 100.000 Patient*innen mit Epilepsie und mehr als 5.000 Patient*innen mit Depression die iVNS erhalten. Die Implantation, die ca. 1 h dauert, erfolgt unter Vollnarkose (Dibué-Adjei et al. 2020). Dabei wird zur Stimulation des N. vagus eine Elektrode in die linke Karotisscheide eingebracht, die mit einem subkutanen Stimulationsgerät im Brustbereich verbunden ist (Giordano et al. 2017). Dieses erregt den Nerv regelmäßig, meist alle 5 min für 30 s. Empfohlen wird dabei eine Frequenz von 20 Hz bis 30 Hz, eine Pulsweite von 250 μ sec bis 500 μ sec und eine Stromstärke von 1,5 mA bis 2 mA. Die so erzeugten Aktionspotenziale breiten sich afferent im Nervenverlauf aus, während eine efferente Ausbreitung zu thorakalen und abdominellen Organen durch die Anode zum größten Teil blockiert ist (Dibué-Adjei et al. 2020). Bei ca. 60 % der Patient*innen mit therapierefraktärer Epilepsie kann die Behandlung im Rahmen einer multidisziplinären und multimodalen Therapie die Anfälle um mehr als die Hälfte reduzieren (Elliott et al. 2011). Dabei ist es bei Epilepsie nachgewiesen (DeGiorgio et al. 2000), genauso wie bei der Therapie von Depressionen, dass eine Abhängigkeit von Behandlungsdauer und Erfolg besteht. In Langzeitstudien konnte gezeigt werden, dass erst nach sechs Monaten ein antidepressiver Effekt einsetzt, der sich nach fünf Jahren bei ca. 60 % der Patient*innen wiederfinden lässt. Eine Remission lässt sich dann sogar bei 40 % erreichen (Dibué-Adjei et al.

2020). Der zugrunde liegende Mechanismus der iVNS konnte bisher nicht identifiziert werden. Als möglicher Mechanismus wird eine gesteigerte Aktivität in Raphekernen und Locus coeruleus diskutiert (Dorr und Debonnel 2006). Aufgrund der weitreichenden Innervation des N. vagus ist eine Anwendung auch bei vielen weiteren Erkrankungen denkbar. Darunter sind auch kardiovaskuläre und entzündliche Erkrankungen zu nennen (Ruffoli et al. 2011; Antonino et al. 2017). So konnte beispielsweise die iVNS bei erkrankten Hunden eine Herzinsuffizienz verbessern sowie den Parasympathikotonus erhöhen und den Sympathikotonus verringern, welches mittels Ejektionsfraktion, HRV und BRS gemessen wurde. Die CRP-Konzentration als Entzündungsmarker war ebenfalls signifikant geringer im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne iVNS (Zhang et al. 2009). Auch humane Studien zeigen vielversprechende Ergebnisse. Bei der Studie von Koopman et al. (2016) sanken die Konzentrationen von TNF, IL-6 und IL-1 β bei iVNS von Epilepsiepatient*innen. Ferner konnten die Autoren in einer zweiten Studie zeigen, dass die iVNS auch bei Patient*innen mit rheumatoider Arthritis die Konzentration von TNF verringerte. Darunter waren auch Patient*innen, die therapieresistent gegenüber Methotrexat und mindestens zwei Biologika mit unterschiedlichen Wirkmechanismen waren. Ebenso wies auch eine andere Untersuchung bei Epilepsiepatient*innen eine Reduktion von IL-8 nach (De Herdt et al. 2009). Eine multinationale, randomisierte Studie bei 707 herzinsuffizienten Patient*innen hat zudem signifikante Verbesserungen in Lebensqualität, 6-Minuten-Gehtest und New York Heart Association(NYHA)-Klassifikation ergeben (Gold et al. 2016). Bei den letztgenannten Patient*innen kam das CardioFit-System zur Anwendung, da bei den herkömmlichen Stimulationsgeräten eine efferente Ausbreitung der Aktionspotenziale blockiert wird. Im Unterschied zu den herkömmlichen Geräten wird das CardioFit-System auf der rechten Seite implantiert und hat zusätzlich eine intrakardiale Elektrode, die eine mögliche Bradykardie detektiert, um die Stimulation bei Auftreten unterbrechen zu können (De Ferrari 2014).

Das Problem all dieser vielversprechenden Ansätze sind jedoch die Nebenwirkungen. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Husten, Parästhesie, Schmerzen und Heiserkeit. Über letztere klagen ein Jahr nach Implantation je nach Literatur ca. 28 % bis 55 % der Patient*innen (Morris et al. 1999; Ben-Menachem et al. 2015). Zwar sind die unerwünschten Wirkungen meist auf die Stimulationsintervalle begrenzt und können in einigen Fällen spontan oder durch Adjustierung der Stimulationsparameter sistieren oder zumindest reduziert werden, in anderen Fällen jedoch beruhen die Nebenwirkungen auf einer permanenten Nervenschädigung und bleiben lebenslang bestehen. Weiter ist zu erwähnen, dass durch die invasive Einbringung ein Infektionsrisiko von 2 % besteht, die Implantation unter Vollnarkose erfolgt und das zudem Revisionsoperationen aufgrund von Batteriewechsel und anderen technischen Problemen notwendig sind (Ben-Menachem et al. 2015; Dibué-Adjei et al. 2020). Außerdem sind Herzrhythmusstörungen möglich

und ein Schlafapnoe-Syndrom, welches einen kardiovaskulären Risikofaktor darstellt, kann induziert oder verschlimmert werden (Shamsuzzaman et al. 2003; Ben-Menachem et al. 2015; Salvadé et al. 2018; Dibué-Adjei et al. 2020).

1.4 Transkutane Vagusnervstimulation (tVNS)

In Anbetracht der Tatsache, dass sich die Vagusnervstimulation als eine potenzielle Behandlungsmethode für eine Vielzahl von Erkrankungen erwiesen hat, diese aber bei invasiver Anwendung mit schweren und zum Teil lebenslangen Nebenwirkungen verbunden ist, wurde deshalb die tVNS entwickelt (Ben-Menachem et al. 2015). Bei dieser Form der Anwendung wird der N. vagus über eine Elektrode stimuliert, die nur für die Dauer der Sitzung auf der Haut befestigt wird. Gesteuert wird die Elektrode über ein kleines, tragbares Gerät, bei dem, abhängig vom Modell, verschiedene Stimulationsparameter wählbar sind. Anwendungsort ist entweder der laterale Halsbereich, abgeleitet von der invasiven Anwendung, oder die Ohrmuschel (Yap et al. 2020). Dass eine Verbindung zwischen Ohr und Körper besteht, wird schon lange vermutet (He et al. 2012). Zum einen kann die Berührung des Gehörgangs einen Hustenreiz auslösen, welches als Arnold-Reflex bezeichnet wird (Butt et al. 2020). Zum anderen wird die analgetische Wirkung des Ohres schon seit Jahrtausenden bei der Akupunktur genutzt. Auf eine mögliche Verbindung zum Herzen deutet zudem ein eigener Akupunkturpunkt hin (He et al. 2012). Ferner fand eine anatomische Studie Hinweis darauf, dass das Ohr vom N. vagus innerviert wird (Peuker und Filler 2002), welches vermutlich auch die einzige Stelle auf der Körperoberfläche ist (Wang et al. 2021). Die hier wohl am meisten zitierte Studie (Butt et al. 2020), wenn auch umstritten (Burger und Verkuil 2018), ist die von Peuker und Filler (2002). Bei der Untersuchung von 14 Leichen beider Geschlechter fanden sie u. a. eine Innervation vom N. vagus am Tragus, an der Cymba conchae und dem Cavum conchae, weshalb an diesen Orten die Stimulation schwerpunktmäßig stattfindet. Am Ohrläppchen fanden sie hingegen keine Fasern vom N. vagus, weshalb dieser Ort häufig für die Kontrollstimulation genutzt wird (Butt et al. 2020). Darüber hinaus konnte mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) gezeigt werden, dass die aurikuläre tVNS Veränderungen in ähnlichen neuronalen Strukturen hervorruft wie die iVNS (Kraus et al. 2007).

Der Mechanismus, der der tVNS zugrunde liegt, ist bislang noch nicht geklärt (Deuchars et al. 2018; Cakmak 2019). Eine Tracing-Studie bei Katzen konnte zeigen, dass Afferenzen vom aurikulären Ast den N. vagus u. a. zum NTS und zum Nucleus spinalis nervi trigemini ziehen (Nomura und Mizuno 1984). Zu diesem Ergebnis kam auch eine andere Studie, die den auriku-

lären Ast bei Ratten untersucht hatte und dazu eine Untersuchungslösung in die Nähe von Concha und äußerem Gehörgang injizierte (He et al. 2013). Zusammen mit Studien, die Veränderungen in hämodynamischen und autonomen Parametern nachweisen konnten, wird deshalb als möglicher Mechanismus postuliert, dass die tVNS den NTS aktiviert (Abbildung 2). Dieser projiziert dann zum Nucleus dorsalis nervi vagi sowie zum Nucleus ambiguus, welches die Aktivität des vagalen efferenten Schenkels verstärken soll. Gleichzeitig soll durch die Projektion vom NTS zur kaudalen und rostralen ventrolateralen Medulla der sympathische Schenkel inhibiert werden (Clancy et al. 2014; Deuchars et al. 2018).

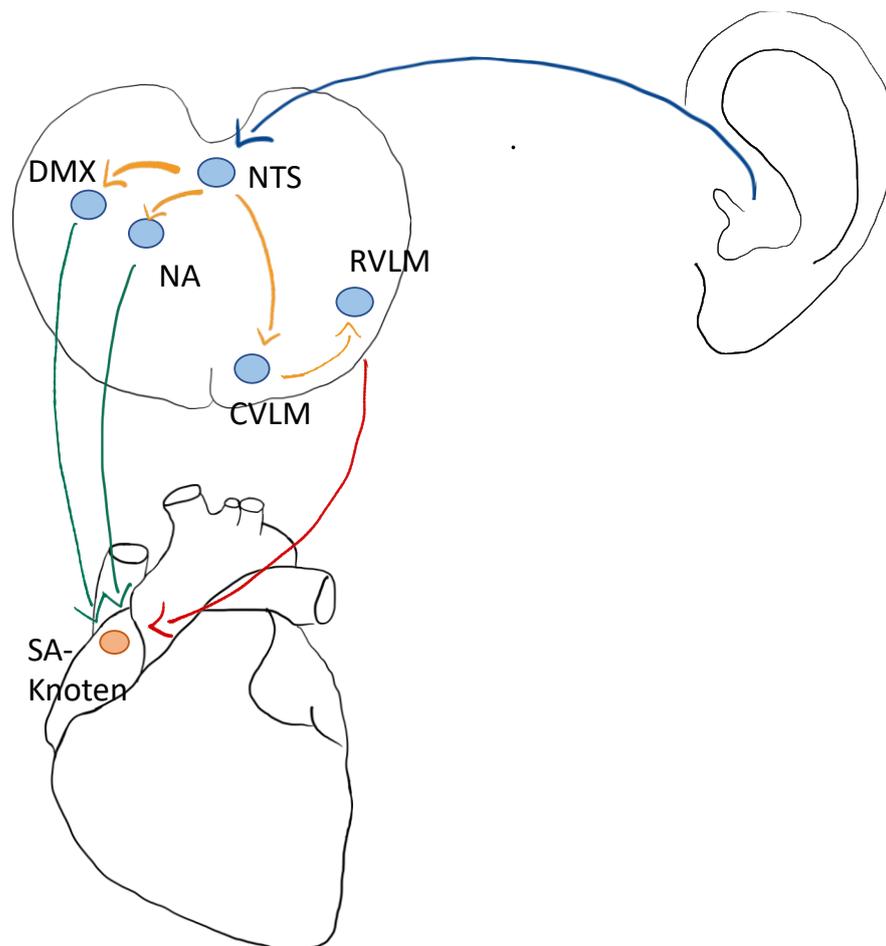


Abbildung 2: Potenzieller Mechanismus der tVNS. Blauer Pfeil: vagale Afferenz; orange Pfeile: Interneurone; grüne Pfeile: vagale Efferenzen; roter Pfeil: sympathische Efferenz; NTS: Nucleus tractus solitarii; DMX: Nucleus dorsalis nervi vagi; NA: Nucleus ambiguus; CVLM: kaudale ventrolaterale Medulla; RVLM: rostrale ventrolaterale Medulla; SA-Knoten: Sinusknoten (nach Deuchars et al. 2018)

Über einen Biomarker, der den Effekt der tVNS überprüfen kann, wird bislang noch diskutiert (Burger et al. 2020b). Häufig werden zur Messung kardiovaskuläre und autonome Parameter herangezogen (Clancy et al. 2014; Antonino et al. 2017; Bretherton et al. 2019; Wolf et al. 2021), da sich in diesen Parametern die Aktivität des ANS widerspiegelt (Ziemssen et al. 2001).

Clancy et al. (2014) untersuchten den Effekt der tVNS bei 48 gesunden Männern und Frauen und zeichneten dazu die HRV unter Interventions- und Kontrollbedingung auf und führten darüber hinaus bei der Interventionsbedingung eine Mikroneurographie zur Messung der sympathischen Nervenaktivität durch. Dabei konnten sie zeigen, dass die tVNS den low frequency(LF)/high frequency(HF)-Quotienten (siehe 2.5) wie auch die sympathische Nervenaktivität im Vergleich zum Ausgangswert reduzierte. Bei der Kontrollbedingung veränderte sich der LF/HF-Quotient hingegen nicht. Dennoch war unter dieser Bedingung wie auch unter der Interventionsbedingung eine Abnahme der HR nachzuweisen. Nichtsdestotrotz kamen Clancy et al. (2014) zu der Schlussfolgerung, dass die tVNS das sympathovagale Gleichgewicht in die vagale Richtung verschiebt. Diese Interpretation ließen die Ergebnisse von De Couck et al. (2017) hingegen nicht zu. Diese führten in einer ersten Studie die tVNS für 10 min durch, welches mit der Stimulationsdauer von Clancy et al. (2014) vergleichbar ist. Dabei untersuchten sie verschiedene zeit- und frequenzbezogene HRV-Parameter (siehe 2.5). Mit einer Erhöhung der Standard deviation of NN intervals (SDNN), einem zeitbezogenen Parameter, war nur bei einer Messgröße eine Veränderung nachzuweisen und das auch nur während der Stimulation des rechten Ohres. Bei der Stimulation des linken Ohres war lediglich eine Steigerungstendenz zu verzeichnen. Bei der zweiten Studie, in der im Unterschied zur ersten eine einstündige Stimulation nur auf der rechten Seite stattfand, waren hingegen keine Veränderungen nachzuweisen. Im Gegensatz zu den Ergebnissen dieser Arbeitsgruppe induzierte die tVNS bei einer anderen Studie, die gesunde junge Männer untersuchte, einen signifikanten Anstieg der BRS sowie eine signifikante Reduktion des LF/HF-Quotienten und der HR (Antonino et al. 2017). Bei der Kontrollbedingung hingegen veränderten sich diese Parameter nicht, sodass Antonino et al. (2017) wie zuvor Clancy et al. (2014) zu dem Ergebnis kamen, dass die tVNS einen günstigen Effekt auf das ANS hat.

Kürzlich sind auch humane Studien erschienen, die die tVNS hinsichtlich eines antiinflammatorischen Effekts untersuchten. Bei der tVNS am Hals, die 20 gesunde Versuchspersonen erhielten, konnte nach 90 min eine Abnahme von IL-8 im Vergleich zur Kontrollgruppe gemessen werden. Nach 24 h war zudem eine Reduktion der proinflammatorischen Zytokine IL-1 β und TNF- α nachzuweisen. Diese Zytokinveränderungen wurden als antiinflammatorische Wirkung der tVNS interpretiert (Lerman et al. 2016). Ganz anders fiel das Studienergebnis von Kania et al. (2021) aus. Bei dieser Studie waren sowohl bei der tVNS als auch bei der Kontrollgruppe ohne jegliche Intervention sowie bei der Kontrollgruppe mit einer osteopathischen Intervention Anstiege der Zytokinkonzentrationen von TNF- α , IL-1 β , IL-8 und IL-6 im Speichel nachzuweisen.

Somit wird deutlich, dass die bisherigen Studienergebnisse inkonsistent sind. Vermutet wird, dass diese widersprüchlichen Ergebnisse auf unterschiedliche Studiendesigns, unterschiedliche Stimulationsprotokolle und auf unterschiedliche Kontrollgruppen zurückzuführen sind (Gauthey et al. 2020), denn es gibt weder ein allgemeingültiges Stimulationsprotokoll noch ist abschließend geklärt welche Stelle am Ohr am besten für die tVNS geeignet ist (Yakunina et al. 2017; Verma et al. 2021). Ebenso ist unbekannt, ob das linke oder das rechte Ohr oder womöglich beide Ohren stimuliert werden müssen (Farmer et al. 2021). Ferner wird bei manchen Studien die Kontrollstimulation an der gleichen Stelle wie bei der Interventionsstimulation, nur ohne Strom, appliziert (Clancy et al. 2014). Bei anderen Studien dagegen wird die Kontrollstimulation am Ohrläppchen mit Strom angewendet (Gauthey et al. 2020). Diese unterschiedliche Studiendurchführung und deren Dokumentation spiegelt sich auch in den Studien wider, die für die Sicherheitsbeurteilung eines systematischen Reviews herangezogen wurden, welches womöglich zu einer Unterrepräsentation von Nebenwirkungen führen kann (Redgrave et al. 2018). Daher wurde neben der Durchführung weiterer tVNS-Studien auch eine weitere Sicherheitsbeurteilung gefordert (De Couck et al. 2017; Redgrave et al. 2018; Borges et al. 2019).

1.5 Zielsetzung

Obwohl die tVNS eine potenzielle Behandlungsmethode für eine Vielzahl von Erkrankungen mit sympathovagaler Imbalance darstellt, allen voran kardiovaskulärer und entzündlicher Erkrankungen, sind die bisherigen Ergebnisse für den klinischen Einsatz unzureichend. Die bislang durchgeführten Studien untersuchten unterschiedliche Kohorten, nutzten zur Beurteilung unterschiedliche Messparameter und unterschiedliche Stimulationsprotokolle.

Im Einklang mit den bisher durchgeführten Untersuchungen ist es daher Ziel dieser Studie herauszufinden, ob die tVNS bei gesunden Proband*innen einen Effekt auf das ANS hat und, wenn vorhanden, wie sich dieser Effekt äußert. Dazu wird bei 40 gesunden Proband*innen eine tVNS durchgeführt. Nach festem Stimulationsprotokoll findet bei jeder Testperson die aktive Stimulation am linken Tragus und die Kontrolluntersuchung am linken Ohrläppchen statt. Die kardiovaskulären und autonomen Parameter werden vor, während und nach der Stimulation aufgezeichnet, wodurch auch ein möglicher Nacheffekt detektiert werden soll. Weiterhin wird untersucht, ob die tVNS auch einen entzündungshemmenden Effekt hat. Ebenso ist die Sicherheitsbeurteilung ein weiteres Untersuchungsziel, denn es wird vermutet, dass die tVNS den Parasympathikotonus erhöht, welches eine Reduktion der HR und sekundär auch eine Senkung des diastolischen Blutdrucks (dBD) bewirken könnte. Weiter wird davon ausgegangen, dass die tVNS den Sympathikotonus reduziert, welches eine Abnahme des systolischen Blutdrucks

(sBD) und dBD bewirken könnte. Diese Sicherheitsbeurteilung ist wichtig, damit eine hohe Anzahl an Proband*innen für weitere tVNS-Studien rekrutiert werden kann und in diesen Studien die offenen Fragen wie beispielsweise die nach einem optimalen Stimulationsprotokoll geklärt werden können. Auf diese Weise kann das langfristige Ziel untersucht werden, ob und unter welchen Bedingungen die tVNS therapeutisch angewendet werden kann.

1.6 Forschungsfragen

Da die tVNS wie oben erläutert noch mit vielen Unklarheiten verbunden ist, wird das folgende Forschungsvorhaben explorativ untersucht.

Dazu soll bei der Durchführung der Taktatmungen 12/min und 6/min die als effektiv angenommene Stimulation am Tragus (Interventionsbedingung) mit der Kontrollstimulation am Ohrläppchen (Kontrollbedingung) verglichen werden.

Es ist die Frage zu klären, ob und inwiefern sich die parasympathische Aktivität während der tVNS bei der Interventionsbedingung gegenüber der Ausgangsphase verändert und ob sich die Veränderung gegenüber der Veränderung der Kontrollbedingung unterscheidet. Betrachtet werden hierzu die HR, die HRV sowie die BRS.

Weiterhin ist zu klären, ob die parasympathische Aktivität auch nach Beendigung der Stimulation im Sinne eines Nacheffekts bestehen bleibt.

Ferner wird überprüft, ob sich dieser parasympathische Effekt sowohl bei der jüngeren Kohorte mit einem Alter von 18 bis 30 Jahren als auch bei der älteren Kohorte mit einem Alter von 40 bis 75 Jahren nachweisen lässt.

Darüber hinaus soll auch der Einfluss der tVNS auf die sympathische Aktivität untersucht werden.

Dementsprechend wird analysiert, ob sich die sympathische Aktivität während der tVNS bei der Interventionsbedingung gegenüber der Ausgangsphase verändert und ob die Reaktion anders ist als bei der Kontrollbedingung. Dazu wird das SV und der totale periphere Widerstandsindex (TPRI) betrachtet.

Weiterhin wird im Einklang mit den oben genannten Forschungsfragen auch untersucht, ob die sympathische Aktivität im Sinne eines Nacheffekts bestehen bleibt

und, ob sich dieser sympathische Effekt bei der jüngeren als auch bei der der älteren Kohorte wiederfinden lässt.

Auch soll der Einfluss der tVNS auf Entzündungsmediatoren beleuchtet werden. Dazu wird untersucht, ob und inwiefern sich die proinflammatorischen Zytokine im Vergleich zum Ausgangswert verändern. Weiterhin wird überprüft, ob sich die Reaktion unter Interventionsbedingung von derjenigen Reaktion unter Kontrollbedingung unterscheidet.

Im Hinblick auf die subjektiven Empfindungen, die mit der tVNS verbunden sind, wird analysiert, ob und inwiefern die tVNS eine Entspannung induziert und ob ein Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollbedingung besteht.

Ferner wird überprüft, ob die Methode der tVNS sicher ist. Dazu werden die absoluten Zu- und Abnahmen des BD und der HR betrachtet sowie das mögliche Vorkommen von Schmerzen und Unwohlsein analysiert.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Die vorliegende Studie ist ein Kooperationsprojekt der Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie mit der Klinik für Neurologie der Georg-August-Universität Göttingen. Sie ist Teil eines größeren Forschungsprojekts. Geplant ist, dass neben gesunden Proband*innen, die in dieser Studie untersucht wurden, auch Patient*innen mit idiopathischem Restless-Legs-Syndrom, somatoformer Schmerzstörung sowie Patient*innen mit rheumatoider Arthritis untersucht werden sollen. Jede Kohorte soll aus 40 Proband*innen bestehen, sodass insgesamt 160 Personen in die Studie aufgenommen werden. Gemeinsames Ziel ist es herauszuarbeiten, inwiefern die tVNS die kardiovaskulären, autonomen, immunologischen und neurophysiologischen Mechanismen von gesunden Proband*innen und Schmerzpatient*innen beeinflusst. Darüber hinaus soll auch untersucht werden, ob sich die tVNS auf die Symptomatik der jeweiligen Erkrankung auswirkt. Die Ergebnisse der gesunden Proband*innen dienen als Referenzwerte.

Die Kohorte der gesunden Proband*innen bestand aus zwei Teilgruppen. Die eine Gruppe setzte sich zusammen aus Personen im Alter zwischen 18 und 30 Jahren, die andere umfasste Personen im Alter zwischen 40 und 75 Jahren. Bei den jüngeren Proband*innen wurde zudem die periphere Nervenregbarkeit mittels Threshold Tracking untersucht. Die Auswertung dieser Ergebnisse ist Teil der Dissertationsarbeit von Elisabeth Veiz, naturwissenschaftliche Doktorandin der Psychosomatischen Medizin und Psychotherapie und der Klinik für Neurologie. Ferner soll durch die Untersuchung der gesunden Testpersonen die Sicherheit des Stimulationsprotokolls als Voraussetzung für die Patient*innenuntersuchung beurteilt werden. Demnach fand die Untersuchung dieser Kohorte als erstes statt. Genehmigt wurde die Studie von der Ethikkommission der Georg-August-Universität Göttingen. Die Kennziffer des Ethikantrags lautet 27/7/18. Beim National Institute of Health ist die Studie unter NCT05007743 registriert.

2.2 Proband*innenrekrutierung

Die Proband*innen der jüngeren Kohorte wurden durch mündliche und schriftliche Anfrage der Untersucherin rekrutiert. Weiterhin machten Teilnehmende und Bekannte der Untersucherin auf die Studie aufmerksam. Die ältere Kohorte wurde ebenfalls durch mündliche und schriftliche Anfrage der Untersucherin rekrutiert. Zudem wurden Aushänge in Göttingen und Umgebung getätigt sowie Flyer verteilt und per E-Mail versendet. Die Teilnahme war freiwillig. Als Aufwandsentschädigung erhielten die Testpersonen zehn Euro pro Versuchsstunde.

2.2.1 Einschlusskriterien

Eingeschlossen in die jüngere Kohorte wurden gesunde Personen im Alter zwischen 18 und 30 Jahren und in die ältere Kohorte gesunde Personen im Alter zwischen 40 und 75 Jahren. Gesund bedeutet, dass die Proband*innen an keinen gravierenden internistischen oder psychischen Erkrankungen litten und auch keine chronischen Schmerzen hatten. Dieses wurde erfragt und durch Ausfüllen der Fragebögen bestätigt (siehe 2.10). Weiterhin war die Kenntnis der deutschen Sprache zum Verständnis der Fragebögen Voraussetzung. Auch durften nur Personen nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung und ausführlicher, vorheriger Aufklärung an der Studie teilnehmen.

2.2.2 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Personen, die aufgrund des Alters keiner der beiden Kohorten zugeordnet werden konnten. Da sich beide Kohorten aus zehn männlichen und zehn weiblichen Versuchspersonen zusammensetzen sollten, wurden ebenfalls Proband*innen ausgeschlossen, wenn in der Gruppe ihres Geschlechts schon genug Personen vorhanden waren. Neben kardiovaskulären und psychischen Erkrankungen sowie chronischen Schmerzen waren bei der jüngeren Kohorte aufgrund der Nervenregbarkeitsuntersuchung auch Erkrankungen wie ein Karpaltunnelsyndrom, Verletzungen sowie Operationen am Handgelenk und Unterarm Ausschlusskriterien. Ebenfalls Ausschlussgrund war die Einnahme von Medikamenten, die das kardiovaskuläre System beeinflussen oder antiinflammatorisch wirken. Auch durfte mindestens 3 h vor der Messung nicht geraucht, kein Alkohol getrunken oder Koffein zugeführt werden. Außerdem durften keine schwangeren oder stillenden Probandinnen an der Studie teilnehmen.

2.3 Studienablauf

Vorliegend handelt es sich um eine randomisierte, einfach verblindete placebokontrollierte Cross-over-Studie. Demnach erhielt jede Testperson zwei Stimulationen, die Intervention am Tragus und die Kontrolle am Ohrläppchen. Welche der beiden Stimulationen als erstes stattfand, wurde per Würfelwurf entschieden. Jede Sitzung dauerte ca. 3 h. Die zweite Sitzung fand frühestens am Folgetag statt. Abgesehen von der Stimmulationsstelle gab es keine Unterschiede zwischen den beiden Sitzungen. Auch wurden die Untersuchungen immer von der gleichen Person durchgeführt.

Nachdem jede Testperson auf einem Stuhl mit Armlehne Platz genommen hatte, erfolgte das Aufklärungsgespräch. In diesem wurde das Untersuchungsziel grob skizziert und mögliche Gesundheitsrisiken angesprochen. Nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung begann die

Messung, indem jede Versuchsperson die drei Fragebögen ausfüllte: die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), das Brief Pain Inventory (BPI) sowie den selbst erstellten Fragebogen zur Erfassung subjektiver Empfindungen (Abbildung 3). Als nächstes wurde bei jeder Testperson am linken Arm Blut abgenommen. Anschließend wurden die Elektroden für das Elektrokardiogramm (EKG) und die Impedanzkardiographie (IKG) aufgeklebt. Dazu entkleideten die Proband*innen ihren Oberkörper teilweise. Um nicht auszukühlen, erhielten sie im Verlauf der Messung eine Decke. Für den besseren Halt der Elektroden wurde die Haut desinfiziert und abgetrocknet, wodurch Hautfett, Rückstände von Pflegeprodukten und Schweiß entfernt wurden. Die Fingermanschette für die Blutdruckmessung wurde am linken Ring- und Mittelfinger angebracht. Die Befestigung der Oberarmmanschette erfolgte am kontralateralen Arm. Bei der jüngeren Kohorte, die zusätzlich die Exzitabilitätsuntersuchung erhielt, wurden als letztes noch insgesamt vier Elektroden am linken Unterarm, Handgelenk und Daumen fixiert. Dazu wurde die Haut ebenfalls gereinigt.

Die Messung mittels Task Force Monitor (TFM) wurde gestartet. Zunächst fand für ca. 5 min eine Kalibrierung statt. Die anschließende Messung ließ sich in drei Phasen unterteilen: die Ausgangs-, die Stimulations- und die Erholungsphase. Diese waren annähernd gleich lang und ähnlich aufgebaut.

In der ersten Phase wurden die Ausgangswerte erhoben. Dazu fand bei der jüngeren Kohorte zunächst die Untersuchung der Nervenerregbarkeit statt. Dieses dauerte ca. 20 min. Bei der älteren Kohorte fand die Untersuchung nicht statt. Um aber dennoch eine Vergleichbarkeit zu gewährleisten, wurde die Nervenuntersuchung durch eine Ruhephase ersetzt, die ebenfalls 20 min dauerte. Im Anschluss fand die Taktatmung mit einer Frequenz von zwölf Atemzügen pro Minute und nach einer kurzen Pause die Taktatmung mit einer Frequenz von sechs Atemzügen pro Minute statt. Beide Taktatmungen dauerten jeweils 3 min.

Die nächste Phase war die Stimulationsphase. Dazu wurde auf den Ohrclip des Stimulationsgeräts Elektrodengel aufgebracht. Anschließend wurde der Clip bei der Interventionsuntersuchung am linken Tragus befestigt und bei der Kontrolluntersuchung am linken Ohrläppchen. Es war darauf zu achten, dass das Elektrodengel keine Brücke bildete, sodass der Stromfluss durch die Stimulationsstelle gewährleistet wurde. Dann fand für 7 min eine Ruhephase statt. Es folgten die Nervenerregbarkeitsuntersuchung bei der jüngeren Kohorte bzw. die Ruhephase bei der älteren Kohorte sowie die beiden Taktatmungen.

Nach Entfernen des Stimulationsgeräts begann als letzte Phase die Erholungsphase. Diese bestand ebenfalls aus der Exzitabilitätsuntersuchung bzw. Ruhephase und den Taktatmungen. Nachdem die Aufzeichnung mittels TFM beendet und die Oberarmmanschette entfernt wurde,

fand die zweite und letzte Blutabnahme am rechten Arm statt. Im Anschluss wurden die Elektroden entfernt und die Proband*innen füllten den zweiten Teil des Fragebogens zur subjektiven Empfindung aus.

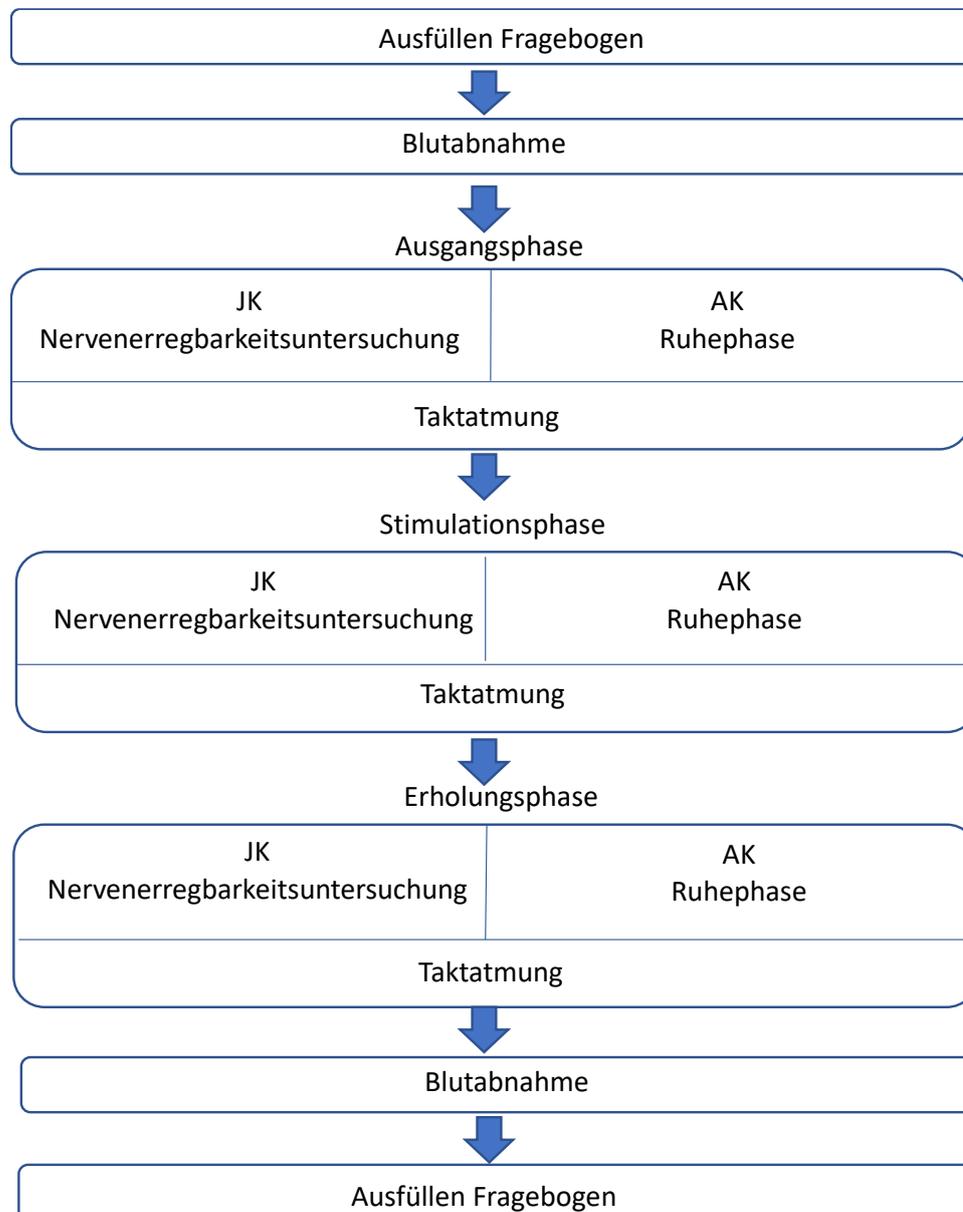


Abbildung 3: Studienablauf. JK: junge Kohorte; AK: alte Kohorte

2.4 Task Force Monitor (TFM)

Der Task Force Monitor ist ein Medizinprodukt zur nicht-invasiven beat-to-beat-Messung hämodynamischer Parameter, welches von der CNSystems Medizintechnik GmbH (Graz, Österreich) entwickelt wurde (Fortin et al. 1998; Fortin et al. 2006b). In dieser Studie kam das Modell 3040i mit der Software-Version 2.3 zum Einsatz. Die verwendeten EKG-Elektroden stammten

von der Firma Asmuth GmbH (Minden, Deutschland). Synchron und in Echtzeit wurde kontinuierlich und diskontinuierlich der Blutdruck gemessen und ein EKG sowie eine IKG abgeleitet. Visualisiert wurden die hämodynamischen und autonomen Parameter auf einem Computer direkt neben den Proband*innen (Fortin et al. 1998). Auf diese Weise wurde eine fehlerhafte Aufzeichnung beispielsweise durch Lösen einer Elektrode direkt sichtbar, sodass die Untersucherin sofort intervenieren konnte (Gratze et al. 1998).

Die kontinuierliche Blutdruckmessung mittels patentierter Fingermanschette basiert auf der von Peñáz (1992) entwickelten Vascular-Unloading-Methode. Plethysmographisch wird der arterielle Blutfluss ermittelt und über die Druckänderung spezieller Manschetten konstant gehalten. Der dafür benötigte Druck entspricht dem Blutdruck der Fingerarterie, jedoch nicht dem systemischen Blutdruck. Daher wird an der kontralateralen Arteria brachialis zusätzlich der Blutdruck mittels Sphygmomanometer gemessen und mit der kontinuierlichen Messung kalibriert. Kurze Unterbrechungen, um den Sollwert erneut einzustellen, sind nicht notwendig, welches das Besondere dieses Patents ist (Fortin et al. 2006a).

Die IKG erfolgt über die Vier-Draht-Methode. Dazu werden eine Bandelektrode auf den Nacken und zwei Bandelektroden seitlich des Processus xiphoideus sowie eine Neuralektrode am Unterschenkel aufgeklebt. In die beiden äußeren Drähte der Bandelektroden wird ein konstanter sinusförmiger Wechselstrom (I) von $400 \mu\text{A}$ mit einer Frequenz von 40 kHz geleitet. An den beiden inneren Drähten der Bandelektroden wird die resultierende Spannung (U) detektiert, welches die Grundlage der Berechnung der Impedanz (Z) ist. Die Formel ist im Folgenden dargestellt. Der elektrische Einfluss der Atmung wird herausgefiltert (Fortin et al. 2006b).

$$Z(t) = \frac{U(t)}{I_{const}}$$

Für die Ableitung des EKGs wurden vier Punktelektroden am Thorax befestigt, zwei in der Fossa infraclavicularis und zwei weitere auf gleicher Linie unterhalb des Bauchnabels. Mit diesen wurde ein 2-Kanal-EKG, I und II nach Einthoven, abgeleitet (Fortin et al. 2001). Dieses detektiert mit einer Abtastfrequenz von 1000 Hz die R-Zacken zur Bestimmung der RR-Intervalle, welches die Grundlage zur Berechnung von HRV und BRS ist. Am Ende der Messung erstellte der TFM einen Bericht aller gemessenen und berechneten Daten (Fortin et al. 1998). Die in dieser Studie verwendeten Parameter wurden wie folgt aufgezeichnet (Fortin et al. 1998; Tabelle 1):

Tabelle 1: Aufzeichnungsmodalität der TFM-Parameter

Parameter	Aufzeichnungsgerät
RR-Intervall	EKG
HR	EKG
Systolischer Blutdruck	Blutdruckmanschetten
Diastolischer Blutdruck	Blutdruckmanschetten
Impedanz	IKG
SV	IKG
HZV	IKG, EKG
TPR	IKG, EKG, Blutdruckmanschetten
HRV	EKG
BRS	EKG, Blutdruckmanschetten

2.5 Aufzeichnung der HRV

Die HRV gibt die zeitliche Variation aufeinanderfolgender Herzschläge wieder. Sichtbar wird dies in der kontinuierlichen EKG-Aufzeichnung, welche auch Grundlage der mathematischen Analyse ist (Malik et al. 1996). Dabei wird zur besseren Erfassung jeder Herzerregung die R-Zacke anstelle der P-Welle detektiert (AWMF 2014). Extrasystolen und Artefakte können eine R-Zacke jedoch nachahmen und so die Aufzeichnung verfälschen (Malik et al. 1996). Um dies zu verhindern, wurden diejenigen RR-Intervalle mit einem hierfür geschriebenen Skript ermittelt, die kürzer als 63 % oder länger als 175 % des vorherigen Intervalls waren. Anschließend wurden dieses und das nachfolgende Intervall entfernt (Lache 2006).

Grundsätzlich wird zwischen einer Langzeitanalyse über 24 h und einer Kurzzeitanalyse unterschieden. Diese sollte nach der Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie und der Nordamerikanischen Gesellschaft für Schrittmachertherapie und Elektrophysiologie einen Zeitraum von mindestens 5 min umfassen. Wenn das Studiendesign dies aber nicht zulässt, kann der Aufzeichnungszeitraum auch verkürzt werden (Malik et al. 1996). Darüber hinaus wird zwischen einer Zeit- und einer Frequenzuntersuchung unterschieden (Abbildung 4, Malik et al. 1996).

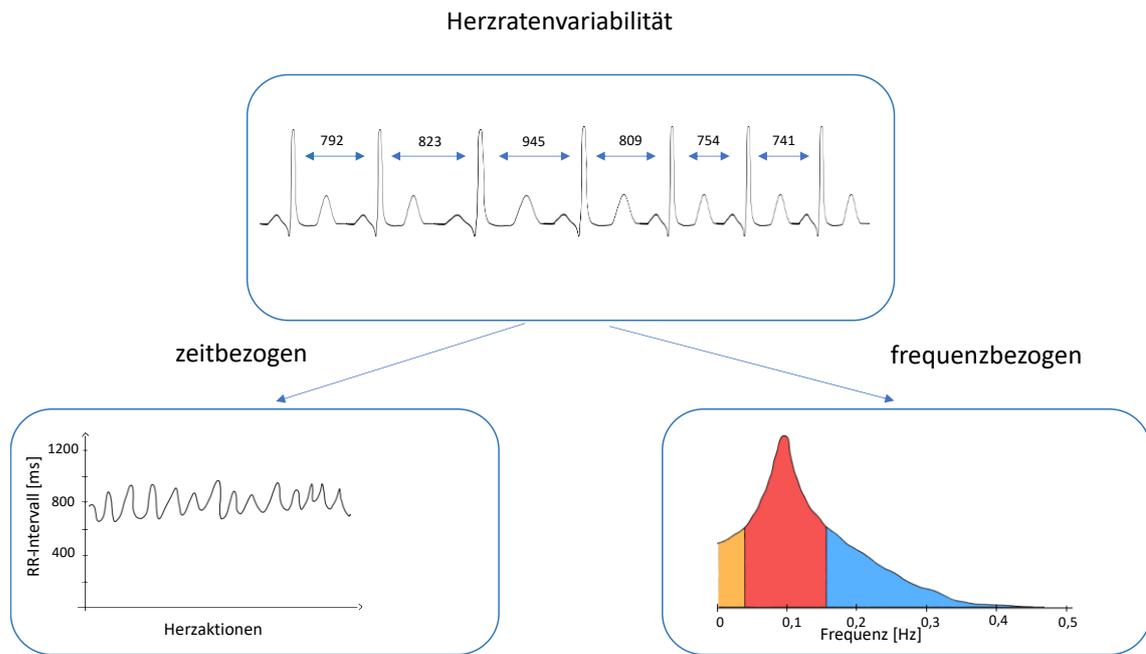


Abbildung 4: Methoden zur Aufzeichnung der Herzratenvariabilität. RR-Intervalle im oberen Kasten angegeben in ms (nach AWMF 2014)

Bei der Untersuchung der HRV im Zeitbereich wird das sogenannte normal-to-normal-Intervall, also das Intervall aufeinanderfolgender regulärer RR-Zacken, gemessen und im Tachogramm sichtbar gemacht. Es ist die Berechnungsgrundlage verschiedener Parameter, die Standardabweichung, Mittelwerte und Prozentsätze wiedergeben und eng miteinander korrelieren. Für die Kurzzeitanalyse empfiehlt die Fachgesellschaft die Bestimmung der nachfolgenden beiden Parameter (Malik et al. 1996). Diese wurden auch im Rahmen der vorliegenden Studie untersucht.

Die SDNN gibt die Standardabweichung aller RR-Intervalle im Messbereich wieder und ist somit die Kenngröße der Gesamtvariabilität (Malik et al. 1996).

Die Root mean square of successive differences (RMSSD) ist die Quadratwurzel des Mittelwerts der Summe aller quadrierter Differenzen aufeinanderfolgender RR-Intervalle (Malik et al. 1996). Der Parameter gibt die Kurzzeitvariabilität wieder und ist Indikator der parasympathischen Aktivität (AWMF 2014).

Da die Intervalllänge rhythmischen Schwankungen unterliegt, handelt es sich um ein oszillierendes System. Aus diesem Grund kann eine Frequenzanalyse der HRV durchgeführt werden (Malik et al. 1996; Vaschillo et al. 2006). Dazu wird beim TFM mithilfe des Algorithmus der adaptiven autoregressiven Parameter das zeitliche Signal in seine Frequenzbereiche aufgespalten und anschließend graphisch aufgetragen (Fortin et al. 1998). Die Fläche unter der Kurve gibt

dabei die Leistung der einzelnen Frequenzbereiche wieder. Die Kurzzeitanalyse umfasst die HRV im Frequenzbereich von 0,0 bis 0,4 Hz. Innerhalb dieses Gesamtspektrums wird zwischen drei Frequenzbereichen unterschieden (Malik et al. 1996):

Die very low frequency(VLF)-HRV (0,0 – 0,04 Hz) ergibt sich durch hormonelle, vasomotorische und thermoregulatorische Einflüsse. Auch die Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems soll diese Frequenzen beeinflussen. Je nach Literatur variieren jedoch die Angaben zur physiologischen Bedeutung (Berntson et al. 1997). Daher rät die Fachgesellschaft dazu, bei Kurzzeitanalysen die Interpretation der VLF-HRV zu vermeiden (Malik et al. 1996).

Die low frequency-HRV (0,04 – 0,15 Hz) spiegelt je nach Literatur entweder nur die sympathische Aktivität wider und das insbesondere, wenn die normalisierten Einheiten betrachtet werden (siehe unten), oder sowohl sympathische als auch parasympathische Aktivität (Malik et al. 1996), wobei die letzte Interpretation breiteren Konsens erfährt (Berntson et al. 1997).

Die high frequency-HRV (0,15 – 0,4 Hz), auch Atmungsband genannt, gibt ausschließlich den parasympathischen Einfluss wieder (Malik et al. 1996).

Der LF/HF-Quotient wird oftmals als Marker der sympathovagalen Balance definiert (Malik et al. 1996). Allerdings ist die Verwendung sehr umstritten, welches u. a. auf die unklare Bedeutung der LF-HRV zurückzuführen ist (Billman 2013).

Neben der Angabe der absoluten Leistungen wird auch die Betrachtung der normalisierten Einheiten empfohlen. Sie gibt den relativen Anteil der Leistungskomponente im Verhältnis zur Gesamtleistung abzüglich der VLF-Komponente wieder:

$$HF_{norm} = \frac{HF}{Total\ Power - VLF} \times 100$$

Die Berechnung der normalisierten LF-Komponente erfolgt analog. Durch die Betrachtung der normalisierten Einheiten wird das Wechselspiel der beiden Arme des ANS verdeutlicht (Malik et al. 1996). Im Rahmen dieser Studie wurde als Parameter für den Frequenzbereich die normalisierte HF-HRV untersucht. Zur Vereinfachung wird im Folgenden nur HF-HRV geschrieben.

2.6 Aufzeichnung BRS

Wie in Kapitel 1.1.3 erläutert ist der Barorezeptorreflex an der kurzfristigen Regulation des arteriellen Blutdrucks beteiligt (Guyenet 2006). Sinoaortale Mechanorezeptoren detektieren eine Erhöhung bzw. eine Senkung des BD, welche reflektorisch in einer Verlängerung bzw. einer Verkürzung des RR-Intervalls münden (Monahan 2007). Die Empfindlichkeit der Reizantwort

gibt die BRS wieder (La Rovere et al. 1995). Analysiert wird die Empfindlichkeit mit der Sequenz-Methode. Diese basiert auf der Detektion von BD- und RR-Rampen (Bertinieri et al. 1988). Der TFM registriert eine solche BD-Rampe, wenn der sBD bei drei oder mehr aufeinanderfolgenden Herzschlägen monoton um mindestens 1 mmHg pro Herzschlag ansteigt oder abfällt. Eine RR-Rampe wird aufgezeichnet, wenn sich das RR-Intervall bei mindestens drei aufeinanderfolgenden Herzschlägen durchgehend um mindestens 4 ms pro Herzschlag verlängert oder verkürzt. Wird eine BD-Rampe registriert, auf die mit einer Verzögerung von einem Herzschlag eine RR-Rampe folgt, handelt es sich um eine Sequenz. Dabei werden sowohl die Sequenzen aufgezeichnet, die aus der Kombination steigender BD und Verlängerung des RR-Intervalls bestehen, als auch die Sequenzen, die aus der Kombination fallender BD und Verkürzung des RR-Intervalls bestehen. Graphisch wird jede Sequenz in Form einer Regressionsgeraden dargestellt. Bildet man den Mittelwert all dieser Geraden, ergibt sich die mittlere Steigung. Sie ist das graphische Korrelat der BRS (Bertinieri et al. 1988; Di Rienzo et al. 2001), denn eine hohe vagale Aktivität führt zu einer steileren Geraden, wohingegen eine erhöhte sympathische Aktivität zu einer Abflachung der Geraden führt (La Rovere et al. 1995).

2.7 Validierung des TFM

Der TFM ist mit dem CE-Zeichen zertifiziert und daher in Europa zugelassen (Fortin et al. 2001). Durch die FDA folgte 2002 zudem die Zulassung auch auf dem amerikanischen Markt (FDA 2022). Für die Validierung wurde die IKG sowohl mit der Thermodilution als Goldstandard als auch mit dem ähnlichen BioZ-PC verglichen. Die Ergebnisse zeigten eine starke Korrelation. Ferner ergaben Messwiederholungen eine sehr gute Reproduzierbarkeit, welche auf die Bandedelektroden zurückzuführen ist. Darüber hinaus offenbarte die Untersuchung des QRS-Algorithmus, dass nahezu alle R-Zacken erkannt werden. Außerdem wurde belegt, dass die Powerspektralanalyse des TFM akkurat zwischen den Frequenzen differenzieren kann. Die Messung des oszillierenden BD erfüllte die strengen amerikanischen Standards für elektronische oder automatische Sphygmomanometer sowie die Standards für den Erhalt des Gütesiegels der deutschen Hochdruckliga. Die kontinuierliche Blutdruckmessung erzielte vergleichbare Werte mit Finapres, ebenfalls ein Gerät zur kontinuierlichen BD-Messung. Der Vorteil des TFM gegenüber diesem Gerät ist, dass der TFM nicht jede Minute die Messung für die Adjustierung an den Sollwert unterbrechen muss. Die oben aufgeführten Validierungsergebnisse stammen aus den Studien, die für die Zulassung durch die FDA 2002 notwendig waren (Fortin et al. 2001). Aktuellere Studien, bei denen der TFM auch mit neueren Geräten verglichen wurde, existieren nach Angabe des Unternehmens nicht. Da das Gerät korrekte hämodynamische und autonome

Daten auf beat-to-beat-Basis liefert, wird der TFM vielfach in der Forschung eingesetzt, insbesondere zur Untersuchung des sympathovagalen Tonus (Cívicos Sánchez et al. 2021; Hilgarter et al. 2021; Milovanovic et al. 2021).

2.8 Taktatmungsphase

Wie in Kapitel 1.1.4 erläutert lässt die Analyse der HRV einen Rückschluss auf den Funktionszustand des ANS zu (AWMF 2014). Ein Einflussfaktor auf das ANS und damit auch auf die HRV ist die Atmung (von Borell et al. 2007). Diese unterliegt wie der BD rhythmischen Fluktuationen (Grossman et al. 1990; Bertram et al. 1998). Bei einer Atemfrequenz von sechs Atemzügen pro Minute, welches 0,1 Hz entspricht, überlagern sich die Schwingungen dieser beiden Systeme, sodass ein Resonanzeffekt entsteht, der die HRV maximiert (Ravits 1997; Vaschillo et al. 2006).

Ziel dieser Studie war es, sowohl den Grundzustand des ANS als auch den Zustand maximaler parasympathischer Aktivität abzubilden. Dazu atmeten die Proband*innen mit zwei verschiedenen Atemfrequenzen. Als erstes erfolgte die Atemphase mit zwölf Atemzügen pro Minute, welches einer Einatmungsdauer von 2 s und einer Ausatmungsdauer von 3 s entspricht. Dieser Atemrhythmus stimmt in etwa mit der spontanen Atemfrequenz überein. Somit charakterisierte diese Phase den Grundzustand des ANS. Visualisiert wurde den Testpersonen der Atemrhythmus mittels einer fortlaufenden Wellenlinie der allgemein zugänglichen Handy-App Breathe (Jatra Ltd., Brighton, Großbritannien). Diese stellte die Einatmung durch einen Anstieg und die Ausatmung durch eine Abnahme der Wellenlinie dar. Nach einer kurzen Einführung in dieses Programm und dem Hinweis, mit einer gewöhnlichen Atemtiefe zu atmen, um eine Hyperventilation zu vermeiden, begann durch Anweisung der Untersucherin diese Atemphase. Den Proband*innen wurde zwischenzeitlich wie auch am Ende die Zeit angesagt, sodass sie sich nur auf die Atmung konzentrieren konnten. Nach 3 min endete die erste Atemphase. Nach einer kurzen Pause folgte die Atemphase mit sechs Atemzügen pro Minute, welches einer Ein- und Ausatmung von jeweils 5 s entspricht. Dies war die Phase mit maximaler parasympathischer Aktivität. Auch hier wurden Start und Ende von der Studiendurchführerin angesagt.

2.9 Stimulationsgerät und Stimulationsparameter

Für die Stimulation des N. vagus sind verschiedene Geräte erhältlich. Neben den Geräten, die speziell für die tVNS produziert werden, kommen häufig auch transkutane elektrische Nervensstimulatoren (TENS) zum Einsatz, die für andere Indikationen wie beispielsweise Schmerzen

angefertigt werden. In dieser Studie wurde das Gerät Easy TENS+ verwendet. Es wird von Body Clock Health Care Ltd (London, Großbritannien) vertrieben und ist CE zertifiziert mit der Kennziffer 0120. Das batteriebetriebene Stimulationsgerät ist etwa so groß wie ein Handy und über ein Kabel mit Patch-Elektroden verbunden, die auf die Haut aufgeklebt werden. Nach Angaben des Herstellers kann es zur Behandlung von akuten und chronischen Schmerzen unterschiedlicher Ursache und Lokalisation angewendet werden. So wird beispielhaft die Anwendung bei Rückenschmerzen, Sportverletzungen, postoperativen Schmerzen und Migräne genannt. Das Gerät ist sowohl für die ärztliche als auch für die Heimbehandlung geeignet und auch eine gleichzeitige Medikamenteneinnahme ist möglich. Kontraindikationen sind eine Schrittmachertherapie oder eine Schwangerschaft vor Abschluss der 37. Schwangerschaftswoche (Body Clock Health Care Ltd 2018). Auch sollen die Elektroden nicht in der Nähe der Augen, am vorderen oder seitlichen Hals, auf dem Kopf, über dem Herzen oder auf entzündlicher sowie sensibilitätsgestörter Haut platziert werden.

Ein allgemeingültiges Stimulationsprotokoll existiert bis jetzt noch nicht (Verma et al. 2021). Ebenso herrscht Uneinigkeit über eine geeignete Stimulationsstelle und -seite (Yakunina et al. 2017; Farmer et al. 2021). Mit Tragus, Cymba conchae und Cavum conchae gibt es allerdings Stimulationsorte, die besonders häufig genutzt werden (Butt et al. 2020). Da Peucker und Filler (2002) in einer anatomischen Untersuchung nachweisen konnten, dass neben der Crus helix diese Orte vom N. vagus innerviert werden. In der vorliegenden Studie wurde der Tragus stimuliert, da das vorliegende Stimulationsgerät nur an dieser Stelle platziert werden konnte (Abbildung 5). Die Wahl der Stimulationsparameter beruhte auf der Untersuchung von Clancy et al. (2014), die bei der tVNS am Tragus mit 200 μ s, 30 Hz und einer Intensität zwischen 10 und 50 mA erste Effekte nachweisen konnten und diese auch größer waren als bei geringerer Frequenz und Pulsweite. Auf Grundlage dieser Erkenntnisse wurde in dieser Studie mit asymmetrischen, bipolaren rechteckigen Stromimpulsen mit 30 Hz, 250 μ s und 20 mA stimuliert. Die Stimulationsseite war links. Da der rechte N. vagus insbesondere den Sinusknoten innerviert und daher bei rechtsseitiger Stimulation möglicherweise eine Bradykardie hervorgerufen werden könnte (Ardell und Randall 1986; Yap et al. 2020). Der Tragus war allerdings zu klein für die Anwendung der Patch-Elektroden, weshalb Clip-Elektroden mit einem Durchmesser von ca. 0,5 cm verwendet wurden. Diese werden ebenfalls von Body Clock Health Care Ltd (London, Großbritannien) vertrieben. Zur Reduktion der Impedanz wurde ein Kontaktgel (Parker Laboratories BV, Almelo, Niederlande) aufgetragen. Da die Clip-Elektroden monopolar waren, wurden für den Zweck der bipolaren Stimulation zwei monopolare Elektroden zu einer bipolaren Elektrode modifiziert. Mithilfe eines Oszilloskops wurde anschließend überprüft, ob der vom

Gerät angezeigte Strom mit dem, über die modifizierte Clip-Elektrode, applizierten Strom übereinstimmte.

Für die Kontrolluntersuchung wurde das Ohrläppchen gewählt, da hier keine Innervation des N. vagus nachgewiesen werden konnte (Peuker und Filler 2002). Abgesehen von der Stimulationsstelle unterschied sich das Stimulationsprotokoll nicht von der Stimulation am Tragus, damit die reine Wahrnehmung und die damit verbundene Assoziation weder einen Placebo- noch einen Noceboeffekt hervorruft (Antonino et al. 2017).



Abbildung 5: Befestigung Stimulationselektrode am Ohr. Mittleres Bild: für die Intervention ist die Stimulationselektrode am Tragus befestigt; rechtes Bild: für die Kontrolluntersuchung befindet sich die Stimulationselektrode hingegen am Ohrläppchen.

2.10 Fragebögen

Da an dieser Studie nur gesunde Proband*innen teilnehmen sollten, wurde von den Proband*innen zu Beginn jeder Messsitzung die HADS zum Ausschluss von Angst und Depression, den beiden häufigsten psychischen Erkrankungen (Herrmann 1997), sowie das BPI ausgefüllt. Letzteres diente zum Ausschluss von chronischen Schmerzpatient*innen, da diese in den nachfolgenden Studien separat untersucht werden sollen. Der dritte Fragebogen erfasste subjektive Empfindungen, die während der Messsitzung auftraten. Ziel dieses Fragebogens war es, eine mögliche Veränderung des Entspannungsgrads zu detektieren sowie eine Sicherheitsbeurteilung durchzuführen.

2.10.1 Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

Die Hospital Anxiety and Depression Scale ist ein Selbstbeurteilungsbogen zur Identifizierung, Quantifizierung und Verlaufsbeurteilung von Angst und Depression, den beiden häufigsten

psychischen Erkrankungen (Herrmann 1997). Entwickelt wurde der Fragebogen 1983 von Zigmond und Snaith zum Einsatz in der klinischen Praxis und Forschung (Zigmond und Snaith 1983). Dabei wurden insbesondere diejenigen Aspekte berücksichtigt, die für die Anwendung in der somatischen Medizin relevant sind (Zigmond und Snaith 1983; Herrmann 1997). Ursprünglich ist die HADS in englischer Sprache erschienen. Mittlerweile existieren auch viele weitere Übersetzungen, weshalb sie weltweit eingesetzt wird (Herrmann 1997; Herrmann-Lingen et al. 2018). Im Rahmen dieser Studie kam die deutsche Version zur Anwendung, welche von Herrmann-Lingen, Buss und Snaith erstmals Anfang der 1990er Jahre entwickelt wurde (Herrmann et al. 1995). Die HADS besteht aus 14 Items (Herrmann 1997). Abwechselnd werden die Patient*innen nach dem Ausprägungsgrad depressiver und ängstlicher Symptomatik in der letzten Woche gefragt, sodass zwei Subskalen, bestehend aus jeweils 7 Items, entstehen. Nach schweren psychopathologischen Symptomen wird nicht gefragt. Auf diese Weise wird zum einen die Akzeptanz der Befragten erhöht und zum anderen lassen sich so auch mildere Ausprägungen detektieren. Ebenfalls ausgeklammert werden körperliche Indikatoren wie beispielweise ein Gewichtsverlust. Somit sollen falsch positive Ergebnisse vermieden werden, die aufgrund einer körperlichen Erkrankung entstehen, aber nicht auf die psychische Belastung zurückzuführen sind. Die Bearbeitungsdauer beträgt 2 bis 6 min. Die Auswertung dauert ca. 1 min. Jede Frage wird mittels einer vierstufigen Antwortskala von 0 bis 3 Punkten bewertet und skalenweise summiert. Auf der Depressions- sowie auf der Angstskala ist somit ein Punktwert zwischen 0 und 21 möglich. Je höher der Wert, desto stärker ist die Symptomatik ausgeprägt (Herrmann 1997).

Die Reliabilität, gemessen mittels Cronbachs α , ergab einen Wert von 0,80 auf der Angstskala und einen Wert von 0,81 auf der Depressionsskala und zeigt somit eine akzeptable interne Konsistenz auf. Zudem wurde bei mehrfacher Testdurchführung deutlich, dass die HADS einerseits stabil gegenüber situativen Einflüssen ist, andererseits aber auch Stimmungsveränderungen anzeigen kann. Dies ist ein Vorteil gegenüber der Durchführung anderer Tests (Herrmann 1997). Bei Überprüfung der konvergenten und divergenten Validität wurde eine Korrelation der Subskalen von 0,63 ersichtlich, sodass einige Untersucher statt der separaten Betrachtung der beiden Subskalen eine Gesamtauswertung als Indikator emotionaler Belastung präferieren. Dies wird allerdings nur empfohlen, wenn detailliertere Ergebnisse keinen Mehrwert bringen. In allen anderen Fällen ist die zweidimensionale Betrachtung angezeigt, da sich in dieser unterschiedliche Patient*innencharakteristika widerspiegeln (Herrmann 1997).

Eines der Hauptziele der HADS ist es, diejenigen Befragten herauszufiltern, bei denen mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit eine psychische Erkrankung vorliegt (Herrmann 1997). Aus

diesem Grund wird der HADS auch in dieser Studie angewendet. Zu diesem Zweck empfehlen die Autoren der ursprünglichen englischen Version einen Cut-off-Wert von acht für das Vorliegen einer möglichen und einen Cut-off-Wert von elf für das Vorliegen einer wahrscheinlichen Angsterkrankung oder Depression (Zigmond und Snaith 1983). Die durchschnittliche Sensitivität und Spezifität beträgt 0,8 und ist somit gut (Herrmann 1997).

2.10.2 Brief Pain Inventory (BPI)

Das BPI ist ein Fragebogen zur Schmerzbeurteilung (Radbruch et al. 1999). Entwickelt wurde es von der Pain Research Group der World Health Organization zum Einsatz bei Krebspatient*innen und ist ursprünglich in englischer Sprache erschienen (Cleeland und Ryan 1994). Mittlerweile ist das BPI in viele weitere Sprachen übersetzt und für diese Versionen auch validiert worden, weshalb es sich als Standardinstrument für multinationale Studien etabliert hat. Im Zuge dieser Studie wurde die validierte deutsche Version verwendet (Radbruch et al. 1999). Das BPI ist ein kurzer und leicht verständlicher Selbsteinschätzungsbogen mit einer Bearbeitungsdauer von ca. 5 min, weshalb es bei einem breiten Patient*innenkollektiv Anwendung findet. Untersucht werden die beiden Faktoren Schmerzintensität und schmerzbedingte Funktionsbeeinträchtigung. Um die Schmerzintensität einzuschätzen, wird zunächst dichotom erfragt, ob am Tag, an dem der Fragebogen ausgefüllt wird, abgesehen von Alltagsschmerzen weitere Schmerzen bestehen (Radbruch et al. 1999). Anschließend werden die Befragten gebeten, die schmerzenden Stellen in einem Körperschema einzutragen. Die nächsten vier Fragen zielen darauf ab, die Schmerzintensität der stärksten, der geringsten und der durchschnittlichen Schmerzen in den letzten 24 h sowie die momentane Schmerzintensität zu erfassen. Dies wird mithilfe numerischer Rating-Skalen erfragt. Null bedeutet keine Schmerzen, zehn die am stärksten vorzustellenden Schmerzen (Radbruch et al. 1999). Ein Punktwert von eins bis vier definiert milde Schmerzen, von fünf bis sechs moderate Schmerzen und ein Punktwert von sieben bis zehn zeigt starke Schmerzen an (Serlin et al. 1995). Ebenfalls mittels numerischer Rating-Skala wird der zweite Faktor, die schmerzbedingte Funktionsbeeinträchtigung, ermittelt. Mit sieben Fragen wird hier erfasst, inwiefern der Schmerz in den letzten 24 h die Aktivitäten des alltäglichen Lebens und die Emotionen beeinflusst hat (Radbruch et al. 1999). Der Zusammenhang zwischen Schmerzintensität und der Beeinträchtigung ist nicht linear, denn die Stufen zwischen vier und fünf sowie sechs und sieben, also die Grenzwerte, die die Schmerzintensität in die Kategorien mild, moderat und schwer einordnet, führen zu einer stärkeren Funktionsbeeinträchtigung als die Punktstufen innerhalb einer Kategorie (Serlin et al. 1995). Darüber hinaus beinhaltet das BPI die offene Frage nach der eingenommenen Schmerzmedikation und der dadurch erzielten prozentualen Schmerzlinderung. Zur Auswertung des Testinstruments sind komplizierte Verfahren nicht notwendig,

denn die Bewertung eines einzelnen Items wie beispielsweise die stärksten Schmerzen liefert bereits viele Informationen und kann somit zur Therapieplanung genutzt werden (Serlin et al. 1995; Radbruch et al. 1999). Die Validierungsstudie der deutschen Version zeigte wie die Versionen in anderen Sprachen, dass das BPI zwei Faktoren untersucht, die Schmerzintensität und die Funktionsbeeinträchtigung, und dass die Subskalen, gemessen mittels Cronbachs α , eine hohe interne Konsistenz aufweisen. Wird das BPI zweimal mit einem zeitlichen Abstand von mindestens 30 min durchgeführt, konnte eine hohe Testwiederholungsreliabilität mit 0,98 für die Schmerzintensität und 0,97 für die Funktionsbeeinträchtigung nachgewiesen werden. Ebenfalls gezeigt werden konnte eine konvergente Validität beispielsweise mit dem Fragebogen Short Form 36 (Radbruch et al. 1999).

Entscheidend für die vorliegende Studie war die erste Frage, ob abgesehen von Alltagsschmerzen weitere Schmerzen vorlagen. Bei der Beantwortung mit ja, kam es zum Ausschluss der Testperson.

2.10.3 Fragebogen zur subjektiven Empfindung

Der Fragebogen zur Erfassung subjektiver Empfindungen wurde im Rahmen dieser Studie erstellt, um eine mögliche Entspannungsveränderung zu detektieren sowie eine Sicherheitsbeurteilung durchzuführen. Der Fragebogen besteht aus zwei Teilen. Der erste Teil wird vor der Messung ausgefüllt, der zweite Teil nach der Messung.

Zunächst werden die Proband*innen nach der momentanen Entspannung gefragt, welches sie auf einer visuellen Analogskala (VAS) beantworten. Auf dieser waren nur die Ziffer null für nicht entspannt und die Ziffer zehn für extrem entspannt abgebildet. Als nächstes schließt sich die offene Frage an, ob Nervosität oder Angst vor der Messung verspürt wird.

Der zweite Teil beginnt mit drei Fragen zu den Empfindungen am Ohr, die durch die Stimulation hervorgerufen werden. Mittels VAS wird zunächst nach den Schmerzen gefragt. Nach anderen Empfindungen wird anschließend qualitativ gefragt. Dazu werden den Proband*innen als Beispiele die Empfindungen Kribbeln, Kitzeln und Ziehen vorgeschlagen. Außerdem wird dichotom erfasst, ob die Elektrode am Ohr gestört hat. Die nächsten drei Fragen zielen auf die Schmerzen durch die Stromstimulation am Unterarm ab, welche mithilfe der VAS erfasst werden. Da nur die junge Kohorte diese Nervenregbarkeitsuntersuchung erhalten hatte, werden die drei Fragen entsprechend nur von dieser Kohorte beantwortet. Ausgewertet werden sie im Rahmen der Dissertation von Elisabeth Veiz. Ferner wird dichotom erfragt, ob den Proband*innen während der Sitzung unwohl wurde. Falls dies mit ja beantwortet wird, werden die Proband*innen zusätzlich gebeten, die Symptome und deren Schweregrad aufzulisten. Die letzte

Frage erfasst analog zur Frage, die vor der Messitzung erhoben wurde, den Grad der momentanen Entspannung. Durch den Vergleich der beiden Fragen soll eine mögliche Veränderung im Messverlauf erfasst werden.

2.11 Zytokinmessung

Um den Einfluss der tVNS auf Entzündungsmediatoren zu untersuchen, wurden die beiden Zytokine IL-1 β und IL-8 hinsichtlich einer Konzentrationsänderung untersucht. Die dafür benötigten Materialien sind im Folgenden aufgelistet (Tabelle 2 – 7).

Tabelle 2: Reagenzien

Artikel	Firma
Natriumchlorid	Carl Roth GmbH + Co. KG, Karlsruhe, Deutschland
Kaliumchlorid	Carl Roth GmbH + Co. KG, Karlsruhe, Deutschland
Natriumdihydrogenphosphat	Carl Roth GmbH + Co. KG, Karlsruhe, Deutschland
Kaliumdihydrogenphosphat	Carl Roth GmbH + Co. KG, Karlsruhe, Deutschland

Tabelle 3: Gebrauchsfertige Puffer und Lösungen

Artikel	Firma
Waschpuffer	BioLegend, San Diego, USA
Stopplösung	BioLegend, San Diego, USA

Tabelle 4: Angesetzte Lösung

Lösung	Herstellung
Phosphatgepufferte Salzlösung	79.5 g Natriumchlorid 2 g Kaliumchlorid 14,6 g Natriumdihydrogenphosphat 2 g Kaliumdihydrogenphosphat

Tabelle 5: Verbrauchsmaterialien

Artikel	Firma
Mikrowellplatte	BioLegend, San Diego, USA
Plattenversiegler	BioLegend, San Diego, USA

Tabelle 6: ELISA-Kits

Artikel	Firma
Human IL-1 β ELISA Max Deluxe Set	BioLegend, San Diego, USA
Human IL-8 ELISA Max Deluxe Set	BioLegend, San Diego, USA

Tabelle 7: Geräte für die Zytokinuntersuchung

Gerät	Modell	Firma
Zentrifuge	Centrifuge 5804R	Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland
Multiplatten-Reader	Spark	Tecan Group Ltd., Männedorf, Schweiz
ELISA- Wascher	Multidrop Combi	Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, USA

2.11.1 Blutabnahme und Aufbereitung

Für die Zytokinmessung wurde den Proband*innen vor sowie nach der Messung je 15 ml Blut abgenommen und bis zum Ende der Sitzung bei ca. 4 °C gelagert. Anschließend wurden die Proben bei 10 °C mit 2000 g für 10 min zentrifugiert. Bis zur Durchführung der Untersuchung mittels enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) wurde das Serum bei ca. -80 °C eingefroren.

2.11.2 Durchführung ELISA

Die Untersuchung der Zytokine erfolgte mittels Sandwich-ELISA. Die Analysen wurden gemäß dem Protokoll des Herstellers (BioLegend, San Diego, USA) durchgeführt, weshalb der Standard wie auch die Proband*innenproben in doppelter Ausführung auf das ELISA-Kit aufgetragen und untersucht wurden. Abgelesen wurde die Absorption bei einer Wellenlänge von 450 nm und 570 nm. Die gemessene Absorption bei 570 nm wurde von der bei 450 nm subtrahiert.

2.12 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit Unterstützung von Elisabeth Veiz, naturwissenschaftliche Doktorandin der Psychosomatischen Medizin und Psychotherapie und der Klinik für Neurologie der Universität Göttingen. Zur Auswertung wurden die Programme Microsoft Excel (Version 2104 und 16.36) und Python (Version 3.8.5) sowie dessen Zusatzprogramme Python Modul statsmodels (Seabold und Perktold 2010) und Python emd (Version 0.4.0) für die lineare

Trendbereinigung genutzt. Zur graphischen Darstellung wurde das Programm Python's Modul Seaborn (Version 0.11.1) verwendet. Als Signifikanzniveau wurde $\alpha = 0,05$ definiert.

2.12.1 Auswertung der TFM-Messwerte

Zur Auswertung der Daten, die der TFM ermittelt hatte, wurden diejenigen herangezogen, die während der Taktatmungsphase aufgezeichnet wurden. Dazu wurden zunächst die Rohdaten aus den Excel-Dateien in Python eingelesen. In der Vorverarbeitung wurden Ausreißer entfernt. Als Ausreißer wurden diejenigen Werte deklariert, die mehr als zwei Standardabweichungen nach oben und unten vom Mittelwert abwichen. Auch entfernt wurden Extrasystolen. Hierfür wurden diejenigen RR-Intervalle detektiert, die kürzer als 63 % oder länger als 175 % des vorherigen Intervalls waren und anschließend wurde dieses und das nachfolgende Intervall eliminiert (Lache 2006). Ein linearer Trend, der während der Taktatmungsphasen der Ausgangs-, Stimulations- und Erholungsphase bei den Parametern HR, HF-HRV, TPRI, SV und BRS durchgehend ersichtlich wurde, ist ebenfalls entfernt worden. Auf diese Weise wurde der Phasenmittelwert stationärer. Außerdem wurde für diese Parameter eine individuelle Standardisierung mit dem Ausgangswert vorgenommen. Dazu wurde zunächst für jede Versuchsperson aus den Daten der Ausgangsphase der Mittelwert und die Standardabweichung berechnet. Im Anschluss wurden von jedem Datenpunkt der Messphasen für jede einzelne Versuchsperson dieser individuell errechnete Mittelwert subtrahiert und anschließend durch ihre individuelle Standardabweichung dividiert. Hierdurch wurde bei jeder Testperson der Mittelwert der Ausgangsphase null und die Mittelwerte der Stimulations- und Erholungsphase zeigten die individuellen Abweichungen vom Ausgangswert auf. Auf diese Weise konnten individuelle Unterschiede des Ausgangswertes besser berücksichtigt und die Ergebnisse der Stimulations- und Erholungsphase vergleichbarer gemacht werden. Die Parameter SDNN und RMSSD wurden hingegen nicht individuell standardisiert. Grund war, dass bei diesen Parametern bei jeder Testperson für jede Messphase nur ein Wert erhoben wurde, weshalb eine individuelle Standardabweichung für die Berechnung der Standardisierung fehlte.

In der anschließenden statistischen Analyse wurden mittels linear mixed models (LMM) die individuellen Mittelwerte der Messphasen miteinander verglichen. Für die Berechnung des Stimulationseffekts wurde für die Intervention am Tragus die Ausgangsphase mit der Stimulationsphase (i) und für die Berechnung des Nacheffekts die Stimulationsphase mit der Erholungsphase (ii) verglichen. Für den letztgenannten Effekt wurde nicht der Vergleich mit der Ausgangsphase gewählt, da sonst Effekte durch die Summation mit dem Stimulationseffekt zur

Darstellung kommen oder Effekte durch die Subtraktion verschwinden könnten. Um aber dennoch einen Summationseffekt darstellen zu können, wurde zusätzlich ein Gesamteffekt bei denjenigen Parametern berechnet, bei denen die Mittelwerte der Stimulations- und Erholungsphase unter Interventionsbedingung stetig anstiegen oder abfielen. Für diesen Gesamteffekt wurde die Ausgangsphase mit der Erholungsphase (iii) verglichen. Bei der Kontrolluntersuchung am Ohr läppchen erfolgte die Berechnung des Stimulationseffekts (iv), des Erholungseffekts (v) sowie des Gesamteffekts (vi) analog zur Interventionsuntersuchung. Im folgenden F-Test wurden die Effekte zwischen Interventions- und Kontrolluntersuchung verglichen. Dazu wurden die Ergebnisse der Stimulationseffekte i und iv, die Ergebnisse der Erholungseffekte ii und v sowie die Ergebnisse der Gesamteffekte iii und vi miteinander verglichen. Das LMM ist spezifisch für Messwiederholungen, welches wichtig ist, da bei der Interventions- und Kontrollbedingung die gleichen Personen untersucht wurden. Da die Ergebnisse dieses Tests im F-Test verglichen wurden, berücksichtigte auch diese Analyse die Messwiederholung. In der Nachbearbeitung wurden die Parameter mittels des Shapiro-Wilk-Tests und des QQ-Plots auf Normalverteilung untersucht. Diese lag nicht vor. Die meisten Verteilungen waren leicht links- oder rechtsschief. Eine α -Adjustierung wurde nicht vorgenommen, da die vorliegende Studie einen explorativen Charakter besitzt.

2.12.2 Sicherheitsbeurteilung der hämodynamischen Parameter

Für die Sicherheitsbeurteilung der tVNS wurde getrennt nach Alterskohorte und Geschlecht der maximale Mittelwertanstieg sowie -abfall der HR, des sBD und des dBD in der Stimulations- und Erholungsphase im Vergleich zur Ausgangsphase errechnet. Als Referenzwert wurde diese Ausgangsphase gewählt, um nun die Summationseffekte darstellen zu können. Die Differenzen wurden getrennt für die Taktatmungen 12/min und 6/min berechnet.

Darüber hinaus wurde untersucht, wie viele Proband*innen im Verlauf der Messung eine Brady- oder Tachykardie sowie eine Hypo- oder Hypertonie entwickelten. Dazu wurden die Mittelwerte der Stimulations- und Erholungsphase der beiden Taktatmungen betrachtet. Als Grenzwerte wurden für die HR 60/min und 100/min, für den sBD 100 mmHg und 140 mmHg und für den dBD 60 mmHg und 90 mmHg definiert.

2.12.3 Fragebögen

Zur Auswertung der HADS wurden die Punktwerte der einzelnen Items manuell in eine Excel-Datei eingetragen. Getrennt zwischen den Items der Angst- und Depressionsskala wurden anschließend die Punktwerte summiert. Ab einem Punktwert von elf auf mindestens einer Subskala wurde die Versuchsperson aus der Gesamtauswertung entfernt.

Beim BPI wurde die dichotome Frage ausgewertet, ob andere Schmerzen als Alltagsschmerzen vorlagen. Wenn ja, wurde die Testperson aus der Gesamtauswertung eliminiert.

Die Antworten aus dem Fragebogen zur subjektiven Empfindung wurden manuell in eine Excel-Datei eingetragen. Dazu wurden die Werte auf der VAS gemessen und in eine Prozentzahl umgerechnet. Die beiden Fragen zum Grad der Entspannung wurden analog zu den TFM-Daten mittels LMM und F-Test untersucht. Zusätzlich wurde der Entspannungsgrad mit der BRS während der Taktatmung 12/min korreliert. Dazu wurde getrennt nach Alterskohorte und Konditionsbedingung die Korrelationskoeffizienten nach Pearson für Ausgangs- und Endwerte berechnet. Die BRS wurde gewählt, da diese besonders sensitiv für Veränderungen des ANS ist. Der Betrachtungszeitraum wurde ausgesucht, da dieser in etwa mit der spontanen Atemfrequenz übereinstimmt, mit der die Proband*innen auch den Fragebogen ausfüllten. Für die Frage nach den Schmerzen durch die Stimulation, wurden für die Interventions- und die Kontrollbedingung die Mittelwerte berechnet. Die dichotomen Fragen wurden mit null für trifft nicht zu und eins für trifft zu kodiert. Anschließend wurden die Zahlenwerte addiert. Die qualitative Frage zu den Empfindungen am Ohr wurde mithilfe einer Tabelle ausgewertet. Aufgelistet wurden die zwei Kategorien keine Wahrnehmung und Wahrnehmung. Letztere Kategorie wurde nochmals in die beiden Subgruppen Kribbeln als die häufigste Wahrnehmung und weitere Empfindungen unterteilt.

2.12.4 Zytokine

Da sowohl der Standard als auch alle Proband*innenproben in doppelter Ausführung untersucht wurden, wurde zunächst der Mittelwert gebildet. Auf Grundlage der gemessenen Absorption des Standards und dessen bekannter Konzentration ist eine Regressionsgerade erstellt worden. Da in der vorliegenden Studie nur gesunde Proband*innen untersucht wurden, waren die gemessenen Absorptionen gering. Jedoch ist das ELISA-Kit auch für erkrankte Personen geeignet, weshalb der Standard auch deutlich höhere Konzentrationen berücksichtigt. Um dennoch die hier geringeren Konzentrationen genau darstellen zu können, wurde die Regressionsgerade mittels zweier Punkte gebildet. Der erste Punkt war die Standardabsorption, die oberhalb

der maximalen Zytokinabsorption lag. Der zweite Punkt spiegelte die geringste Zytokinabsorption wider. Diese war geringer als die der Standardabsorption bei 0 pg/ml (da im Standard noch weitere Lösungen enthalten waren). Um zu verhindern, dass die Zytokinkonzentration negative Werte annimmt, wurde die Absorption des Standards bei 0 pg/ml durch die geringste Absorption des Zytokins ersetzt. Anhand dieser Regressionsgeraden wurden die Zytokinkonzentrationen berechnet. Anschließend wurde für jede Testperson der Interventions- und Kontrollbedingung die Konzentrationsdifferenz zwischen Ausgangs- und Endwert berechnet. Diese Differenz wurde dann nach Yeo-Johnson transformiert, um der Normalverteilung für das LMM, welches auf einen Unterschied innerhalb der Interventions- und Kontrollbedingung testete, näher zu kommen. Der F-Test verglich zwischen Interventions- und Kontrollbedingung.

3 Ergebnisse

3.1 Ausschluss von Testpersonen

Insgesamt wurden 45 Proband*innen in die Studie aufgenommen. Davon gehörten 21 Proband*innen der jüngeren und 24 Proband*innen der älteren Kohorte an.

Bei der jungen Kohorte wurde die erste Probandin aufgrund von anfänglichen Messschwierigkeiten ausgeschlossen. Einen Termin für eine erneute Messung zu finden war nicht möglich.

Bei der älteren Kohorte wurden fünf Testpersonen ausgeschlossen. Die erste Probandin dieser Kohorte erhielt noch die Nervenregbarkeitsuntersuchung wie die junge Kohorte. Für eine bessere Vergleichbarkeit wurde sie aus der Auswertung entfernt. Zwei weitere Probandinnen konnten nicht in die Auswertung mit aufgenommen werden, da die Findung eines zweiten Messtermins nicht möglich war. Ebenfalls ausgeschlossen wurde eine Probandin wegen supraventrikulärer Tachykardie und der damit verbundenen Beeinflussung der HR. Die Auswertung der Fragebögen ergab, dass eine Probandin auf der Angstskala des HADS einen Punktwert von elf hatte, welches auch zum Studienausschluss führte.

In der Gesamtauswertung der Studie sind somit die Daten von 20 jüngeren Proband*innen und 19 älteren Proband*innen untersucht worden.

Im Verlauf der Auswertung stellte sich heraus, dass bei einigen Versuchspersonen während unterschiedlicher Messphasen BRS-Events gänzlich fehlten. Daher wurden die Daten von zwei jüngeren und zwei älteren Testpersonen aus der BRS-Statistik bei der Taktatmung 12/min entfernt. Ebenso wurde bei der Taktatmung 6/min die Daten einer jüngeren Probandin eliminiert. Übrig blieben somit bei der Taktatmung 12/min die BRS-Daten von 18 jungen Testpersonen, 10 Männer und 8 Frauen, und die Daten von 17 älteren Testpersonen, 9 Männer und 8 Frauen. Bei der Taktatmung 6/min blieben die Daten von 19 jungen Versuchspersonen (10 Männern und 9 Frauen) übrig. Bei der älteren Kohorte blieb die Stichprobenanzahl mit 19 Proband*innen unverändert. Die Stichprobenanzahl zur Untersuchung der anderen Parameter wurde durch diese Elimination nicht verändert.

3.2 Kollektivbeschreibung

Innerhalb der jungen und der alten Kohorte wurde untersucht, ob sich Männer und Frauen hinsichtlich Alter, body mass index (BMI), sBD, dBD und HR unterschieden. Dazu wurden die

Mittelwerte verglichen. Eine Signifikanztestung hatte nicht stattgefunden, da eine mögliche Signifikanz bei einer Fallzahl von zehn Probanden nicht aussagekräftig ist. Bei der jungen Kohorte mit einem durchschnittlichen Alter der Männer von 23 ± 1 Jahren (22 – 26 Jahre) und der Frauen von 23 ± 2 Jahren (21 – 26 Jahre) waren der sBD und der dBD bei den Männern höher als bei den Frauen (Tabelle 8). Dieser Unterschied war auch bei der alten Kohorte mit einem durchschnittlichen Alter der Männer von 57 ± 9 Jahren (40 – 70 Jahre) und der Frauen von 59 ± 9 Jahren (43 – 70 Jahre) zu beobachten (Tabelle 9). Bei den anderen Parametern fielen keine größeren Unterschiede in Abhängigkeit vom Geschlecht auf.

Tabelle 8: Geschlechtsunterschied der JK

Parameter	Geschlecht	MW \pm SD
Alter [Jahre]	Männer	23,40 \pm 1,35
	Frauen	23,30 \pm 1,64
BMI [$\frac{kg}{m^2}$]	Männer	22,67 \pm 2,33
	Frauen	21,13 \pm 1,65
sBD [mmHg]	Männer	111,21 \pm 6,28
	Frauen	101,40 \pm 10,69
dBD [mmHg]	Männer	71,03 \pm 4,01
	Frauen	61,65 \pm 8,79
HR [$\frac{1}{min}$]	Männer	77,32 \pm 6,81
	Frauen	76,34 \pm 9,69
MW und SD zur Untersuchung eines Geschlechtsunterschieds in der jungen Kohorte (JK). Aufzeichnung von sBD, dBD und HR während der Taktatmung 12/min vor Stimulation am Tragus.		

Tabelle 9: Geschlechtsunterschied der AK

Parameter	Geschlecht	MW \pm SD
Alter [Jahre]	Männer	56,70 \pm 8,74
	Frauen	59,44 \pm 9,42
BMI [$\frac{kg}{m^2}$]	Männer	29,78 \pm 7,50
	Frauen	24,04 \pm 4,49
sBD [mmHg]	Männer	123,17 \pm 11,77
	Frauen	107,75 \pm 19,13
dBD [mmHg]	Männer	86,76 \pm 10,77
	Frauen	65,65 \pm 8,76
HR [$\frac{1}{min}$]	Männer	72,30 \pm 7,07
	Frauen	69,09 \pm 12,32
MW und SD zur Untersuchung eines Geschlechtsunterschieds in der alten Kohorte (AK). Aufzeichnung von sBD, dBD und HR während der Taktatmung 12/min vor Stimulation am Tragus.		

Darüber hinaus wurde überprüft, ob die kardiovaskulären und autonomen Parameter, die bei der jungen und der alten Kohorte untersucht wurden, sich in Abhängigkeit vom Alter unterschieden. Bei den Parametern BRS und den beiden zeitbezogenen Herzratenvariabilitätsparametern SDNN und RMSSD fällt auf, dass die Mittelwerte der jungen Kohorte ca. doppelt so hoch waren wie die Mittelwerte der alten Kohorte, insbesondere bei der Taktatmung 6/min (Tabelle 10). Bei allen anderen Parametern waren die Mittelwertsunterschiede deutlich kleiner.

Tabelle 10: Alterseffekt bei Taktatmung mit 12/min und 6/min

Parameter	Alterseffekt bei 12/min		Alterseffekt bei 6/min	
	JK MW ± SD	AK MW ± SD	JK MW ± SD	AK MW ± SD
BRS [$\frac{\text{ms}}{\text{mmHg}}$]	18,18 ± 7,51	8,49 ± 3,88	24,20 ± 10,66	9,71 ± 5,44
SDNN [ms]	51,17 ± 18,61	30,10 ± 19,49	101,17 ± 26,69	44,54 ± 19,87
RMSSD [ms]	43,92 ± 20,29	26,45 ± 19,25	63,16 ± 23,75	26,16 ± 15,18
HF-HRV [%]	56,21 ± 17,26	45,47 ± 16,59	11,21 ± 4,12	13,46 ± 11,57
HR [$\frac{1}{\text{min}}$]	76,84 ± 8,17	70,78 ± 9,75	74,73 ± 7,26	70,36 ± 8,86
SV [ml]	76,53 ± 25,73	68,62 ± 10,13	75,51 ± 26,88	68,45 ± 9,64
TPRI [$\frac{\text{dyne} \times \text{s} \times \text{m}^2}{\text{cm}^5}$]	2277,64 ± 921,47	2970,78 ± 989,59	2351,77 ± 1036,54	2962,66 ± 999,99

MW und SD zur Untersuchung auf einen Altersunterschied in der jungen Kohorte (JK) und der alten Kohorte (AK) bei den Taktatmungen 12/min und 6/min. Aufgezeichnet wurden die Parameter vor der Stimulation am Tragus.

3.3 TFM Messung

Bei der jüngeren Kohorte wurde anders als bei der älteren Kohorte zusätzlich eine Untersuchung der Nervenerregbarkeit durchgeführt. Daher werden diese beiden Kohorten zunächst getrennt betrachtet. In den Kapiteln 3.3.3 – 3.3.4 und 3.3.7 – 3.3.8 schließt sich dann die Betrachtung als Gesamtkohorte an, wodurch kleinere Effekte zur Darstellung gebracht werden sollen. Im Folgenden werden die Parameter zunächst graphisch betrachtet, im Anschluss folgt dann jeweils die tabellarische Darstellung mit Signifikanzen des Stimulations- und Nacheffekts. Am Ende dieses Kapitels schließt sich die tabellarische Darstellung des Gesamteffekts an.

3.3.1 Graphische Darstellung von BRS, SDNN, RMSSD, HF-HRV und HR

Für die statistische Auswertung der Parameter BRS, HF-HRV und HR wurde eine individuelle Standardisierung mit dem Ausgangswert vorgenommen (siehe 2.12.1), weshalb im Folgenden auch die graphische Darstellung mit standardisierten Einheiten (s. E.) erfolgt. Bei dieser Art der statistischen Auswertung wurde bei jeder Testperson der Mittelwert der Ausgangsphase null, daher wurde diese Phase graphisch nicht dargestellt. Bei der Stimulations- und Erholungsphase wurde für jede Versuchsperson der individuelle Mittelwert aufgetragen, welcher die individuelle Abweichung vom Ausgangswert anzeigt. Bei den zeitbezogenen Herzratenvariabilitätsparamete-

tern SDNN und RMSSD wurde anders als bei den vorher genannten Parametern bei jeder Versuchsperson für jede Messphase nur ein Wert errechnet. Aus diesem Grund fehlt die Standardabweichung für die Berechnung der Standardisierung. Daher erfolgt die Darstellung dieser beiden Parameter nicht mit s. E. und alle drei Messphasen, einschließlich Ausgangsphase, werden dargestellt.

Die BRS gibt den Zustand des ANS wieder. Ein Anstieg der Messgröße charakterisiert eine erhöhte vagale Aktivität, ein Abfall eine erhöhte sympathische Aktivität (siehe 1.1.3). Beim Betrachtungszeitraum der Taktatmung 12/min, also der Phase, die den Grundzustand des ANS widerspiegelt, blieb bei der jungen Kohorte die BRS unter der Interventionsbedingung am Tragus annähernd konstant. Unter der Kontrollstimulation am Ohrläppchen hingegen stieg der Parameter sowohl in der Stimulations- als auch in der Erholungsphase an (Abbildung 6). In der Stimulationsphase der älteren Kohorte wurde zusätzlich ein Anstieg (0,3 s. E.) der BRS bei der Intervention deutlich. Stärker war jedoch der Anstieg mit 0,45 s. E. unter der Kontrollbedingung.

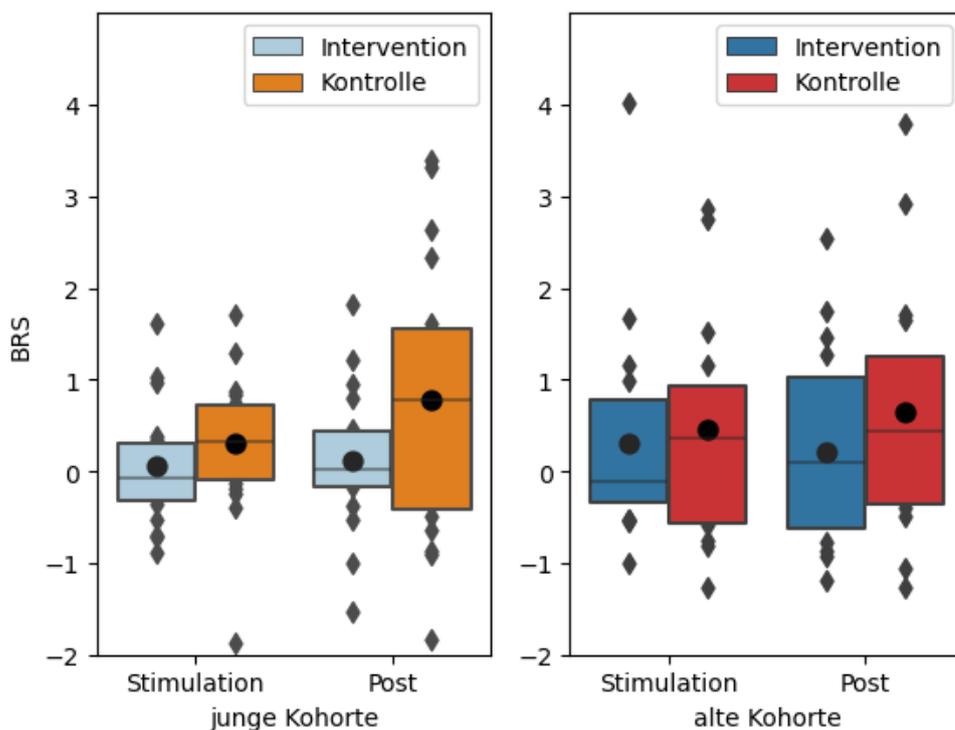


Abbildung 6: BRS in JK und AK bei 12/min. BRS der jungen Kohorte (JK) und der alten Kohorte (AK) während Taktatmung 12/min. Kein signifikanter Unterschied innerhalb sowie zwischen Interventions- und Kontrollbedingung. BRS angegeben in individuellen standardisierten Einheiten (s. E.) in Bezug zum individuellen Ausgangswert. Dargestellt sind die Mittelwerte • der Stimulations- (Stimulation) und Erholungsphase (Post). ♦ Individuelle Mittelwerte der Proband*innen, die sich innerhalb des 1. und 4. Quartils befinden.

Bei der Taktatmung 6/min, also der Phase mit maximaler parasympathischer Aktivität, stieg bei der jungen Kohorte unter der Intervention die BRS sowohl in der Stimulations- als auch in der Erholungsphase an, während die BRS bei der Kontrollbedingung erst in der Erholungsphase anstieg (Abbildung 7). Dieser Mittelwertanstieg war mit 0,64 s. E. größer als bei der Intervention. Bei der älteren Kohorte wurden Veränderungen v. a. in der Stimulationsphase ersichtlich, nämlich ein Anstieg um 0,47 s. E. unter Interventions- und um 0,55 s. E. unter Kontrollbedingung.

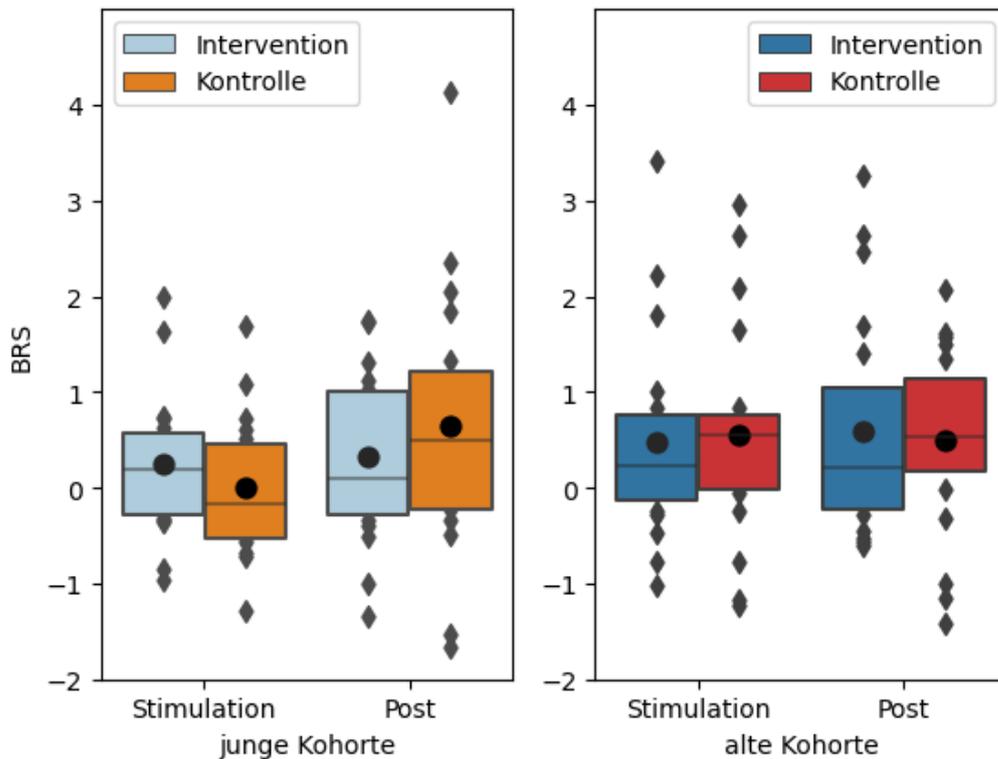


Abbildung 7: BRS in JK und AK bei 6/min. BRS der jungen Kohorte (JK) und der alten Kohorte (AK) während Taktatmung 6/min. Signifikanter Nacheffekt ($p=0,005$) unter Kontrollbedingung in junger Kohorte sowie Stimulationseffekt ($p=0,014$) unter Interventionsbedingung in alter Kohorte. Zwischen Interventions- und Kontrollbedingung kein signifikanter Unterschied. BRS angegeben in individuellen standardisierten Einheiten (s. E.) in Bezug zum individuellen Ausgangswert. Dargestellt sind die Mittelwerte • der Stimulations- (Stimulation) und Erholungsphase (Post). ♦ Individuelle Mittelwerte der Proband*innen, die sich innerhalb des 1. und 4. Quartils befinden.

Die SDNN ist ein zeitbezogener Parameter der HRV und bildet die Gesamtvariabilität ab (siehe 2.5). Die Betrachtung der Abbildung 8 macht deutlich, dass die SDNN der jungen Kohorte mit einer Differenz von ca. 20 ms stets über der SDNN der alten Kohorte lag. Bei der Kontrolle der jungen Kohorte stieg der Parameter in der Stimulationsphase um 5,72 ms an und fiel anschließend um -3,4 ms ab. Bei der Intervention hingegen veränderte sich die SDNN mit einem Anstieg um 4,75 ms erst in der Erholungsphase. Bis auf einen Anstieg um 2,71 ms von der

Ausgangs- zur Stimulationsphase bei der Kontrolluntersuchung blieben in der älteren Kohorte die Werte annähernd konstant.

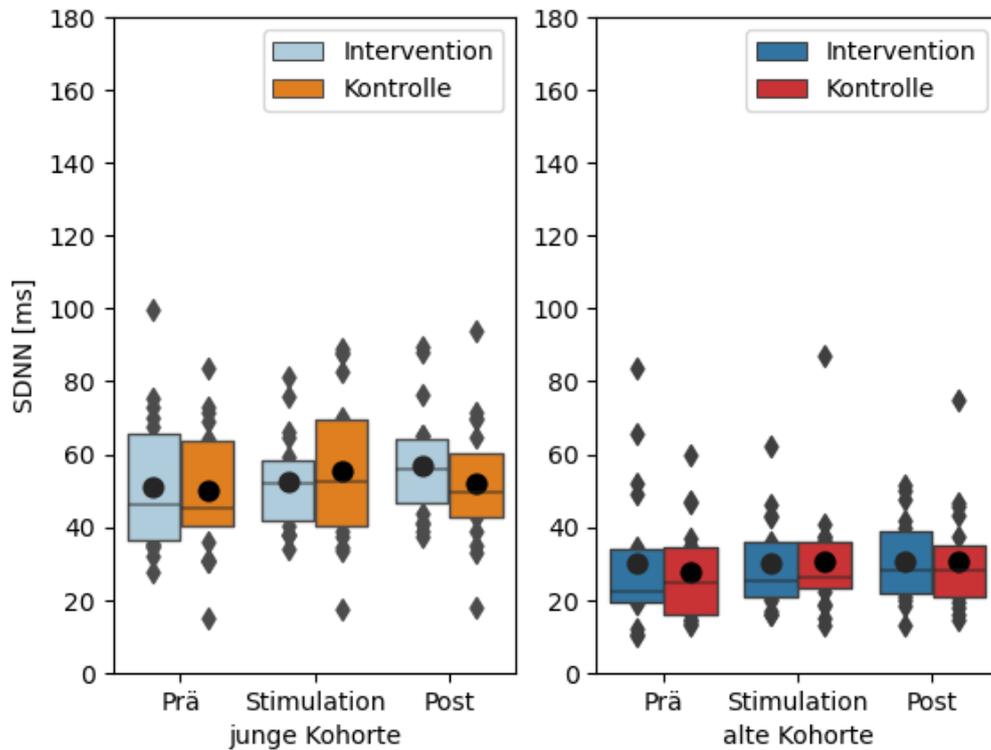


Abbildung 8: SDNN in JK und AK bei 12/min. SDNN der jungen Kohorte (JK) und der alten Kohorte (AK) während der Taktatmung 12/min. Kein signifikanter Unterschied innerhalb sowie zwischen Interventions- und Kontrollbedingung. Dargestellt sind die Mittelwerte • der Ausgangs- (Prä), Stimulations- (Stimulation) und Erholungsphase (Post). ♦ Individuelle Werte der Proband*innen, die sich innerhalb des 1. und 4. Quartils befinden.

Wie bei der Taktatmung 12/min ist auch bei der Taktatmung 6/min ein deutlicher Unterschied der SDNN zwischen junger und alter Kohorte zu erkennen (Abbildung 9). Mit einer Differenz von ca. 50 ms ist der Unterschied hier noch stärker ausgeprägt als bei der schnelleren Atemfrequenz. Der Vergleich der Mittelwerte legt dar, dass diese in der jungen Kohorte stetig anstiegen, sodass die Differenz zwischen Ausgangs- und Erholungsphase bei der Interventionsuntersuchung 6,45 ms und bei der Kontrolluntersuchung 5,44 ms betrug. Das gleiche Reaktionsmuster war auch bei der Intervention der alten Kohorte zu erkennen, während bei der Kontrolle auf einen Anstieg (5,07 ms) ein Abfall (-3,54 ms) folgte.

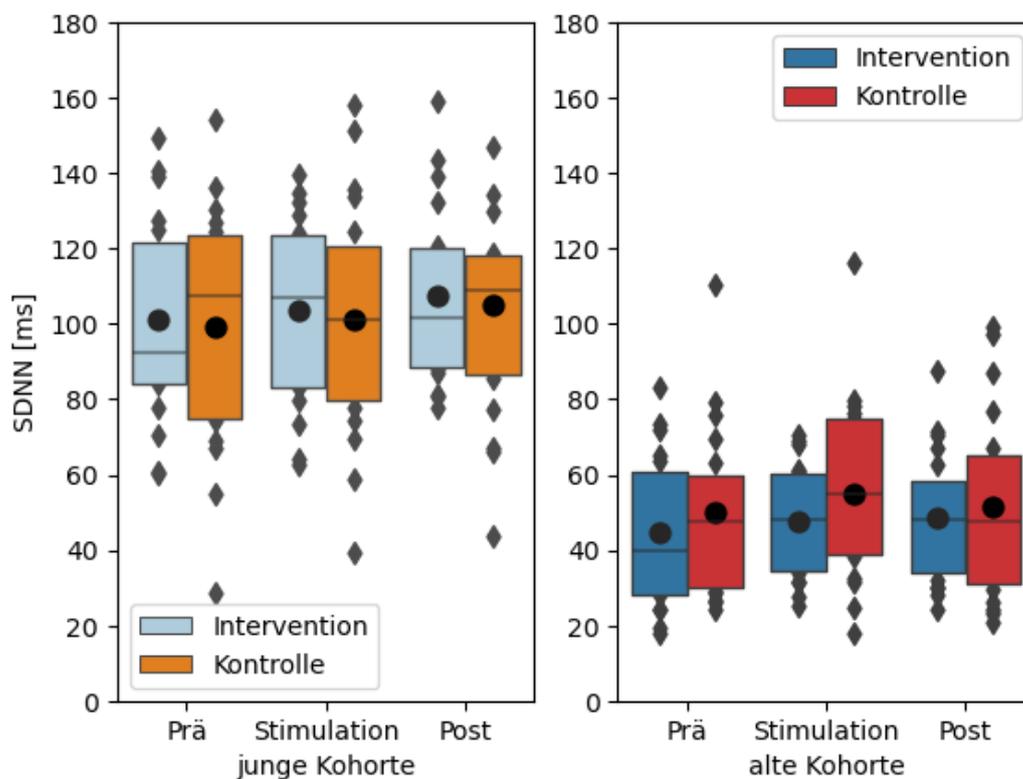


Abbildung 9: SDNN in JK und AK bei 6/min. SDNN der jungen Kohorte (JK) und der alten Kohorte (AK) während der Taktatmung 6/min. Kein signifikanter Unterschied innerhalb sowie zwischen Interventions- und Kontrollbedingung. Dargestellt sind die Mittelwerte • der Ausgangs- (Prä), Stimulations- (Stimulation) und Erholungsphase (Post). ♦ Individuelle Werte der Proband*innen, die sich innerhalb des 1. und 4. Quartils befinden.

Ein weiterer zeitbezogener HRV-Parameter ist die RMSSD, welche die Kurzzeitvariabilität widerspiegelt und Indikator der parasympathischen Aktivität ist (siehe 2.5). Die Abbildung 10 zeigt, dass die Mittelwerte dieser parasympathischen Kenngröße mit ca. 40 ms in der jungen Kohorte über denen der alten Kohorte mit ca. 25 ms lagen. Graphisch fällt auf, dass unter der Interventionsbedingung die Mittelwerte leicht abfielen (junge Kohorte: -2,64 ms; alte Kohorte: -3,6 ms) und in der Erholungsphase wieder anstiegen. Gegensätzlich war der Effekt unter der Kontrollbedingung. Hier stieg der Mittelwert während der Stimulationsphase (junge Kohorte: 1,71 ms; alte Kohorte: 1,43 ms) und sank bzw. stagnierte während der Erholungsphase.

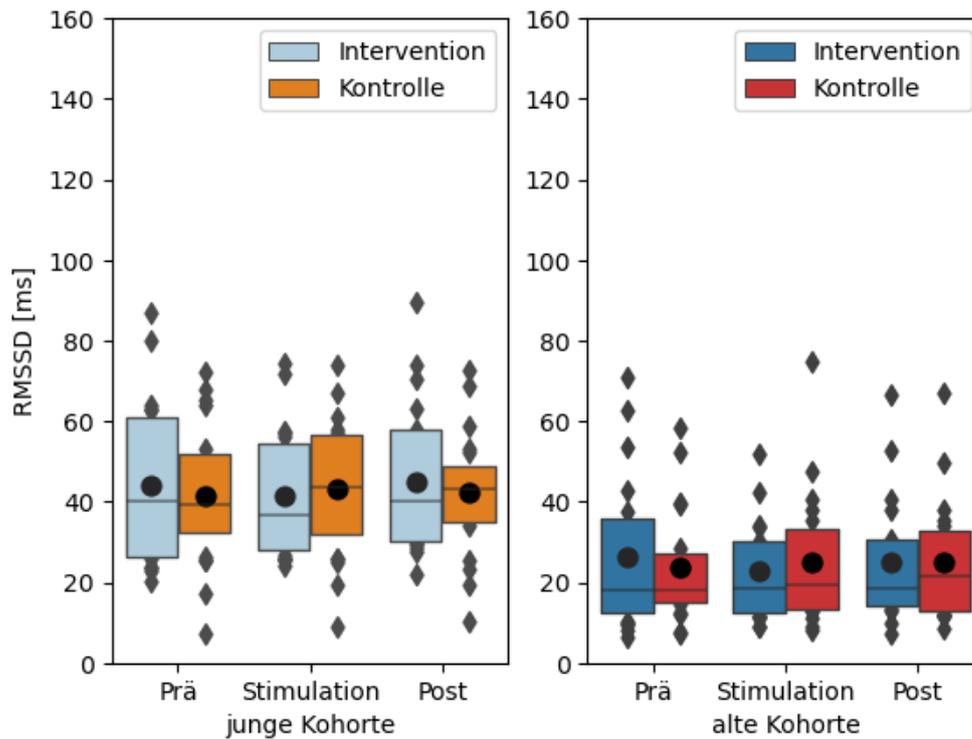


Abbildung 10: RMSSD in JK und AK bei 12/min. RMSSD der jungen Kohorte (JK) und der alten Kohorte (AK) während der Taktatmung 12/min. Kein signifikanter Unterschied innerhalb sowie zwischen Interventions- und Kontrollbedingung. Dargestellt sind die Mittelwerte • der Ausgangs- (Prä), Stimulations- (Stimulation) und Erholungsphase (Post). ♦ Individuelle Werte der Proband*innen, die sich innerhalb des 1. und 4. Quartils befinden.

Auch bei der Taktatmung 6/min wurde sichtbar, dass die Mittelwerte der RMSSD der jungen Kohorte durchweg über denen der alten Kohorte lagen (Abbildung 11). Die Differenz betrug ca. 35 ms. In der jungen Kohorte stieg der Mittelwert über alle Phasen an. Bei der Intervention war der größte Anstieg mit 2,78 ms in der Erholungsphase, während bei der Kontrolle der größte Anstieg mit 2,94 ms in der Stimulationsphase stattfand. Das letztgenannte Reaktionsmuster fand sich auch unter der Kontrollbedingung der alten Kohorte wieder (3,91 ms), woraufhin dann die RMSSD abfiel. Unter der Interventionsbedingung dieser Kohorte war ebenfalls in der Stimulationsphase ein Anstieg zu beobachten (4,68 ms).

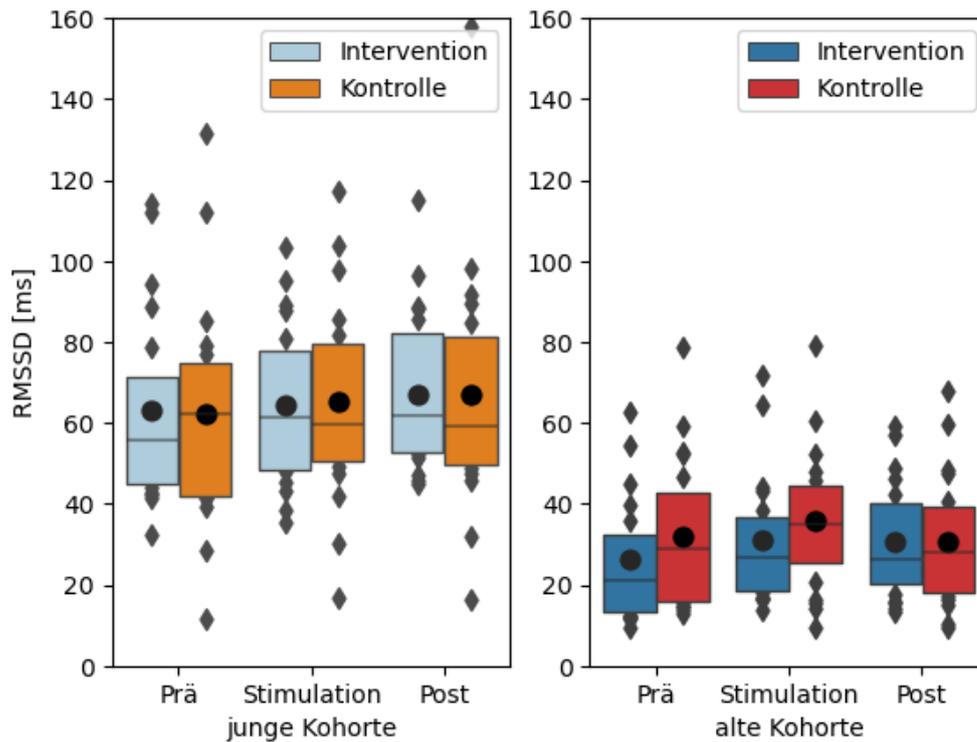


Abbildung 11: RMSSD in JK und AK bei 6/min. RMSSD der jungen Kohorte (JK) und der alten Kohorte (AK) während der Taktatmung 6/min. Kein signifikanter Unterschied innerhalb sowie zwischen Interventions- und Kontrollbedingung. Dargestellt sind die Mittelwerte • der Ausgangs- (Prä), Stimulations- (Stimulation) und Erholungsphase (Post). ♦ Individuelle Werte der Proband*innen, die sich innerhalb des 1. und 4. Quartils befinden.

Die HF-HRV ist ein frequenzbezogener Parameter und bildet die parasympathische Aktivität ab (siehe 0). Bei der Betrachtung der Veränderungen im Zeitverlauf wurde ersichtlich, dass diese Messgröße bei der Interventionsuntersuchung der jungen Kohorte zunächst anstieg und dann mit einer Differenz von 0,16 s. E. abfiel (Abbildung 12). Gegensätzlich waren die Effekte bei der Kontrolluntersuchung. Bei der alten Kohorte pendelten die Werte bis auf die Abnahme in der Erholungsphase bei der Intervention (-0,07 s. E.) um den Ausgangswert.

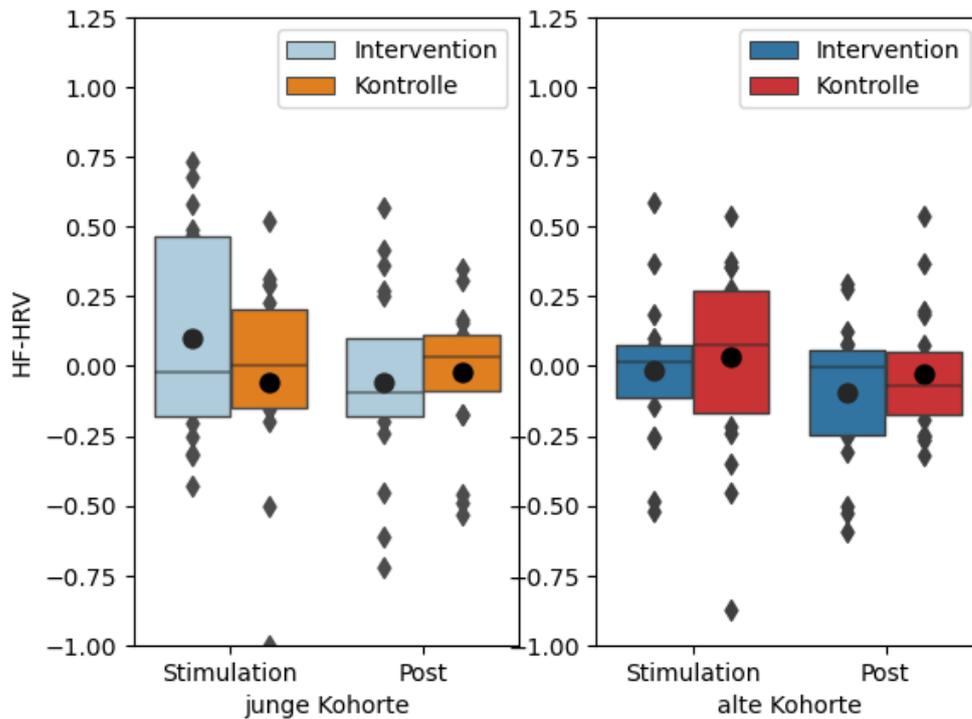


Abbildung 12: HF-HRV in JK und AK bei 12/min. HF- HRV der jungen Kohorte (JK) und der alten Kohorte (AK) während Taktatmung 12/min. Kein signifikanter Unterschied innerhalb sowie zwischen Interventions- und Kontrollbedingung. HF- HRV angegeben in individuellen standardisieren Einheiten (s. E.) in Bezug zum individuellen Ausgangswert. Dargestellt sind die Mittelwerte • der Stimulations- (Stimulation) und Erholungsphase (Post). ♦ Individuelle Mittelwerte der Proband*innen, die sich innerhalb des 1. und 4. Quartils befinden.

Bei der jungen Kohorte zeigte die HF-HRV unter Interventionsbedingung bei der Stimulationsphase mit 0,08 s. E. einen doppelt so großen Anstieg als unter der Kontrollbedingung (Abbildung 13). Auch bei der Intervention der alten Kohorte stieg die HF-HRV an. Es folgte jedoch mit 0,18 s. E. ein doppelt so großer Abfall. Bei der Kontrolluntersuchung hingegen veränderte sich die HRV kaum.

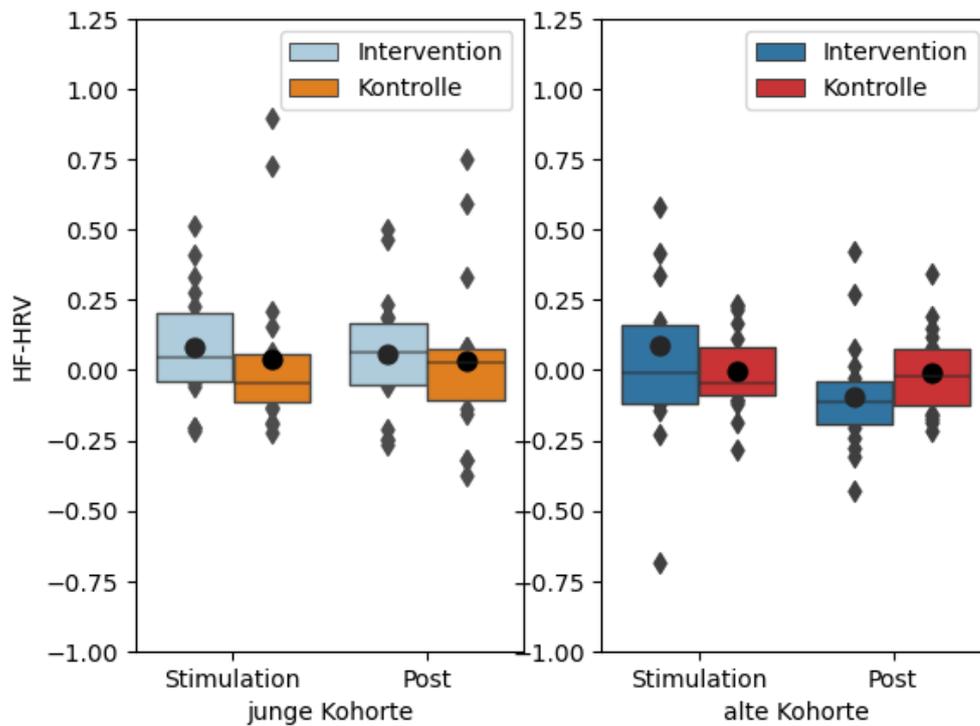


Abbildung 13: HF-HRV in JK und AK bei 6/min. HF- HRV der jungen Kohorte (JK) und der alten Kohorte (AK) während Taktatmung 6/min. Signifikanter Nacheffekt ($p=0,004$) unter Interventionsbedingung in alter Kohorte. Zwischen Interventions- und Kontrollbedingung kein signifikanter Unterschied. HF- HRV angegeben in individuellen standardisierten Einheiten (s. E.) in Bezug zum individuellen Ausgangswert. Dargestellt sind die Mittelwerte • der Stimations- (Stimulation) und Erholungsphase (Post). ♦ Individuelle Mittelwerte der Proband*innen, die sich innerhalb des 1. und 4. Quartils befinden.

Die HR stieg bei der Intervention der jungen Kohorte stetig an, während sie im Unterschied dazu bei der Kontrolle durchweg sank (Abbildung 14). Ein gegensätzliches Bild zeigte sich in der alten Kohorte. Hier sank die HR unter der Interventionsbedingung, während dieser Parameter bei der Kontrolluntersuchung anstieg und erst in der Erholungsphase abfiel.

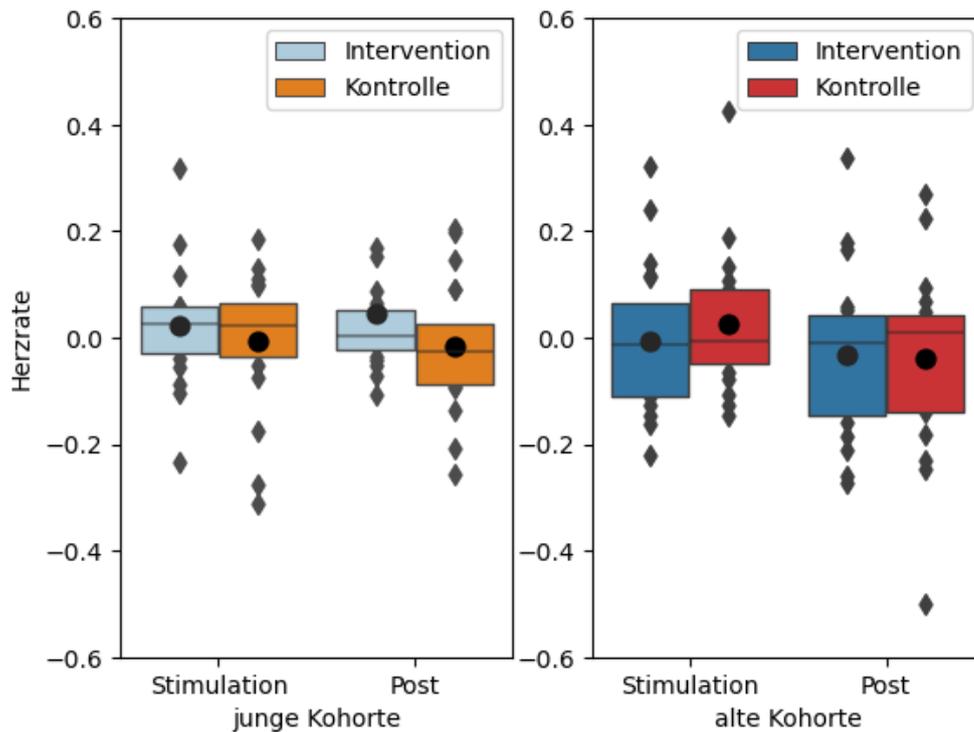


Abbildung 14: HR in JK und AK bei 12/min. HR der jungen Kohorte (JK) und der alten Kohorte (AK) während Taktatmung 12/min. Kein signifikanter Unterschied innerhalb sowie zwischen Interventions- und Kontrollbedingung. HR angegeben in individuellen standardisierten Einheiten (s. E.) in Bezug zum individuellen Ausgangswert. Dargestellt sind die Mittelwerte • der Stimations- (Stimulation) und Erholungsphase (Post). ♦ Individuelle Mittelwerte der Proband*innen, die sich innerhalb des 1. und 4. Quartils befinden.

Die gemessenen Abnahmen der HR bei der jungen Kohorte waren so gering, dass sie graphisch nicht zum Vorschein kommen (Abbildung 15). Das gleiche galt auch für die Kontrolluntersuchung der älteren Kohorte. Bei der Intervention dieser Kohorte hingegen war ein visueller Anstieg der HR zu beobachten. Auch der Abfall in der im Anschluss stattfindenden Erholungsphase wurde ersichtlich (-0,04 s. E.).

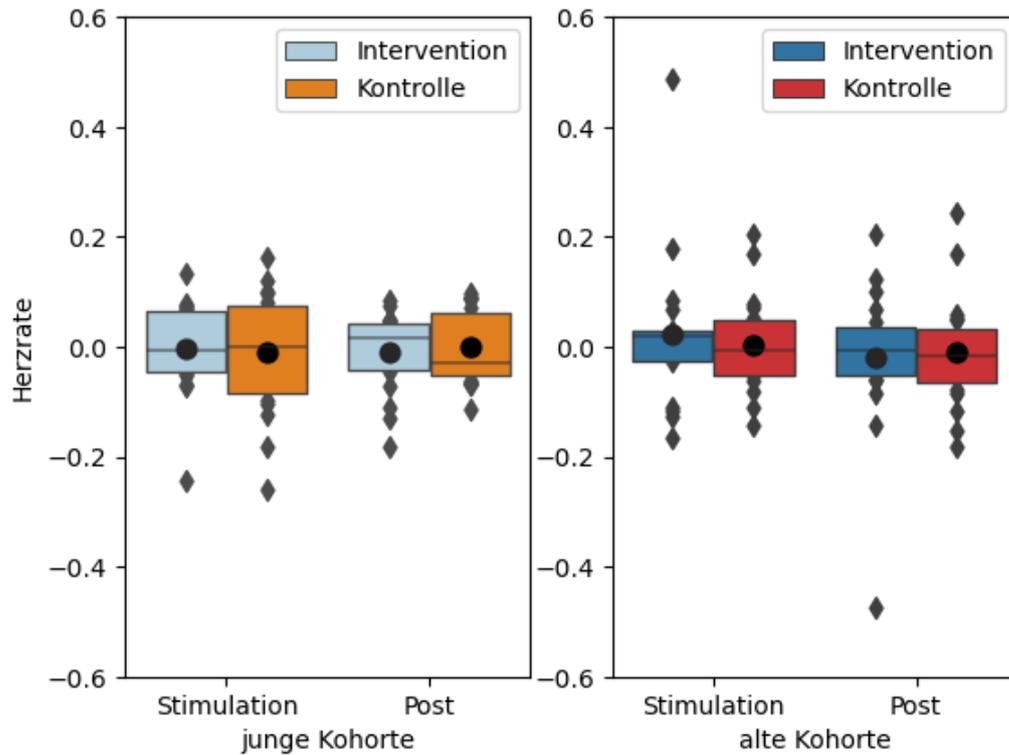


Abbildung 15: HR in JK und AK bei 6/min. HR der jungen Kohorte (JK) und der alten Kohorte (AK) während Taktatmung 6/min. Kein signifikanter Unterschied innerhalb sowie zwischen Interventions- und Kontrollbedingung. HR angegeben in individuellen standardisierten Einheiten (s. E.) in Bezug zum individuellen Ausgangswert. Dargestellt sind die Mittelwerte • der Stimations- (Stimulation) und Erholungsphase (Post). ♦ Individuelle Mittelwerte der Proband*innen, die sich innerhalb des 1. und 4. Quartils befinden.

3.3.2 F-Test von BRS, SDNN, RMSSD, HF-HRV und HR

Der F-Test, der die Konditionen, Intervention am Tragus und Kontrolle am Ohr läppchen miteinander verglichen hatte, ergab weder in der jungen Kohorte (Tabelle 11) noch in der alten Kohorte (Tabelle 12) einen signifikanten Unterschied. Hinsichtlich eines Effekts wurden die Parameter BRS, SDNN, RMSSD, HF-HRV sowie die HR untersucht. Der Betrachtungszeitraum war die Taktatmung 12/min. Bei der Testung innerhalb der Konditionen mittels LMM zeigte sich ebenfalls weder bei der jungen noch bei der alten Kohorte ein signifikanter Stimulations- oder Nacheffekt.

Tabelle 11: F-Test BRS, SDNN, RMSSD, HF-HRV und HR in JK bei 12/min

Parameter	Kon- di- tion	Aus- gangs- phase MW ± SD	Stimula- tions- phase MW ± SD	Erho- lungs- phase MW ± SD	LMM: Stimulations- effekt	LMM: Nacheffekt	F-Test
BRS [s. E.]	Inter- ven- tion	0	0,05 ± 0,65	0,11 ± 0,78	n.s. (p=0,832)	n.s. (p=0,810)	n.s. (p=0,158)
	Kon- trolle	0	0,30 ± 0,78	0,78 ± 1,51	n.s. (p=0,229)	n.s. (p=0,050)	
SDNN [ms]	Inter- ven- tion	51,17 ± 18,61	52,31 ± 12,88	57,06 ± 15,12	n.s. (p=0,708)	n.s. (p=0,119)	n.s. (p=0,172)
	Kon- trolle	49,88 ± 17,51	55,60 ± 20,28	52,21 ± 16,60	n.s. (p=0,061)	n.s. (p=0,267)	
RMSSD [ms]	Inter- ven- tion	43,92 ± 20,29	41,28 ± 15,85	44,88 ± 18,39	n.s. (p=0,340)	n.s. (p=0,193)	n.s. (p=0,409)
	Kon- trolle	41,57 ± 17,24	43,28 ± 16,88	42,17 ± 15,41	n.s. (p=0,535)	n.s. (p=0,687)	
HF-HRV [s. E.]	Inter- ven- tion	0	0,10 ± 0,37	-0,06 ± 0,32	n.s. (p=0,257)	n.s. (p=0,066)	n.s. (p=0,234)
	Kon- trolle	0	-0,06 ± 0,41	-0,02 ± 0,24	n.s. (p=0,482)	n.s. (p=0,650)	
HR [s. E.]	Inter- ven- tion	0	0,02 ± 0,11	0,05 ± 0,15	n.s. (p=0,505)	n.s. (p=0,481)	n.s. (p=0,405)
	Kon- trolle	0	-0,01 ± 0,13	-0,02 ± 0,12	n.s. (p=0,845)	n.s. (p=0,735)	

F-Test der jungen Kohorte (JK) zum Vergleich der Konditionen Intervention am Tragus mit Kontrolle am Ohrfläppchen. LMM untersuchte innerhalb der Kondition das Vorliegen eines Stimulations- und Nacheffekts. Für Stimulationseffekt Vergleich Ausgangsphase mit Stimulationsphase, für Nacheffekt Vergleich Stimulationsphase mit Erholungsphase. s. E.= standardisierte Einheiten. Dabei wurde der MW jeder Testperson in der Ausgangsphase null. Stimulations- und Erholungsphase zeigt MW und SD dieser individuellen Abweichung vom Ausgangswert. Aufzeichnung während Taktatmung 12/min. $\alpha=0,05$

Tabelle 12: F-Test BRS, SDNN, RMSSD, HF-HRV und HR in AK bei 12/min

Parameter	Kon- di- tion	Aus- gangs- phase MW ± SD	Stimula- tions- phase MW ± SD	Erho- lungs- phase MW ± SD	LMM: Stimulations- effekt	LMM: Nacheffekt	F-Test
BRS [s. E.]	Inter- vention	0	0,30 ± 1,19	0,22 ± 1,06	n.s. (p=0,343)	n.s. (p=0,786)	n.s. (p=0,634)
	Kon- trolle	0	0,45 ± 1,18	0,64 ± 1,36	n.s. (p=0,158)	n.s. (p=0,550)	
SDNN [ms]	Inter- vention	30,10 ± 19,49	30,08 ± 12,25	30,38 ± 11,34	n.s. (p=0,995)	n.s. (p=0,926)	n.s. (p=0,805)
	Kon- trolle	27,74 ± 13,38	30,45 ± 15,58	30,39 ± 14,49	n.s. (p=0,394)	n.s. (p=0,985)	
RMSSD [ms]	Inter- vention	26,45 ± 19,25	22,85 ± 12,27	24,84 ± 15,46	n.s. (p=0,227)	n.s. (p=0,503)	n.s. (p=0,484)
	Kon- trolle	23,51 ± 14,35	24,94 ± 16,73	25,09 ± 14,83	n.s. (p=0,631)	n.s. (p=0,960)	
HF-HRV [s. E.]	Inter- vention	0	-0,02 ± 0,26	-0,09 ± 0,25	n.s. (p=0,823)	n.s. (p=0,270)	n.s. (p=0,790)
	Kon- trolle	0	0,03 ± 0,34	-0,03 ± 0,22	n.s. (p=0,659)	n.s. (p=0,412)	
HR [s. E.]	Inter- vention	0	-0,01 ± 0,14	-0,03 ± 0,16	n.s. (p=0,862)	n.s. (p=0,512)	n.s. (p=0,755)
	Kon- trolle	0	0,03 ± 0,13	-0,04 ± 0,18	n.s. (p=0,515)	n.s. (p=0,099)	

F-Test der alten Kohorte (AK) zum Vergleich der Konditionen Intervention am Tragus mit Kontrolle am Ohrläppchen. LMM untersuchte innerhalb der Kondition das Vorliegen eines Stimulations- und Nacheffekts. Für Stimulationseffekt Vergleich Ausgangsphase mit Stimulationsphase, für Nacheffekt Vergleich Stimulationsphase mit Erholungsphase. s. E.= standardisierte Einheiten. Dabei wurde der MW jeder Testperson in der Ausgangsphase null. Stimulations- und Erholungsphase zeigt MW und SD dieser individuellen Abweichung vom Ausgangswert. Aufzeichnung während Taktatmung 12/min. $\alpha=0,05$

Wie bei der Taktatmung 12/min zeigte auch der F-Test der jungen (Tabelle 13) und alten Kohorte (Tabelle 14) während der Taktatmung 6/min keinen signifikanten Unterschied. Bei der Untersuchung innerhalb der Konditionen wurde bei Interventionsuntersuchung der älteren Kohorte ein Nacheffekt bei der HF-HRV ($p=0,014$) ersichtlich. Unter der Kontrollbedingung manifestierte sich bei der BRS ein Nacheffekt in der jungen ($p=0,005$) und ein Stimulationseffekt in der alten Kohorte ($p=0,014$).

Tabelle 13: F-Test BRS, SDNN, RMSSD, HF-HRV und HR in JK bei 6/min

Parameter	Kon- di- tion	Aus- gangs- phase MW ± SD	Stimula- tions- phase MW ± SD	Erho- lungs- phase MW ± SD	LMM: Stimulations- effekt	LMM: Nacheffekt	F-Test
BRS [s. E.]	Inter- ven- tion	0	0,25 ± 0,74	0,32 ± 0,88	n.s. (p=0,287)	n.s. (p=0,762)	n.s. (p=0,207)
	Kon- trolle	0	-0,01 ± 0,72	0,65 ± 1,38	n.s. (p=0,979)	p=0,005	
SDNN [ms]	Inter- ven- tion	101,17 ± 26,70	103,69 ± 23,59	107,62 ± 23,10	n.s. (p=0,590)	n.s. (p=0,401)	n.s. (p=0,986)
	Kon- trolle	99,41 ± 32,23	100,98 ± 30,88	104,85 ± 32,37	n.s. (p=0,737)	n.s. (p=0,407)	
RMSSD [ms]	Inter- ven- tion	63,16 ± 23,74	64,27 ± 19,60	67,05 ± 19,30	n.s. (p=0,768)	n.s. (p=0,461)	n.s. (p=0,943)
	Kon- trolle	62,23 ± 28,00	65,17 ± 24,88	66,93 ± 29,82	n.s. (p=0,435)	n.s. (p=0,639)	
HF-HRV [s. E.]	Inter- ven- tion	0	0,08 ± 0,20	0,06 ± 0,21	n.s. (p=0,136)	n.s. (p=0,633)	n.s. (p=0,868)
	Kon- trolle	0	0,04 ± 0,29	0,03 ± 0,28	n.s. (p=0,458)	n.s. (p=0,867)	
HR [s. E.]	Inter- ven- tion	0	-0,00 ± 0,08	-0,01 ± 0,10	n.s. (p=0,919)	n.s. (p=0,690)	n.s. (p=0,874)
	Kon- trolle	0	-0,01 ± 0,11	-0,00 ± 0,07	n.s. (p=0,680)	n.s. (p=0,740)	

F-Test der jungen Kohorte (JK) zum Vergleich der Konditionen Intervention am Tragus mit Kontrolle am Ohrläppchen. LMM untersuchte innerhalb der Kondition das Vorliegen eines Stimulations- und Nacheffekts. Für Stimulationseffekt Vergleich Ausgangsphase mit Stimulationsphase, für Nacheffekt Vergleich Stimulationsphase mit Erholungsphase. s. E.= standardisierte Einheiten. Dabei wurde der MW jeder Testperson in der Ausgangsphase null. Stimulations- und Erholungsphase zeigt MW und SD dieser individuellen Abweichung vom Ausgangswert. Aufzeichnung während Taktatmung 6/min. $\alpha=0,05$

Tabelle 14: F-Test BRS, SDNN, RMSSD, HF-HRV und HR in AK bei 6/min

Parameter	Kon- di- tion	Aus- gangs- phase MW \pm SD	Stimula- tions- phase MW \pm SD	Erho- lungs- phase MW \pm SD	LMM: Stimulations- effekt	LMM: Nacheffekt	F-Test
BRS [s. E.]	Inter- vention	0	0,47 \pm 1,06	0,60 \pm 1,16	n.s. (p=0,068)	n.s. (p=0,640)	n.s. (p=0,862)
	Kon- trolle	0	0,55 \pm 1,14	0,50 \pm 0,96	p=0,014	n.s. (p=0,815)	
SDNN [ms]	Inter- vention	44,54 \pm 19,87	47,50 \pm 14,57	48,53 \pm 17,44	n.s. (p=0,359)	n.s. (p=0,750)	n.s. (p=0,607)
	Kon- trolle	49,86 \pm 22,71	54,93 \pm 24,02	51,39 \pm 25,19	n.s. (p=0,117)	n.s. (p=0,273)	
RMSSD [ms]	Inter- vention	26,16 \pm 15,18	30,84 \pm 16,02	30,79 \pm 14,26	n.s. (p=0,094)	n.s. (p=0,985)	n.s. (p=0,261)
	Kon- trolle	31,88 \pm 18,39	35,79 \pm 17,23	30,52 \pm 16,47	n.s. (p=0,163)	n.s. (p=0,059)	
HF-HRV [s. E.]	Inter- vention	0	0,09 \pm 0,40	-0,09 \pm 0,20	n.s. (p=0,170)	p=0,004	n.s. (p=0,157)
	Kon- trolle	0	-0,00 \pm 0,14	-0,01 \pm 0,15	n.s. (p=0,943)	n.s. (p=0,922)	
HR [s. E.]	Inter- vention	0	0,02 \pm 0,14	-0,02 \pm 0,14	n.s. (p=0,468)	n.s. (p=0,173)	n.s. (p=0,781)
	Kon- trolle	0	0,00 \pm 0,09	-0,01 \pm 0,10	n.s. (p=0,929)	n.s. (p=0,704)	

F-Test der alten Kohorte (AK) zum Vergleich der Konditionen Intervention am Tragus mit Kontrolle am Ohrläppchen. LMM untersuchte innerhalb der Kondition das Vorliegen eines Stimulations- und Nacheffekts. Für Stimulationseffekt Vergleich Ausgangsphase mit Stimulationsphase, für Nacheffekt Vergleich Stimulationsphase mit Erholungsphase. s. E.= standardisierte Einheiten. Dabei wurde der MW jeder Testperson in der Ausgangsphase null. Stimulations- und Erholungsphase zeigt MW und SD dieser individuellen Abweichung vom Ausgangswert. Aufzeichnung während Taktatmung 6/min. $\alpha=0,05$

3.3.3 Graphische Darstellung BRS, SDNN, RMSSD, HF-HRV, HR in Gesamtkohorte

Um die Übersichtlichkeit zu wahren, werden im Folgenden, anders als bei der jungen und der alten Kohorte, nur diejenigen Parameter visualisiert, bei denen die statistische Auswertung ein signifikantes oder zur Signifikanz tendierendes Ergebnis zeigten. Definiert wurde die letztere

Grenze bei $p < 0,1$. Die detailliertere Darstellung des statistischen Ergebnisses findet sich im nächsten Unterkapitel.

Bei der Taktatmung 12/min stieg die BRS unter der Interventionsbedingung nur leicht an (0,17 s. E.) und blieb auch während der Erholungsphase auf diesem Niveau (Abbildung 16). Bei der Kontrolluntersuchung hingegen stieg die BRS mit 0,37 s. E. in der Stimulationsphase und mit 0,35 s. E. in der Erholungsphase deutlich stärker an.

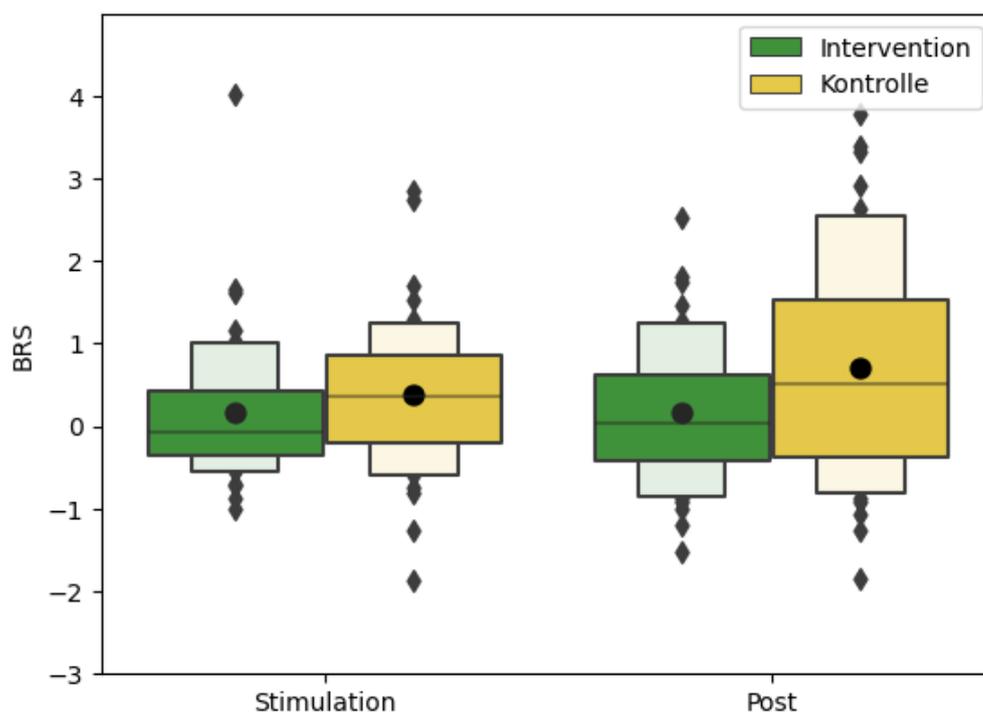


Abbildung 16: BRS in GK bei 12/min. BRS der Gesamtkohorte (GK) während Taktatmung 12/min. Zur Signifikanz tendierender Stimulations- ($p=0,061$) und Nacheffekt ($p=0,086$) unter Kontrollbedingung. Zwischen Interventions- und Kontrollbedingung kein signifikanter Unterschied. BRS angegeben in individuellen standardisierten Einheiten (s. E.) in Bezug zum individuellen Ausgangswert. Dargestellt sind die Mittelwerte • der Stimulations- (Stimulation) und Erholungsphase (Post). Die dunkler angefärbten Boxen umfassen 50 % der Werte, zusammen mit den heller angefärbten Boxen werden 75 % der Werte berücksichtigt. ♦ Individuelle Mittelwerte der Proband*innen, die kleiner oder größer als 75 % der Werte sind.

Die Anstiege der SDNN unter der Interventionsbedingung waren mit 0,58 s. E. in der Stimulations- und 2,58 s. E. in der Erholungsphase geringer ausgeprägt als der Anstieg um 4,25 s. E. in der Stimulationsphase der Kontrollbedingung (Abbildung 17).

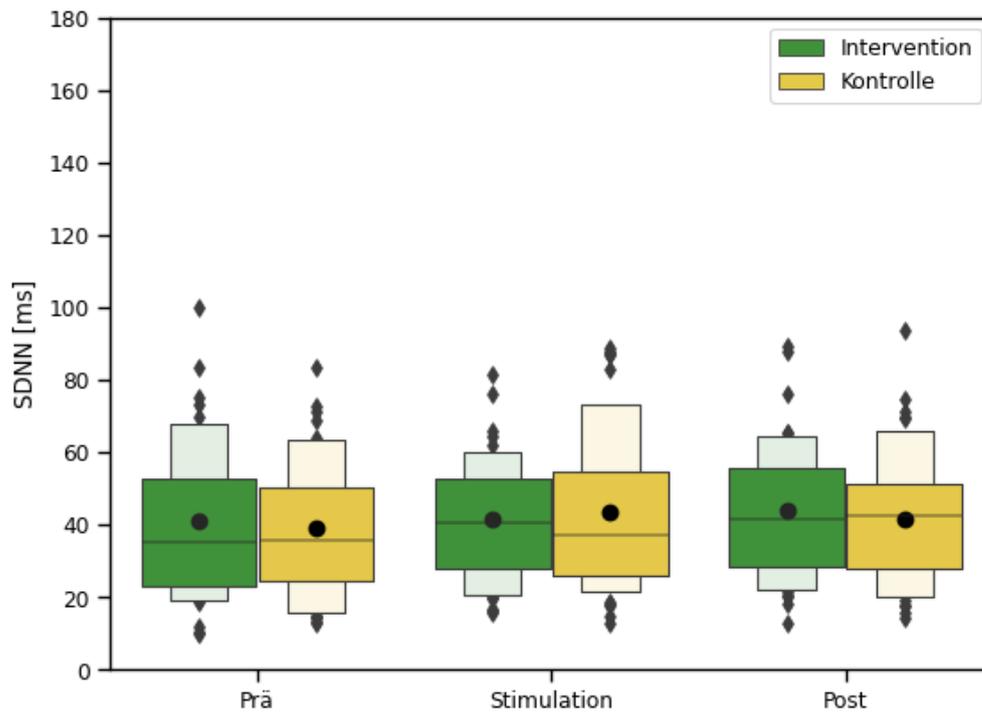


Abbildung 17: SDNN in GK bei 12/min. SDNN der Gesamtkohorte (GK) während Taktatmung 12/min. Zur Signifikanz tendierender Stimulationseffekt ($p=0,053$) unter Kontrollbedingung. Zwischen Interventions- und Kontrollbedingung kein signifikanter Unterschied. Dargestellt sind die Mittelwerte • der Ausgangs- (Prä), Stimulations- (Stimulation) und Erholungsphase (Post). Die dunkler angefärbten Boxen umfassen 50 % der Werte, zusammen mit den heller angefärbten Boxen werden 75 % der Werte berücksichtigt. ♦ Individuelle Werte der Proband*innen, die kleiner oder größer als 75 % der Werte sind.

Die HF-HRV stieg bei der Intervention zunächst um 0,04 s. E. an und fiel in der anschließenden Erholungsphase um -0,12 s. E. ab (Abbildung 18). Anders sah es bei der Kontrolle aus. Hier war die Abnahme des parasympathischen Parameters marginal.

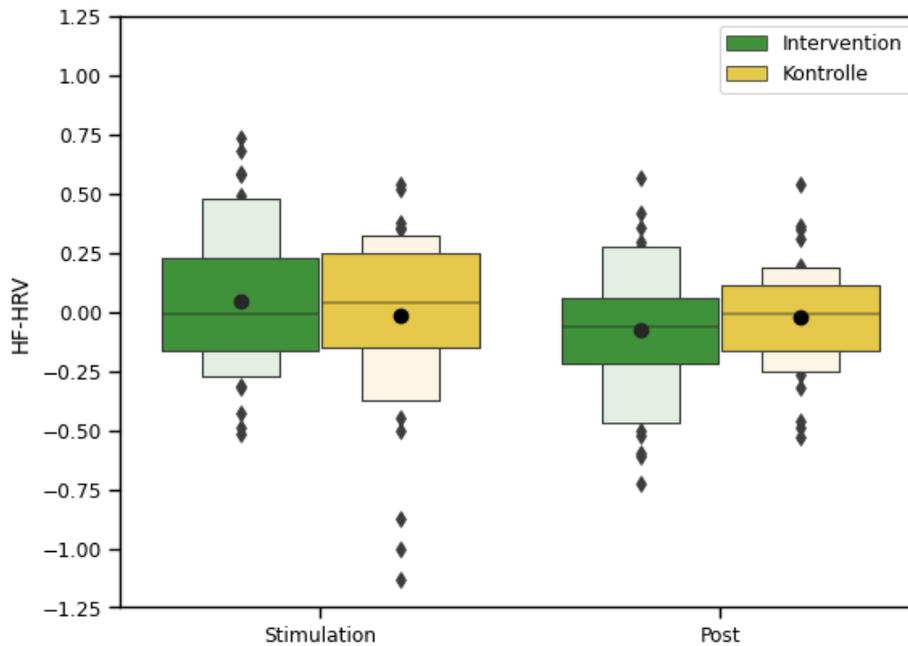


Abbildung 18: HF-HRV in GK bei 12/min. HF-HRV der Gesamtkohorte (GK) während Taktatmung 12/min. Signifikanter Nacheffekt unter Interventionsbedingung ($p=0,032$). Zwischen Interventions- und Kontrollbedingung kein signifikanter Unterschied. HF-HRV angegeben in individuellen standardisierten Einheiten (s. E.) in Bezug zum individuellen Ausgangswert. Dargestellt sind die Mittelwerte • der Stimulations- (Stimulation) und Erholungsphase (Post). Die dunkler angefärbten Boxen umfassen 50 % der Werte, zusammen mit den heller angefärbten Boxen werden 75 % der Werte berücksichtigt. ♦ Individuelle Mittelwerte der Proband*innen, die kleiner oder größer als 75 % der Werte sind.

Während der Taktatmung 6/min stieg die BRS unter der Interventionsbedingung in der Stimulationsphase auf 0,36 s. E. an (Abbildung 19). Auch nahm die BRS in der Erholungsphase weiter zu. Bei der Kontrolle stieg die BRS ebenfalls in der Stimulations- (0,27 s. E.) und Erholungsphase (0,57 s. E.) an. Mit einem Betrag von 0,3 s. E. war der zweite Anstieg jedoch deutlich stärker ausgeprägt als unter der Interventionsbedingung.

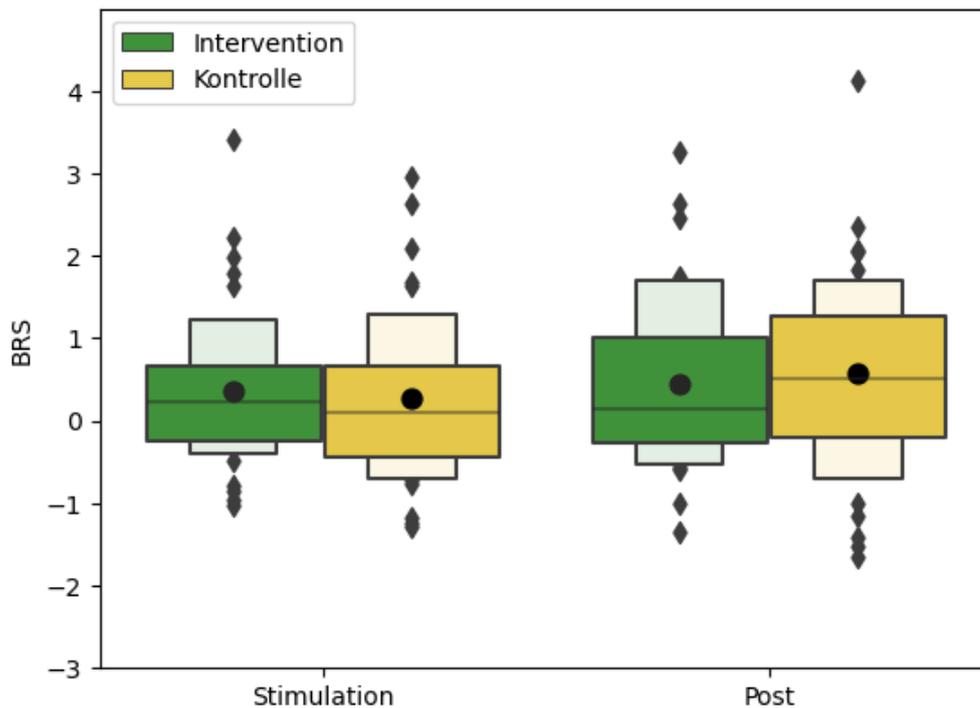


Abbildung 19: BRS in GK bei 6/min. BRS der Gesamtkohorte (GK) während Taktatmung 6/min. Signifikanter Stimulationseffekt ($p=0,040$) unter Interventionsbedingung sowie zur Signifikanz tendierender Stimulations- ($p=0,075$) und Nacheffekt ($p=0,083$) unter Kontrollbedingung. Zwischen Interventions- und Kontrollbedingung kein signifikanter Unterschied. BRS angegeben in individuellen standardisierten Einheiten (s. E.) in Bezug zum individuellen Ausgangswert. Dargestellt sind die Mittelwerte • der Stimulations- (Stimulation) und Erholungsphase (Post). Die dunkler angefärbten Boxen umfassen 50 % der Werte, zusammen mit den heller angefärbten Boxen werden 75 % der Werte berücksichtigt. ♦ Individuelle Mittelwerte der Proband*innen, die kleiner oder größer als 75 % der Werte sind.

Unter der Interventionsbedingung stieg die HF-HRV um 0,09 s. E. in der Stimulationsphase an und fiel in der Erholungsphase um 0,11 s. E. ab (Abbildung 20). Dieses Muster war auch unter der Kontrollbedingung zu finden. Die Veränderungen waren jedoch deutlich geringer ausgeprägt.

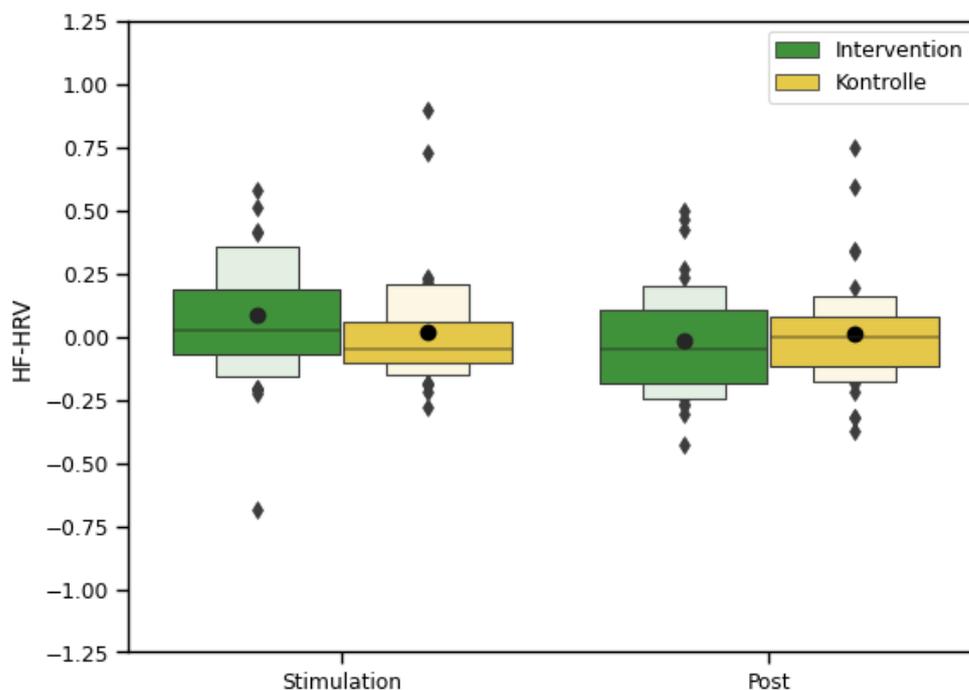


Abbildung 20: HF-HRV in GK bei 6/min. HF-HRV der Gesamtkohorte (GK) während Taktatmung 6/min. Signifikanter Stimulations- ($p=0,044$) und Nacheffekt ($p=0,016$) unter Interventionsbedingung. Zwischen Interventions- und Kontrollbedingung kein signifikanter Unterschied. HF-HRV angegeben in individuellen standardisierten Einheiten (s. E.) in Bezug zum individuellen Ausgangswert. Dargestellt sind die Mittelwerte • der Stimulations- (Stimulation) und Erholungsphase (Post). Die dunkler angefärbten Boxen umfassen 50 % der Werte, zusammen mit den heller angefärbten Boxen werden 75 % der Werte berücksichtigt. ♦ Individuelle Mittelwerte der Proband*innen, die kleiner oder größer als 75 % der Werte sind.

3.3.4 F-Test von BRS, SDNN, RMSSD, HF-HRV und HR in Gesamtkohorte

Wie bei der jungen und alten Kohorte wurde auch bei der Gesamtkohorte der F-Test zum Vergleich der Konditionen weder bei der Taktatmung 12/min (Tabelle 15) noch bei der Taktatmung 6/min (Tabelle 16) signifikant. Die Untersuchung innerhalb der Konditionen ergab ähnlich wie bei der separaten Betrachtung einzelne signifikante Stimulations- und Nacheffekte. Bei der Taktatmung 12/min wurde bei der Interventionsbedingung ein Nacheffekt beim parasympathischen Parameter HF-HRV offensichtlich ($p=0,032$). Bei der Taktatmung 6/min wurde ein Stimulationseffekt beim Parameter BRS ersichtlich ($p=0,040$). Auch waren unter der Interventionsbedingung ein Stimulations- ($p=0,044$) und Nacheffekt ($p=0,016$) bei der HF-HRV zu beobachten.

Tabelle 15: F-Test BRS, SDNN, RMSSD, HF-HRV und HR in GK bei 12/min

Parameter	Kon- di- tion	Aus- gangs- phase MW ± SD	Stimula- tions- phase MW ± SD	Erho- lungs- phase MW ± SD	LMM: Stimulations- effekt	LMM: Nacheffekt	F-Test
BRS [s. E.]	Inter- vention	0	0,17 ± 0,95	0,16 ± 0,92	n.s. (p=0,381)	n.s. (p=0,953)	n.s. (p=0,142)
	Kon- trolle	0	0,37 ± 0,99	0,72 ± 1,42	n.s. (p=0,061)	n.s. (p=0,086)	
SDNN [ms]	Inter- vention	40,90 ± 21,61	41,48 ± 16,76	44,06 ± 18,91	n.s. (p=0,792)	n.s. (p=0,239)	n.s. (p=0,322)
	Kon- trolle	39,10 ± 19,09	43,35 ± 22,07	41,58 ± 18,95	n.s. (p=0,053)	n.s. (p=0,420)	
RMSSD [ms]	Inter- vention	35,41 ± 21,44	32,30 ± 16,85	35,12 ± 19,63	n.s. (p=0,122)	n.s. (p=0,161)	n.s. (p=0,240)
	Kon- trolle	32,77 ± 18,16	34,35 ± 19,01	33,85 ± 17,25	n.s. (p=0,433)	n.s. (p=0,804)	
HF-HRV [s. E.]	Inter- vention	0	0,04 ± 0,32	-0,08 ± 0,29	n.s. (p=0,441)	p=0,032	n.s. (p=0,368)
	Kon- trolle	0	-0,02 ± 0,38	-0,02 ± 0,23	n.s. (p=0,769)	n.s. (p=0,891)	
HR [s. E.]	Inter- vention	0	0,01 ± 0,13	0,01 ± 0,16	n.s. (p=0,753)	n.s. (p=0,983)	n.s. (p=0,514)
	Kon- trolle	0	0,01 ± 0,13	-0,03 ± 0,15	n.s. (p=0,722)	n.s. (p=0,145)	

F-Test der Gesamtkohorte (GK) zum Vergleich der Konditionen Intervention am Tragus mit Kontrolle am Ohrfläppchen. LMM untersuchte innerhalb der Kondition das Vorliegen eines Stimulations- und Nacheffekts. Für Stimulationseffekt Vergleich Ausgangsphase mit Stimulationsphase, für Nacheffekt Vergleich Stimulationsphase mit Erholungsphase. s. E.= standardisierte Einheiten. Dabei wurde der MW jeder Testperson in der Ausgangsphase null. Stimulations- und Erholungsphase zeigt MW und SD dieser individuellen Abweichung vom Ausgangswert. Aufzeichnung während Taktatmung 12/min. $\alpha=0,05$

Tabelle 16: F-Test BRS, SDNN, RMSSD, HF-HRV und HR in GK bei 6/min

Parameter	Kon- di- tion	Aus- gangs- phase MW ± SD	Stimula- tions- phase MW ± SD	Erho- lungs- phase MW ± SD	LMM: Stimulations- effekt	LMM: Nacheffekt	F-Test
BRS [s. E.]	Inter- vention	0	0,36 ± 0,91	0,46 ± 1,03	p=0,040	n.s. (p=0,585)	n.s. (p=0,681)
	Kon- trolle	0	0,27 ± 0,98	0,57 ± 1,17	n.s. (p=0,075)	n.s. (p=0,083)	
SDNN [ms]	Inter- vention	73,58 ± 36,96	76,31 ± 43,47	78,83 ± 36,14	n.s. (p=0,338)	n.s. (p=0,378)	n.s. (p=0,844)
	Kon- trolle	75,27 ± 37,32	78,54 ± 35,97	78,81 ± 39,46	n.s. (p=0,251)	n.s. (p=0,926)	
RMSSD [ms]	Inter- vention	45,14 ± 27,24	47,99 ± 24,50	49,38 ± 24,89	n.s. (p=0,227)	n.s. (p=0,553)	n.s. (p=0,621)
	Kon- trolle	47,44 ± 28,08	50,85 ± 25,91	49,19 ± 30,22	n.s. (p=0,148)	n.s. (p=0,481)	
HF-HRV [s. E.]	Inter- vention	0	0,09 ± 0,31	-0,02 ± 0,21	p=0,044	p=0,016	n.s. (p=0,276)
	Kon- trolle	0	0,02 ± 0,23	0,01 ± 0,22	n.s. (p=0,650)	n.s. (p=0,853)	
HR [s. E.]	Inter- vention	0	0,01 ± 0,11	-0,01 ± 0,11	n.s. (p=0,600)	n.s. (p=0,180)	n.s. (p=0,682)
	Kon- trolle	0	-0,00 ± 0,10	-0,01 ± 0,08	n.s. (p=0,859)	n.s. (p=0,915)	

F-Test der Gesamtkohorte (GK) zum Vergleich der Konditionen Intervention am Tragus mit Kontrolle am Ohrläppchen. LMM untersuchte innerhalb der Kondition das Vorliegen eines Stimulations- und Nacheffekts. Für Stimulationseffekt Vergleich Ausgangsphase mit Stimulationsphase, für Nacheffekt Vergleich Stimulationsphase mit Erholungsphase. s. E.= standardisierte Einheiten. Dabei wurde der MW jeder Testperson in der Ausgangsphase null. Stimulations- und Erholungsphase zeigt MW und SD dieser individuellen Abweichung vom Ausgangswert. Aufzeichnung während Taktatmung 6/min. $\alpha=0,05$

3.3.5 Graphische Darstellung von SV und TPRI

Neben den Parametern BRS, SDNN, RMSSD, HF-HRV und HR wurde auch untersucht, welchen Effekt die tVNS auf die beiden sympathischen Parameter SV und TPRI hat (siehe 1.1.2). Um die individuellen Unterschiede des Ausgangswerts besser berücksichtigen und die Ergebnisse vergleichbarer machen zu können, wurde auch für die Statistik dieser beiden Parameter

eine individuelle Standardisierung vorgenommen. Aufgrund dessen erfolgt auch die Visualisierung mit s. E. (siehe 2.12.1).

Bei der Taktatmung 12/min stieg das SV bei der Intervention der jungen Kohorte in der Stimulationsphase um 0,04 s. E. an und fiel dann um insgesamt 0,21 s. E. ab (Abbildung 21). Gegenätzlich war das Muster des SV bei der Kontrollbedingung. Hier folgte auf einen kleinen Abfall ein Anstieg, sodass graphisch ein Konditionsunterschied von 0,23 s. E. in der Erholungsphase erkennbar wurde. In der alten Kohorte zeigte sich unter der Interventions- und Kontrollbedingung das gleiche Reaktionsmuster. Mit einer Abnahme von 0,04 s. E. in der Erholungsphase der Intervention war der Effekt jedoch deutlich geringer ausgeprägt.

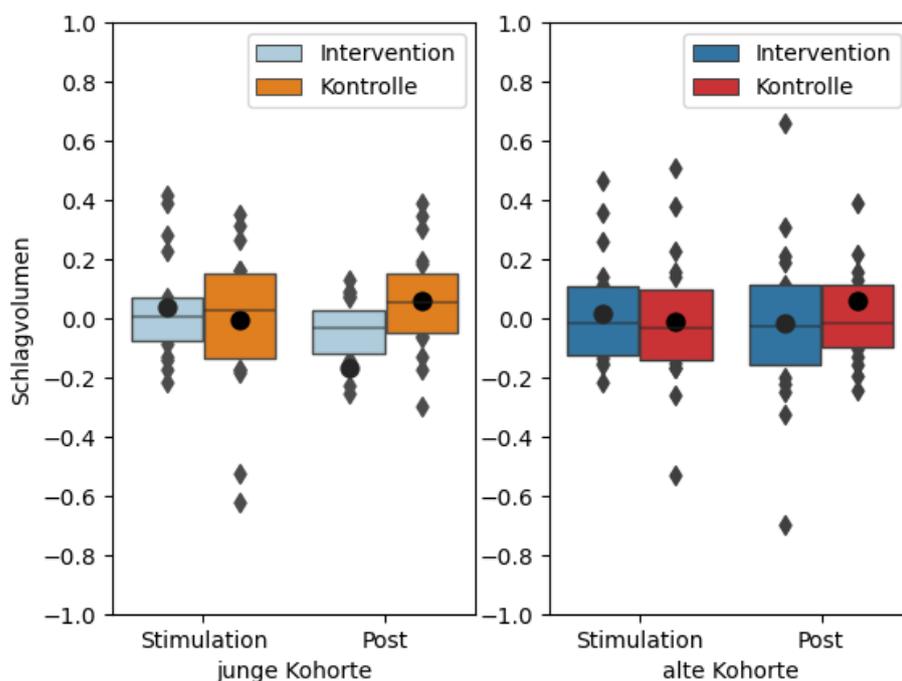


Abbildung 21: SV in JK und AK bei 12/min. SV der jungen Kohorte (JK) und der alten Kohorte (AK) während Taktatmung 12/min. Signifikanter Nacheffekt ($p=0,019$) unter Interventionsbedingung in junger Kohorte. Zwischen Interventions- und Kontrollbedingung kein signifikanter Unterschied. SV angegeben in individuellen standardisierten Einheiten (s. E.) in Bezug zum individuellen Ausgangswert. Dargestellt sind die Mittelwerte • der Stimulations- (Stimulation) und Erholungsphase (Post). ♦ Individuelle Mittelwerte der Proband*innen, die sich innerhalb des 1. und 4. Quartils befinden.

Bei der Taktatmung 6/min bewirkte die Stimulation bei den beiden Bedingungen der jungen Kohorte einen Anstieg und die Erholungsphase einen Abfall des SV (Abbildung 22). Dabei lagen die Werte bei der Kontrollbedingung stets über denen der Interventionsbedingung. In der alten Kohorte bewirkte die Stimulation ebenfalls eine Erhöhung des SV. Die anschließende Erholung führte hier jedoch nur bei der Kontrolluntersuchung zu einer Reduktion, sodass der Wert bei der Intervention entsprechend über dem der Kontrolle lag.

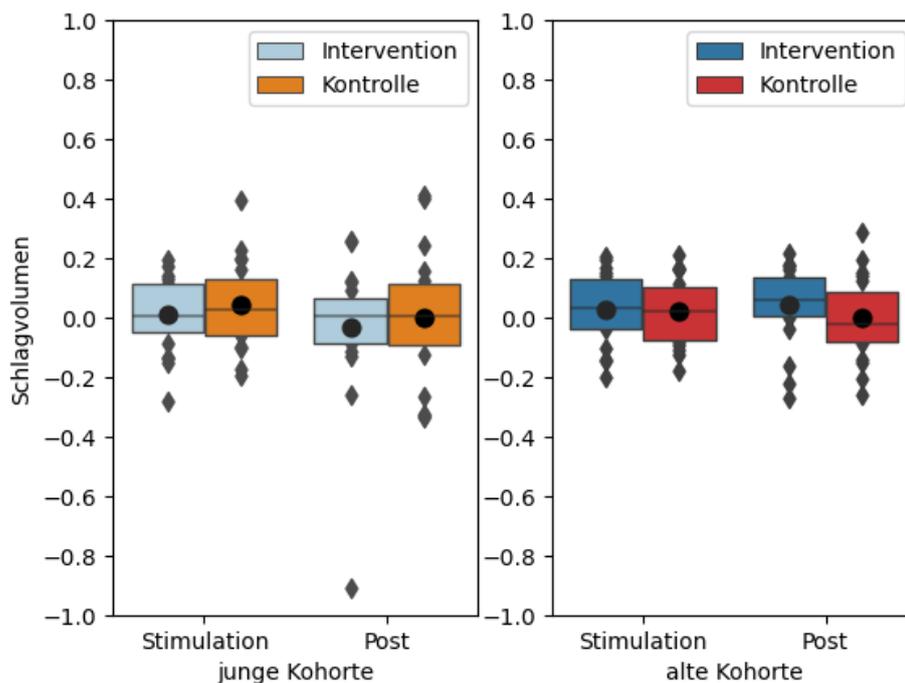


Abbildung 22: SV in JK und AK bei 6/min. SV der jungen Kohorte (JK) und der alten Kohorte (AK) während Taktatmung 6/min. Kein signifikanter Unterschied innerhalb sowie zwischen Interventions- und Kontrollbedingung. SV angegeben in individuellen standardisierten Einheiten (s. E.) in Bezug zum individuellen Ausgangswert. Dargestellt sind die Mittelwerte • der Stimations- (Stimulation) und Erholungsphase (Post). ♦ Individuelle Mittelwerte der Proband*innen, die sich innerhalb des 1. und 4. Quartils befinden.

Der TPRI ist der TPR normiert auf die Körperoberfläche. Die Abbildung 23 legt dar, dass der TPRI bei der jungen Kohorte zunächst absank und anschließend wieder anstieg. Die Veränderungen wurden bei der Kontrollbedingung deutlicher, waren jedoch immer noch marginal. Bei der älteren Kohorte kam es nach einem gleichförmigen Anstieg des TPRI unter beiden Bedingungen zu einer gegenläufigen Reaktion. Der TPRI sank unter der Interventions- und stieg unter der Kontrollbedingung, wodurch eine Differenz von 0,07 s. E. sichtbar wurde.

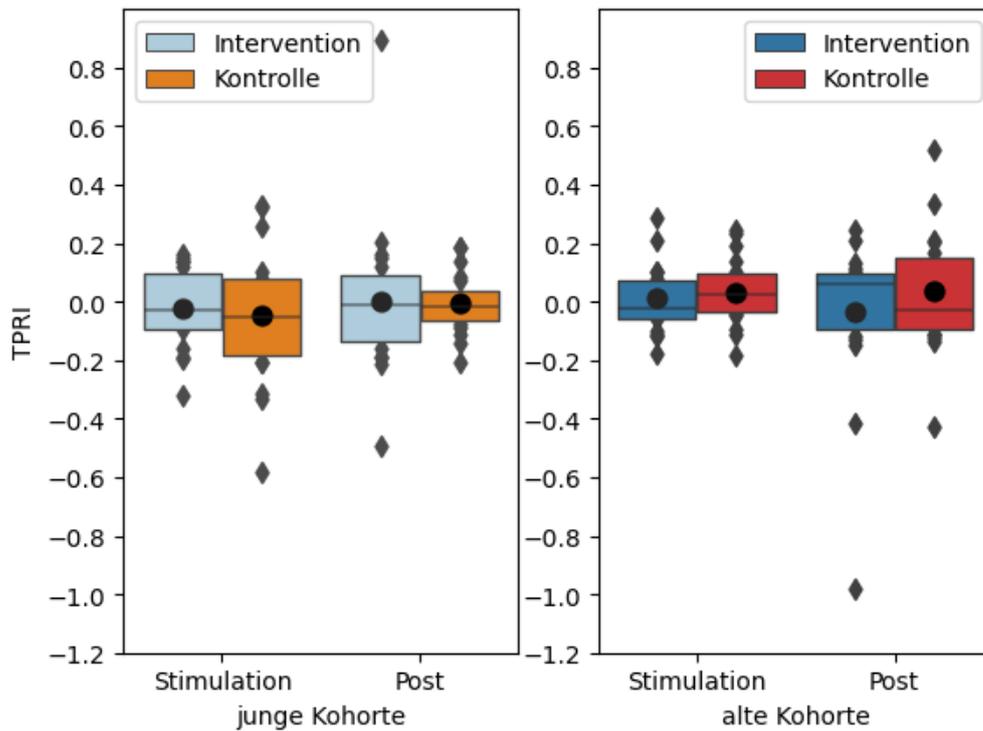


Abbildung 23: TPRI in JK und AK bei 12/min. TPRI der jungen Kohorte (JK) und der alten Kohorte (AK) während Taktatmung 12/min. Kein signifikanter Unterschied innerhalb sowie zwischen Interventions- und Kontrollbedingung. TPRI angegeben in individuellen standardisierten Einheiten (s. E.) in Bezug zum individuellen Ausgangswert. Dargestellt sind die Mittelwerte • der Stimations- (Stimulation) und Erholungsphase (Post). ♦ Individuelle Mittelwerte der Proband*innen, die sich innerhalb des 1. und 4. Quartils befinden.

Während sich der TPRI bei den beiden Kontrollbedingungen kaum veränderte, wurde bei der Intervention ein Anstieg um 0,04 s. E. in der Erholungsphase der jungen Kohorte erkennbar (Abbildung 24). Abweichend davon sank der TPRI unter Intervention der alten Kohorte auf -0,05 s. E. in der Stimationsphase. In der anschließenden Erholungsphase blieb der Parameter annähernd auf diesem Niveau.

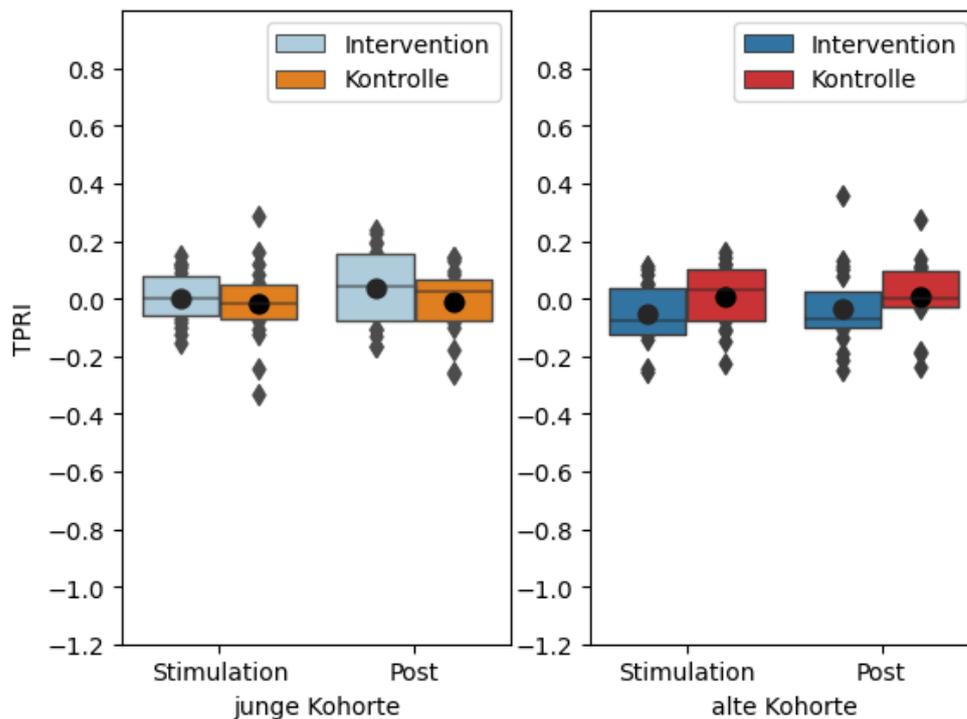


Abbildung 24: TPRI in JK und AK bei 6/min. TPRI der jungen Kohorte (JK) und der alten Kohorte (AK) während Taktatmung 6/min. Kein signifikanter Unterschied innerhalb sowie zwischen Interventions- und Kontrollbedingung. TPRI angegeben in individuellen standardisierten Einheiten (s. E.) in Bezug zum individuellen Ausgangswert. Dargestellt sind die Mittelwerte • der Stimations- (Stimulation) und Erholungsphase (Post). ♦ Individuelle Mittelwerte der Proband*innen, die sich innerhalb des 1. und 4. Quartils befinden.

3.3.6 F-Test der sympathischen Parameter SV und TPRI

Auch bei den beiden sympathischen Parametern SV und TPRI wurde zunächst die Taktatmung 12/min untersucht, da diese Phase den Grundzustand des ANS widerspiegelt. Der Vergleich der beiden Konditionen, Intervention am Tragus mit Kontrolle am Ohrläppchen, ergab weder in der jungen Kohorte (Tabelle 17) noch in der alten Kohorte (Tabelle 18) einen signifikanten Unterschied. Bei der Testung innerhalb der Konditionen wurde unter Interventionsbedingung bei der jungen Kohorte der Nacheffekt des SV signifikant ($p=0,019$).

Tabelle 17: F-Test SV und TPRI in JK bei 12/min

Parameter	Kondition	Ausgangsphase MW ± SD	Stimulationsphase MW ± SD	Erholungsphase MW ± SD	LMM: Stimulations- effekt	LMM: Nacheffekt	F-Test
SV [s. E.]	Intervention	0	0,04 ± 0,17	-0,17 ± 0,57	n.s. (p=0,678)	p=0,019	n.s. (p=0,064)
	Kontrolle	0	-0,00 ± 0,25	0,06 ± 0,17	n.s. (p=0,965)	n.s. (p=0,449)	
TPRI [s. E.]	Intervention	0	-0,02 ± 0,14	0,00 ± 0,26	n.s. (p=0,673)	n.s. (p=0,645)	n.s. (p=0,915)
	Kontrolle	0	-0,05 ± 0,23	-0,01 ± 0,10	n.s. (p=0,314)	n.s. (p=0,389)	

F-Test der jungen Kohorte (JK) zum Vergleich der Konditionen Intervention am Tragus mit Kontrolle am Ohrläppchen. LMM untersuchte innerhalb der Kondition das Vorliegen eines Stimulations- und Nacheffekts. Für Stimulationseffekt Vergleich Ausgangsphase mit Stimulationsphase, für Nacheffekt Vergleich Stimulationsphase mit Erholungsphase. s. E.= standardisierte Einheiten. Dabei wurde der MW jeder Testperson in der Ausgangsphase null. Stimulations- und Erholungsphase zeigt MW und SD dieser individuellen Abweichung vom Ausgangswert. Aufzeichnung während Taktatmung 12/min. $\alpha=0,05$

Tabelle 18: F-Test SV und TPRI in AK bei 12/min

Parameter	Kondition	Ausgangsphase MW ± SD	Stimulationsphase MW ± SD	Erholungsphase MW ± SD	LMM: Stimulations- effekt	LMM: Nach- effekt	F-Test
SV [s. E.]	Intervention	0	0,02 ± 0,18	-0,02 ± 0,28	n.s. (p=0,762)	n.s. (p=0,568)	n.s. (p=0,464)
	Kontrolle	0	-0,01 ± 0,23	0,06 ± 0,30	n.s. (p=0,866)	n.s. (p=0,257)	
TPRI [s. E.]	Intervention	0	0,01 ± 0,11	-0,04 ± 0,27	n.s. (p=0,827)	n.s. (p=0,345)	n.s. (p=0,589)
	Kontrolle	0	0,03 ± 0,12	0,03 ± 0,21	n.s. (p=0,531)	n.s. (p=0,950)	

F-Test der alten Kohorte (AK) zum Vergleich der Konditionen Intervention am Tragus mit Kontrolle am Ohrläppchen. LMM untersuchte innerhalb der Kondition das Vorliegen eines Stimulations- und Nacheffekts. Für Stimulationseffekt Vergleich Ausgangsphase mit Stimulationsphase, für Nacheffekt Vergleich Stimulationsphase mit Erholungsphase. s. E.= standardisierte Einheiten. Dabei wurde der MW jeder Testperson in der Ausgangsphase null. Stimulations- und Erholungsphase zeigt MW und SD dieser individuellen Abweichung vom Ausgangswert. Aufzeichnung während Taktatmung 12/min. $\alpha=0,05$

Bei der Taktatmung 6/min, also der Phase maximaler parasympathischer Aktivität, wurde der F-Test ebenfalls nicht signifikant (Tabelle 19, Tabelle 20). Auch die Untersuchung innerhalb der Konditionen ergab bei dieser Atemfrequenz keinen signifikanten Unterschied.

Tabelle 19: F-Test SV und TPRI in JK bei 6/min

Parameter	Kondition	Ausgangsphase MW ± SD	Stimulationsphase MW ± SD	Erholungsphase MW ± SD	LMM: Stimulations-effekt	LMM: Nacheffekt	F-Test
SV [s. E.]	Intervention	0	0,01 ± 0,12	-0,03 ± 0,24	n.s. (p=0,860)	n.s. (p=0,377)	n.s. (p=0,860)
	Kontrolle	0	0,04 ± 0,15	-0,00 ± 0,21	n.s. (p=0,391)	n.s. (p=0,368)	
TPRI [s. E.]	Intervention	0	0,00 ± 0,09	0,04 ± 0,13	n.s. (p=0,922)	n.s. (p=0,269)	n.s. (p=0,555)
	Kontrolle	0	-0,02 ± 0,13	-0,01 ± 0,12	n.s. (p=0,570)	n.s. (p=0,813)	

F-Test der jungen Kohorte (JK) zum Vergleich der Konditionen Intervention am Tragus mit Kontrolle am Ohrläppchen. LMM untersuchte innerhalb der Kondition das Vorliegen eines Stimulations- und Nacheffekts. Für Stimulationseffekt Vergleich Ausgangsphase mit Stimulationsphase, für Nacheffekt Vergleich Stimulationsphase mit Erholungsphase. s. E.= standardisierte Einheiten. Dabei wurde der MW jeder Testperson in der Ausgangsphase null. Stimulations- und Erholungsphase zeigt MW und SD dieser individuellen Abweichung vom Ausgangswert. Aufzeichnung während Taktatmung 6/min. $\alpha=0,05$

Tabelle 20: F-Test SV und TPRI in AK bei 6/min

Parameter	Kondition	Ausgangsphase MW ± SD	Stimulationsphase MW ± SD	Erholungsphase MW ± SD	LMM: Stimulations- effekt	LMM: Nacheffekt	F-Test
SV [s. E.]	Intervention	0	0,03 ± 0,12	0,04 ± 0,13	n.s. (p=0,375)	n.s. (p=0,664)	n.s. (p=0,545)
	Kontrolle	0	0,02 ± 0,11	-0,00 ± 0,14	n.s. (p=0,449)	n.s. (p=0,396)	
TPRI [s. E.]	Intervention	0	-0,05 ± 0,11	-0,04 ± 0,14	n.s. (p=0,072)	n.s. (p=0,554)	n.s. (p=0,338)
	Kontrolle	0	0,01 ± 0,11	0,01 ± 0,12	n.s. (p=0,832)	n.s. (p=0,932)	

F-Test der jungen Kohorte (AK) zum Vergleich der Konditionen Intervention am Tragus mit Kontrolle am Ohr läppchen. LMM untersuchte innerhalb der Kondition das Vorliegen eines Stimulations- und Nacheffekts. Für Stimulationseffekt Vergleich Ausgangsphase mit Stimulationsphase, für Nacheffekt Vergleich Stimulationsphase mit Erholungsphase. s. E.= standardisierte Einheiten. Dabei wurde der MW jeder Testperson in der Ausgangsphase null. Stimulations- und Erholungsphase zeigt MW und SD dieser individuellen Abweichung vom Ausgangswert. Aufzeichnung während Taktatmung 6/min. $\alpha=0,05$

3.3.7 Graphische Darstellung von SV und TPRI in Gesamtkohorte

Wie auch bei den Parametern BRS, SDNN, RMSSD, HF-HRV und HR erfolgte auch bei den sympathischen Parametern die zusätzliche Untersuchung der Gesamtkohorte. Parallel zu diesen Parametern wird auch hier nur das signifikante Ergebnis visualisiert. Die Graphik veranschaulicht, dass das SV bei der Intervention zunächst um 0,03 s. E. anstieg und dann um -0,12 s. E. abfiel (Abbildung 25). Unter der Kontrollbedingung zeigte sich mit einem Anstieg in der Erholungsphase um 0,06 s. E. ein gegenläufiges Bild. Insgesamt waren die Veränderungen bei dieser Kondition geringer ausgeprägt.

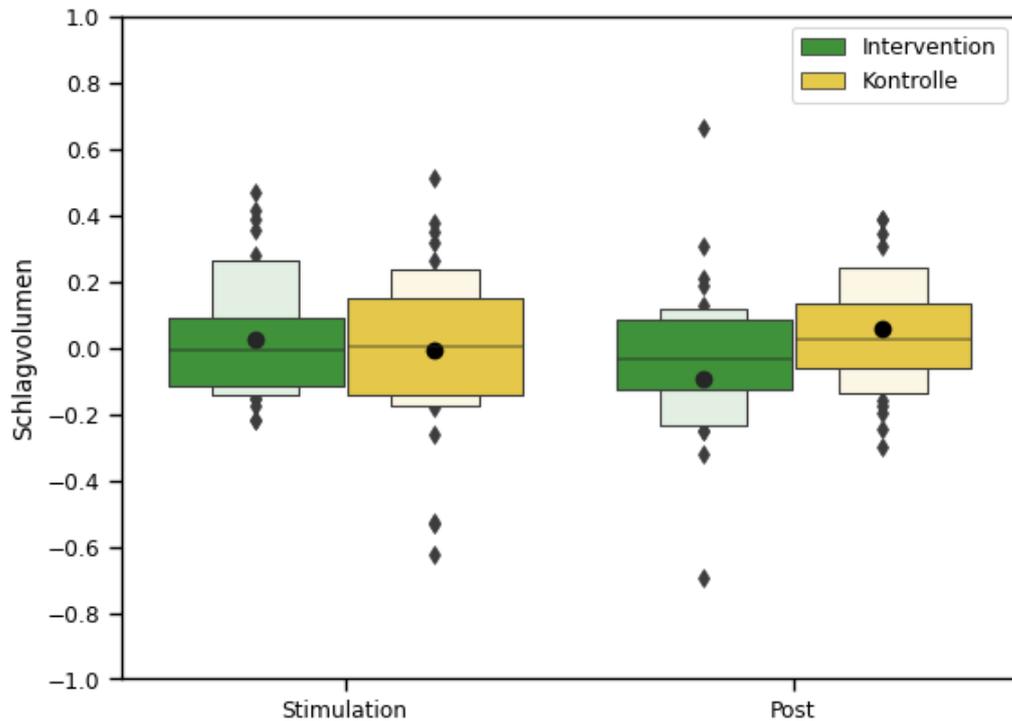


Abbildung 25: SV in GK bei 12/min. SV der Gesamtkohorte (GK) während Taktatmung 12/min. Signifikanter Nacheffekt ($p=0,026$) unter Interventionsbedingung sowie signifikanter Unterschied ($p=0,035$) zwischen Interventions- und Kontrollbedingung. SV angegeben in individuellen standardisierten Einheiten (s. E.) in Bezug zum individuellen Ausgangswert. Dargestellt sind die Mittelwerte • der Stimations- (Stimulation) und Erholungsphase (Post). Die dunkler angefärbten Boxen umfassen 50 % der Werte, zusammen mit den heller angefärbten Boxen werden 75 % der Werte berücksichtigt. ♦ Individuelle Mittelwerte der Proband*innen, die kleiner oder größer als 75 % der Werte sind.

3.3.8 F-Test der sympathischen Parameter SV und TPRI in Gesamtkohorte

Bei der Taktatmung 12/min wurde der F-Test des SV mit $p=0,035$ signifikant (Tabelle 21). Bei der Untersuchung mittels LMM wurde ein Nacheffekt mit einem p-Wert von 0,026 bei der Interventionsbedingung offensichtlich. Während der Taktatmung 6/min waren weder innerhalb noch zwischen den Konditionen Signifikanzen oder Tendenzen erkennbar (Tabelle 22).

Tabelle 21: F-Test SV und TPRI in GK bei 12/min

Parameter	Kondition	Ausgangsphase MW ± SD	Stimulationsphase MW ± SD	Erholungsphase MW ± SD	LMM: Stimulations- effekt	LMM: Nacheffekt	F-Test
SV [s. E.]	Intervention	0	0,03 ± 0,18	-0,09 ± 0,46	n.s. (p=0,616)	p= 0,026	p=0,035
	Kontrolle	0	-0,01 ± 0,24	0,06 ± 0,24	n.s. (p=0,899)	n.s. (p=0,220)	
TPRI [s. E.]	Intervention	0	-0,01 ± 0,13	-0,02 ± 0,37	n.s. (p=0,886)	n.s. (p=0,733)	n.s. (p=0,747)
	Kontrolle	0	-0,01 ± 0,18	0,01 ± 0,16	n.s. (p=0,789)	n.s. (p=0,515)	

F-Test der Gesamtkohorte (GK) zum Vergleich der Konditionen Intervention am Tragus mit Kontrolle am Ohrfläppchen. LMM untersuchte innerhalb der Kondition das Vorliegen eines Stimulations- und Nacheffekts. Für Stimulationseffekt Vergleich Ausgangsphase mit Stimulationsphase, für Nacheffekt Vergleich Stimulationsphase mit Erholungsphase. s. E.= standardisierte Einheiten. Dabei wurde der MW jeder Testperson in der Ausgangsphase null. Stimulations- und Erholungsphase zeigt MW und SD dieser individuellen Abweichung vom Ausgangswert. Aufzeichnung während Taktatmung 12/min. $\alpha=0,05$

Tabelle 22: F-Test SV und TPRI in GK bei 6/min

Parameter	Kondition	Ausgangsphase MW ± SD	Stimulationsphase MW ± SD	Erholungsphase MW ± SD	LMM: Stimulations- effekt	LMM: Nacheffekt	F-Test
SV [s. E.]	Intervention	0	0,02 ± 0,12	0,00 ± 0,20	n.s. (p=0,535)	n.s. (p=0,600)	n.s. (p=0,879)
	Kontrolle	0	0,03 ± 0,13	-0,00 ± 0,18	n.s. (p=0,257)	n.s. (p=0,223)	
TPRI [s. E.]	Intervention	0	-0,03 ± 0,10	0,00 ± 0,14	n.s. (p=0,248)	n.s. (p=0,225)	n.s. (p=0,747)
	Kontrolle	0	-0,01 ± 0,12	-0,00 ± 0,12	n.s. (p=0,786)	n.s. (p=0,817)	

F-Test der Gesamtkohorte (GK) zum Vergleich der Konditionen Intervention am Tragus mit Kontrolle am Ohrfläppchen. LMM untersuchte innerhalb der Kondition das Vorliegen eines Stimulations- und Nacheffekts. Für Stimulationseffekt Vergleich Ausgangsphase mit Stimulationsphase, für Nacheffekt Vergleich Stimulationsphase mit Erholungsphase. s. E.= standardisierte Einheiten. Dabei wurde der MW jeder Testperson in der Ausgangsphase null. Stimulations- und Erholungsphase zeigt MW und SD dieser individuellen Abweichung vom Ausgangswert. Aufzeichnung während Taktatmung 6/min. $\alpha=0,05$

3.3.9 Gesamteffekt

Um auch den Effekt darstellen zu können, der durch eine kleine und nicht signifikante gleichförmige Veränderung in der Stimulations- und Erholungsphase entsteht, wurde zusätzlich noch der Gesamteffekt für diejenigen Parameter berechnet, bei denen die Mittelwerte der Stimulations- und Erholungsphase unter Interventionsbedingung stetig anstiegen oder abfielen (siehe 2.12.1). Der F-Test zeigte in der jungen (Tabelle 23, Tabelle 26) und alten Kohorte (Tabelle 24, Tabelle 27) sowie in der Gesamtkohorte (Tabelle 25, Tabelle 28) weder bei der Taktatmung 12/min noch bei der Taktatmung 6/min einen signifikanten Unterschied. Bei der Untersuchung innerhalb der Konditionen wurde bei der Taktatmung 12/min ein Gesamteffekt bei der jungen Kohorte unter Interventionsbedingungen bei der SDNN ($p=0,049$) und unter Kontrollbedingung bei der BRS ($p=0,004$) ersichtlich. Bei der Taktatmung 6/min der jungen Kohorte veränderte sich unter Kontrollbedingung die BRS ebenfalls signifikant ($p=0,011$). Bei der alten Kohorte sowie der Gesamtkohorte veränderte sich die BRS unter der Kontrollbedingung (alte Kohorte: $p=0,036$; Gesamtkohorte: $p<0,001$) sowie unter der Interventionsbedingung (alte Kohorte: $p=0,012$; Gesamtkohorte: $p=0,009$) signifikant.

Tabelle 23: F-Test Gesamteffekt in JK bei 12/min

Parameter	Kondition	LMM: Gesamteffekt	F-Test
BRS	Intervention	n.s. ($p=0,679$)	n.s. ($p=0,083$)
	Kontrolle	$p=0,004$	
SDNN	Intervention	$p=0,049$	n.s. ($p=0,402$)
	Kontrolle	n.s. ($p=0,437$)	
HR	Intervention	n.s. ($p=0,141$)	n.s. ($p=0,152$)
	Kontrolle	n.s. ($p=0,567$)	

F-Test der jungen Kohorte (JK) zum Vergleich der Konditionen Intervention am Tragus mit Kontrolle am Ohrfläppchen. LMM untersuchte innerhalb der Kondition das Vorliegen eines Gesamteffekts. Dazu Vergleich Ausgangsphase mit Erholungsphase. Untersucht wurden diejenigen Parameter der Kohorte, bei denen die Mittelwerte (s. o.) der Stimulations- und Erholungsphase unter Interventionsbedingung stetig anstiegen oder abfielen. Aufzeichnung während Taktatmung 12/min. $\alpha=0,05$

Tabelle 24: F-Test Gesamteffekt in AK bei 12/min

Parameter	Kondition	LMM: Gesamteffekt	F-Test
HF-HRV	Intervention	n.s. (p=0,079)	n.s. (p=0,378)
	Kontrolle	n.s. (p=0,615)	
HR	Intervention	n.s. (p=0,370)	n.s. (p=0,898)
	Kontrolle	n.s. (p=0,280)	

F-Test der alten Kohorte (AK) zum Vergleich der Konditionen Intervention am Tragus mit Kontrolle am Ohrläppchen. LMM untersuchte innerhalb der Kondition das Vorliegen eines Gesamteffekts. Dazu Vergleich Ausgangsphase mit Erholungsphase. Untersucht wurden diejenigen Parameter der Kohorte, bei denen die Mittelwerte (s. o.) der Stimulations- und Erholungsphase unter Interventionsbedingung stetig anstiegen oder abfielen. Aufzeichnung während Taktatmung 12/min. $\alpha=0,05$

Tabelle 25: F-Test Gesamteffekt in GK bei 12/min

Parameter	Kondition	LMM: Gesamteffekt	F-Test
SDNN	Intervention	n.s. (p=0,162)	n.s. (p=0,833)
	Kontrolle	n.s. (p=0,271)	
TPRI	Intervention	n.s. (p=0,633)	n.s. (p=0,546)
	Kontrolle	n.s. (p=0,706)	

F-Test der Gesamtkohorte (GK) zum Vergleich der Konditionen Intervention am Tragus mit Kontrolle am Ohrläppchen. LMM untersuchte innerhalb der Kondition das Vorliegen eines Gesamteffekts. Dazu Vergleich Ausgangsphase mit Erholungsphase. Untersucht wurden diejenigen Parameter der Kohorte, bei denen die Mittelwerte (s. o.) der Stimulations- und Erholungsphase unter Interventionsbedingung stetig anstiegen oder abfielen. Aufzeichnung während Taktatmung 12/min. $\alpha=0,05$

Tabelle 26: F-Test Gesamteffekt in JK bei 6/min

Parameter	Kondition	LMM: Gesamteffekt	F-Test
BRS	Intervention	n.s. (p=0,216)	n.s. (p=0,364)
	Kontrolle	p=0,011	
SDNN	Intervention	n.s. (p=0,184)	n.s. (p=0,884)
	Kontrolle	n.s. (p=0,263)	
RMSSD	Intervention	n.s. (p=0,352)	n.s. (p=0,890)
	Kontrolle	n.s. (p=0,260)	
HR	Intervention	n.s. (p=0,497)	n.s. (p=0,689)
	Kontrolle	n.s. (p=0,912)	
TPRI	Intervention	n.s. (p=0,194)	n.s. (p=0,244)
	Kontrolle	n.s. (p=0,720)	

F-Test der jungen Kohorte (JK) zum Vergleich der Konditionen Intervention am Tragus mit Kontrolle am Ohrläppchen. LMM untersuchte innerhalb der Kondition das Vorliegen eines Gesamteffekts. Dazu Vergleich Ausgangsphase mit Erholungsphase. Untersucht wurden diejenigen Parameter der Kohorte, bei denen die Mittelwerte (s. o.) der Stimulations- und Erholungsphase unter Interventionsbedingung stetig anstiegen oder abfielen. Aufzeichnung während Taktatmung 6/min. $\alpha=0,05$

Tabelle 27: F-Test Gesamteffekt in AK bei 6/min

Parameter	Kondition	LMM: Gesamteffekt	F-Test
BRS	Intervention	p=0,012	n.s. (p=0,763)
	Kontrolle	p=0,036	
SDNN	Intervention	n.s. (p=0,177)	n.s. (p=0,558)
	Kontrolle	n.s. (p=0,605)	
SV	Intervention	n.s. (p=0,176)	n.s. (p=0,310)
	Kontrolle	n.s. (p=0,926)	

F-Test der alten Kohorte (AK) zum Vergleich der Konditionen Intervention am Tragus mit Kontrolle am Ohrläppchen. LMM untersuchte innerhalb der Kondition das Vorliegen eines Gesamteffekts. Dazu Vergleich Ausgangsphase mit Erholungsphase. Untersucht wurden diejenigen Parameter der Kohorte, bei denen die Mittelwerte (s. o.) der Stimulations- und Erholungsphase unter Interventionsbedingung stetig anstiegen oder abfielen. Aufzeichnung während Taktatmung 6/min. $\alpha=0,05$

Tabelle 28: F-Test Gesamteffekt in GK bei 6/min

Parameter	Kondition	LMM: Gesamteffekt	F-Test
BRS	Intervention	p=0,009	n.s. (p=0,518)
	Kontrolle	p<0,001	
SDNN	Intervention	n.s. (p=0,067)	n.s. (p=0,672)
	Kontrolle	n.s. (p=0,217)	
RMSSD	Intervention	n.s. (p=0,080)	n.s. (p=0,468)
	Kontrolle	n.s. (p=0,472)	

F-Test der Gesamtkohorte (GK) zum Vergleich der Konditionen Intervention am Tragus mit Kontrolle am Ohrläppchen. LMM untersuchte innerhalb der Kondition das Vorliegen eines Gesamteffekts. Dazu Vergleich Ausgangsphase mit Erholungsphase. Untersucht wurden diejenigen Parameter der Kohorte, bei denen die Mittelwerte (s. o.) der Stimulations- und Erholungsphase unter Interventionsbedingung stetig anstiegen oder abfielen. Aufzeichnung während Taktatmung 6/min. $\alpha=0,05$

3.4 Zytokinuntersuchung

3.4.1 Graphische Darstellung von IL-8 und IL-1 β

Bei der Untersuchung der Zytokine wurde, anders als bei den kardiovaskulären Parametern nicht zwischen Stimulations- und Nacheffekt differenziert, da nur zweimal Blut abgenommen wurde, einmal vor der Messung und einmal nach der Messung (siehe 2.11). Die Visualisierung des proinflammatorischen Zytokins IL-8 macht erkennbar, dass die Konzentration unter Interventionsbedingung anstieg und unter Kontrollbedingung abfiel oder sich nur geringfügig erhöhte (Abbildung 26). Während sich dieser Konditionsunterschied in der alten Kohorte mit $0,76 \frac{pg}{ml}$ besonders stark ausprägte, war er in der jungen Kohorte nur marginal.

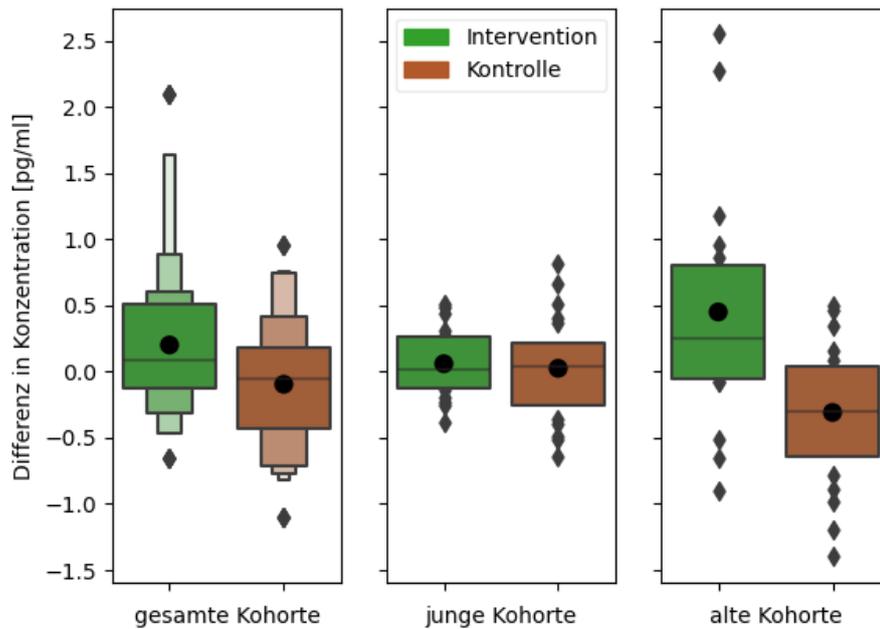


Abbildung 26: IL-8 in GK, JK und AK. IL-8 der Gesamtkohorte (GK) sowie der jungen (JK) und alten Kohorte (AK). Signifikanter Konzentrationsanstieg unter Interventionsbedingung der Gesamtkohorte ($p=0,041$) und der alten Kohorte ($p=0,019$). Sowie signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollbedingung in Gesamtkohorte ($p=0,035$) und alter Kohorte ($p=0,007$). Konzentration angegeben in $\left[\frac{pg}{ml}\right]$ als Differenz in Bezug zum Ausgangswert. Dargestellt sind die • Mittelwerte. Bei der jungen und der alten Kohorte geben die ♦ die individuellen Differenzen der Proband*innen wieder, die sich innerhalb des 1. und 4. Quartils befinden. Bei der Gesamtkohorte umfassen die am kräftigsten angefärbten Boxen 50 % aller Werte. Zusammen mit den Boxen der nächsthelleren Färbung werden 75 % der Werte, mit den dann folgenden Boxen 87,5 % und den hellsten Boxen 93,75 % der Werte berücksichtigt. Differenzen der Proband*innen, die sich außerhalb des letzteren Bereichs befinden.

Die Konzentration des proinflammatorischen Zytokins IL-1 β stieg ebenfalls bei der Intervention an und fiel bei der Kontrolle ab (Abbildung 27). Der Mittelwertunterschied zwischen den Konditionsbedingungen war in den alten Kohorten mit $0,20 \left[\frac{pg}{ml}\right]$ doppelt so groß wie in der jungen Kohorte mit $0,10 \left[\frac{pg}{ml}\right]$.

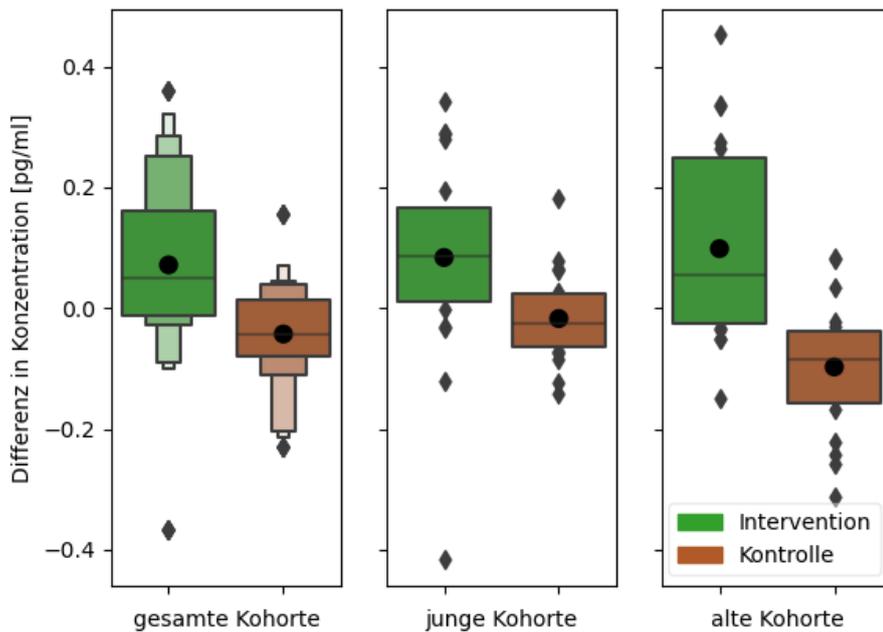


Abbildung 27: IL-1 β in GK, JK und AK. IL-1 β der Gesamtkohorte (GK) sowie der jungen (JK) und alten Kohorte (AK). Signifikanter Konzentrationsanstieg unter Interventionsbedingung der Gesamtkohorte ($p < 0,001$), der jungen Kohorte ($p = 0,002$) und der alten Kohorte ($p = 0,010$). Signifikanter Konzentrationsabfall unter Kontrollbedingung der Gesamtkohorte ($p = 0,017$) sowie der alten Kohorte ($p = 0,011$). Sowie signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollbedingung in Gesamtkohorte ($p < 0,001$), junger Kohorte ($p = 0,012$) und alter Kohorte ($p = 0,001$). Konzentration angegeben in $\frac{pg}{ml}$ als Differenz in Bezug zum Ausgangswert. Dargestellt sind die • Mittelwerte. Bei der jungen und der alten Kohorte geben die ♦ die individuellen Differenzen der Proband*innen wieder, die sich innerhalb des 1. und 4. Quartils befinden. Bei der Gesamtkohorte umfassen die am kräftigsten angefärbten Boxen 50 % aller Werte. Zusammen mit den Boxen der nächsthelleren Färbung werden 75 % der Werte, mit den dann folgenden Boxen 87,5 % und den hellsten Boxen 93,75 % der Werte berücksichtigt. Differenzen der Proband*innen, die sich außerhalb des letzteren Bereichs befinden.

3.4.2 F-Test von IL-8 und IL-1 β

Bei der Untersuchung der Zytokine wurde wie auch zuvor bei den TFM-Daten zunächst mittels LMM getestet, ob sich innerhalb der Interventions- oder Kontrollbedingung die Zytokinkonzentration durch die Stimulation veränderte (siehe 2.12.4). Der anschließende F-Test verglich den Effekt zwischen Interventions- und Kontrollbedingung. Die Untersuchung der jungen Kohorte ergab eine signifikante Veränderung des IL-1 β unter Interventionsbedingung ($p = 0,002$), welches sich auch im F-Test wiederfand ($p = 0,012$, Tabelle 29).

Tabelle 29: F-Test Zytokine in JK

Zytokin	Kondition	Differenz MW \pm SD [$\frac{pg}{ml}$]	LMM	F-Test
IL-8	Intervention	0,06 \pm 0,26	n.s. (p=0,572)	n.s. (p=0,817)
	Kontrolle	0,02 \pm 0,40	n.s. (p=0,831)	
IL-1 β	Intervention	0,08 \pm 0,17	p=0,002	p=0,012
	Kontrolle	-0,02 \pm 0,08	n.s. (p=0,531)	

F-Test der jungen Kohorte (JK) zum Vergleich der Konditionen Intervention am Tragus mit Kontrolle am Ohrläppchen. LMM untersuchte das Vorliegen eines Effektes innerhalb der Kondition. Verglichen wurde der transformierte Ausgangswert mit dem transformierten Endwert. Hier bereits als Differenz aufgelistet. $\alpha=0,05$

Bei der alten Kohorte veränderten sich die Konzentrationen der beiden Zytokine signifikant (Tabelle 30). Unter der Interventionsbedingung stiegen die Konzentrationen an, beim IL-8 um 0,45 [$\frac{pg}{ml}$] (p=0,019) und beim IL-1 β um 0,10 [$\frac{pg}{ml}$] (p=0,010). Bei der Kontrollbedingung hingegen verringerten sich die Konzentrationen, beim IL-1 β mit einem p-Wert von 0,011 sogar signifikant. Dieser Unterschied zwischen den Konditionen spiegelte sich auch im F-Test wider, der beim IL-8 mit p=0,007 und beim IL-1 β mit p=0,001 signifikant wurde.

Tabelle 30: F-Test Zytokine in AK

Zytokin	Kondition	Differenz MW \pm SD [$\frac{pg}{ml}$]	LMM	F-Test
IL-8	Intervention	0,45 \pm 0,88	p=0,019	p=0,007
	Kontrolle	-0,31 \pm 0,55	n.s. (p=0,108)	
IL-1 β	Intervention	0,10 \pm 0,17	p=0,010	p=0,001
	Kontrolle	-0,10 \pm 0,11	p=0,011	

F-Test der alten Kohorte (AK) zum Vergleich der Konditionen Intervention am Tragus mit Kontrolle am Ohrläppchen. LMM untersuchte das Vorliegen eines Effektes innerhalb der Kondition. Verglichen wurde der transformierte Ausgangswert mit dem transformierten Endwert. Hier bereits als Differenz aufgelistet. $\alpha=0,05$

Bei der Untersuchung der Gesamtkohorte stiegen die gleichen Zytokine wie auch in der alten Kohorte signifikant an, nämlich IL-8 (p=0,041) und IL-1 β (p<0,001, Tabelle 31). Ebenso sank die Konzentration von IL-1 β unter der Kontrollbedingung signifikant ab (p=0,017). Auch zeigte der F-Test mit p=0,035 für IL-8 und mit p<0,001 für IL-1 β erneut signifikante Unterschiede zwischen den Konditionen an.

Tabelle 31: F-Test Zytokine in GK

Zytokin	Kondition	Differenz MW \pm SD [$\frac{pg}{ml}$]	LMM	F-Test
IL-8	Intervention	0,20 \pm 0,53	p=0,041	p=0,035
	Kontrolle	-0,10 \pm 0,46	n.s. (p=0,331)	
IL-1 β	Intervention	0,07 \pm 0,13	p<0,001	p<0,001
	Kontrolle	-0,04 \pm 0,08	p=0,017	

F-Test der Gesamtkohorte (GK) zum Vergleich der Konditionen Intervention am Tragus mit Kontrolle am Ohrläppchen. LMM untersuchte das Vorliegen eines Effektes innerhalb der Kondition. Verglichen wurde der transformierte Ausgangswert mit dem transformierten Endwert. Hier bereits als Differenz aufgelistet. $\alpha=0,05$

3.5 VAS zum Grad der Entspannung

3.5.1 Graphische Darstellung zum Grad der Entspannung

Mittels VAS wurde der Grad der Entspannung vor sowie nach jeder Messsitzung erfasst (2.10.3). Dieser Parameter nahm bei beiden Konditionen der jungen Kohorte zu (Abbildung 28). Mit 9,51 % war die Zunahme unter Kontrollbedingung etwa doppelt so groß. Unter Interventionsbedingung der älteren Kohorte nahm die Entspannung ebenfalls zu, während sie unter Kontrollbedingung um 9,2 % sank.

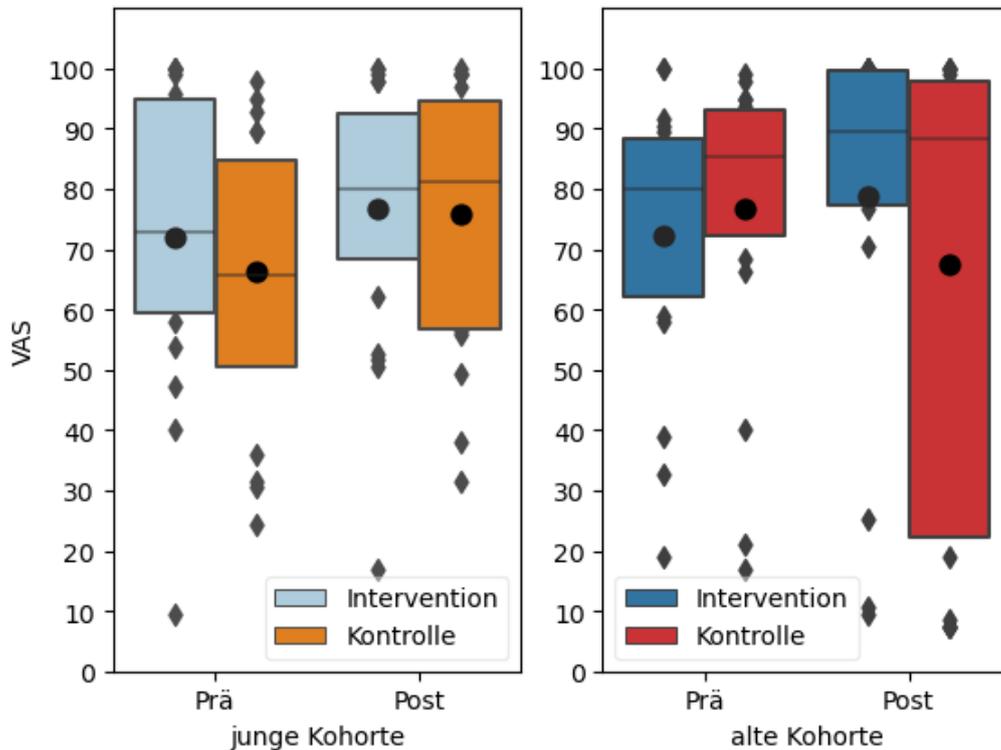


Abbildung 28: VAS zum Grad der Entspannung in JK und AK. Visuelle Analogskala (VAS) der jungen Kohorte (JK) und der alten Kohorte (AK). Kein signifikanter Unterschied innerhalb sowie zwischen Interventions- und Kontrollbedingung. Dargestellt sind die • Mittelwerte in %. Der Ausgangswert wurde vor der Messung (Prä) der Endwert nach der Messung (Post) erfasst. ♦ Individuelle Entspannungswerte der Proband*innen, die sich innerhalb des 1. und 4. Quartils befinden.

3.5.2 F-Test zum Grad der Entspannung

Die statistische Untersuchung des Entspannungsgrads der jungen und der alten Kohorte ergab, dass weder innerhalb der Interventions- oder der Kontrollbedingung noch zwischen den Konditionen ein signifikanter Unterschied bestand (Tabelle 32, Tabelle 33).

Tabelle 32: F-Test Entspannungsgrad in JK

Kondition	Ausgangswert MW ± SD [%]	Endwert MW ± SD [%]	LMM	F-Test
Intervention	71,96 ± 23,92	76,74 ± 21,61	n.s. (p=0,366)	n.s. (p=0,528)
Kontrolle	66,42 ± 23,25	75,93 ± 21,42	n.s. (p=0,072)	

F-Test der jungen Kohorte (JK) zum Vergleich der Konditionen Intervention am Tragus mit Kontrolle am Ohr läppchen. LMM untersuchte das Vorliegen eines Effekts innerhalb der Kondition. $\alpha=0,05$

Tabelle 33: F-Test Entspannungsgrad in AK

Kondition	Ausgangswert MW ± SD [%]	Endwert MW ± SD [%]	LMM	F-Test
Intervention	72,35 ± 22,65	78,89 ± 29,81	n.s. (p=0,402)	n.s. (p=0,158)
Kontrolle	76,62 ± 24,56	67,42 ± 39,00	n.s. (p=0,238)	

F-Test der alten Kohorte (AK) zum Vergleich der Konditionen Intervention am Tragus mit Kontrolle am Ohrläppchen. LMM untersuchte das Vorliegen eines Effekts innerhalb der Kondition. $\alpha=0,05$

3.5.3 Grad der Entspannung nach Geschlecht getrennt

Ebenfalls wurde untersucht, ob sich der Grad der Entspannung bei Männern und Frauen unterscheidet. Dazu wurde der Mittelwert und die Standardabweichung des Ausgangs- und Endwerts getrennt nach Geschlecht für die beiden Alterskohorten aufgetragen. Eine statistische Testung hat wie zuvor bei der Kollektivbeschreibung nicht stattgefunden, da eine mögliche Signifikanz bei einer Gruppe von zehn Probanden nicht aussagekräftig ist. Die Tabelle 34 macht deutlich, dass der Ausgangswert bei den jungen Männern unter Interventionsbedingung mit 79,37 % über dem Ausgangswert der Kontrollbedingung und dem Wert der Frauen lag. Auch fällt auf, dass nur bei diesen Männern der Entspannungsgrad im Verlauf der Sitzung abfiel, während der Grad bei den Frauen und der Kontrolle anstieg. Bei der alten Kohorte lag der Entspannungsgrad der Männer unter Interventionsbedingung mit 65,16 % unter dem Wert der Kontrolle und der Frauen (Tabelle 35). Hier stieg der Entspannungswert an.

Tabelle 34: Entspannungsgrad getrennt nach Geschlecht in JK

Kondition	Geschlecht	Ausgangswert MW ± SD [%]	Endwert MW ± SD [%]
Intervention	Männer	79,37 ± 17,01	69,68 ± 23,75
	Frauen	64,55 ± 28,22	83,79 ± 17,65
Kontrolle	Männer	66,12 ± 23,10	71,65 ± 23,09
	Frauen	66,74 ± 24,64	80,21 ± 19,87

MW und SD des Entspannungsgrads bei Männern und Frauen in junger Kohorte (JK). Werte wurden jeweils für die beiden Konditionen Intervention am Tragus und Kontrolle am Ohrläppchen aufgetragen.

Tabelle 35: Entspannungsgrad getrennt nach Geschlecht in AK

Kondition	Geschlecht	Ausgangswert MW \pm SD [%]	Endwert MW \pm SD [%]
Intervention	Männer	65,16 \pm 28,04	78,74 \pm 33,37
	Frauen	80,35 \pm 11,56	79,06 \pm 27,33
Kontrolle	Männer	94,74 \pm 30,04	69,26 \pm 36,83
	Frauen	86,20 \pm 12,05	65,38 \pm 43,45

MW und SD des Entspannungsgrads bei Männern und Frauen in alter Kohorte (AK). Werte wurden jeweils für die beiden Konditionen Intervention am Tragus und Kontrolle am Ohrläppchen aufgetragen.

3.5.4 Korrelation Grad der Entspannung und BRS

Es wurde getestet, ob eine Korrelation zwischen dem subjektiven Parameter Entspannungsgrad und dem objektiven Parameter BRS vorlag (siehe 2.12.3). Dabei ließen sich überwiegend schwach positive Korrelationen nachweisen, die in der jungen Kohorte etwas ausgeprägter waren (Tabelle 36).

Tabelle 36: Korrelation Entspannungsgrad und BRS in JK und AK

Alterskohorte	Kondition	Korrelation Ausgangswert	Korrelation Endwert
JK	Intervention	r=0,33	r=0,01
	Kontrolle	r=0,27	r=0,24
AK	Intervention	r=0,22	r=0,01
	Kontrolle	r=0,21	r=0,24

Korrelationskoeffizient nach Pearson für den Zusammenhang zwischen Entspannungsgrad und BRS. Berechnet wurde der Koeffizient sowohl für die junge Kohorte (JK) als auch für die alte Kohorte (AK) für die Konditionen Intervention am Tragus und Kontrolle am Ohrläppchen.

3.6 Sicherheitsbeurteilung

3.6.1 Hämodynamische Parameter

Für die Sicherheitsbeurteilung der tVNS wurde getrennt nach Alterskohorte und Geschlecht der maximale Anstieg sowie Abfall der HR, des sBD und des dBD in der Stimulations- und Erholungsphase im Vergleich zur Ausgangsphase errechnet (siehe 2.12.2). In der Tabelle 37 ist abzulesen, dass bei den jungen Männern die maximalen Veränderungen der HR 6 min und -11 min, die maximalen Veränderungen des sBD 22 mmHg und -17 mmHg und die des

dBD 15 mmHg und -14 mmHg betragen. Ähnliche Veränderungen wurden auch bei den jungen Frauen sowie bei den Männern und Frauen der alten Kohorte sichtbar (Tabelle 37, Tabelle 38). Gleiche Tendenzen zeigten sich auch unter der Kontrollbedingung. Heraus stechen die Kontrollwerte einer weiblichen Person aus der alten Kohorte mit einem Anstieg um 32 mmHg des sBD (von 105 auf 137 mmHg) und um 33 mmHg des dBD (von 50 auf 83 mmHg). Ebenfalls auffällig in der jungen Kohorte waren der Anstieg um 28 mmHg des dBD (von 54 auf 82 mmHg) einer Probandin unter Interventionsbedingung sowie der Abfall um -29 mmHg des sBD (von 135 auf 106 mmHg) eines Probanden unter Kontrollbedingung.

Tabelle 37: Sicherheitsbeurteilung HR, sBD, dBD in JK

Parameter	Kondition	Männer		Frauen	
		Max. Zunahme	Max. Abnahme	Max. Zunahme	Max. Abnahme
HR [$\frac{1}{min}$]	Intervention	5,89	-11,35	3,57	-9,60
	Kontrolle	5,11	-7,89	10,19	-8,64
sBD [mmHg]	Intervention	21,60	-16,68	23,01	-22,96
	Kontrolle	12,60	-29,26	19,33	-12,17
dBD [mmHg]	Intervention	14,72	-14,46	27,57	-8,84
	Kontrolle	14,33	-26,16	19,12	-12,71

Maximale Zu- und Abnahme der HR, des sBD und des dBD der Männer und Frauen der jungen Kohorte (JK). Berechnet wurden die Differenzen der Stimulations- und Erholungsphase in Bezug zur Ausgangsphase. Die Phasen der Taktatmungen 6/min und 12/min wurden getrennt betrachtet. Anschließend wurden die Differenzwerte der Stimulations- und Erholungsphase der beiden Taktatmungen miteinander verglichen. Die Differenzwerte mit der maximalen Zu- und Abnahme wurden hier aufgetragen.

Tabelle 38: Sicherheitsbeurteilung HR, sBD, dBD in AK

Parameter	Kondition	Männer		Frauen	
		Max. Zunahme	Max. Abnahme	Max. Zunahme	Max. Abnahme
HR [$\frac{1}{min}$]	Intervention	2,66	-6,56	4,50	-11,39
	Kontrolle	5,10	-7,88	3,97	-5,83
sBD [mmHg]	Intervention	16,34	-15,55	10,83	-8,56
	Kontrolle	10,95	-14,51	32,46	-13,43
dBD [mmHg]	Intervention	12,98	-9,55	12,15	-9,23
	Kontrolle	12,32	-7,73	33,08	-13,17

Maximale Zu- und Abnahme der HR, des sBD und des dBD der Männer und Frauen der alten Kohorte (AK). Berechnet wurden die Differenzen der Stimulations- und Erholungsphase in Bezug zur Ausgangsphase. Die Phasen der Taktatmungen 6/min und 12/min wurden getrennt betrachtet. Anschließend wurden die Differenzwerte der Stimulations- und Erholungsphase der beiden Taktatmungen miteinander verglichen. Die Differenzwerte mit der maximalen Zu- und Abnahme wurden hier aufgetragen.

Darüber hinaus wurde untersucht, wie viele Proband*innen im Verlauf der Messung eine Brady- oder Tachykardie sowie eine Hypo- oder Hypertonie entwickelten (siehe 2.12.2). Eine Bradykardie entwickelte eine Person aus der jungen und zwei Personen aus der alten Kohorte (Tabelle 39). Die maximale Differenz zum Bradykardie-Grenzwert war 3/min. Eine tachykarde HR hatte keine Person. Ein hypotoner sBD war insgesamt bei zehn Personen messbar, davon gehörten acht Personen der jungen Kohorte an. Der niedrigste Wert war 87 mmHg. Eine Hypertonie war nur bei einem Probanden aus der älteren Kohorte nachweisbar. Mit 142 mmHg war der sBD jedoch nur geringfügig erhöht. Ein hypotoner dBD war im Messverlauf bei fünf Personen nachweisbar. Ein Proband gehörte dabei der älteren Kohorte an. Mit 49 mmHg war der geringste Wert um 11 mmHg niedriger als der Grenzwert 60 mmHg. Die Anzahl sowie die Werte der Proband*innen unter Kontrollbedingung, die im Sitzungsverlauf eine Brady- oder Tachykardie bzw. eine Hypo- oder Hypertonie entwickelten, waren ähnlich zu den hier aufgeführten Ergebnissen unter Interventionsbedingung.

Tabelle 39: Grenzwertüberschreitung HR, sBD, dBD

Parameter	Grenzwert	Kondition	Alterskohorte	Anzahl	Max. Abweichung
HR [$\frac{1}{min}$]	Tachykardie	Intervention	JK	0	-
			AK	0	-
		Kontrolle	JK	0	-
			AK	0	-
	Bradykardie	Intervention	JK	1	3
			AK	2	1
		Kontrolle	JK	1	2
			AK	2	6
sBD [mmHg]	Hypertonie	Intervention	JK	0	-
			AK	1	2
		Kontrolle	JK	0	-
			AK	1	4
	Hypotonie	Intervention	JK	8	13
			AK	2	7
		Kontrolle	JK	6	7
			AK	5	8
dBD [mmHg]	Hypertonie	Intervention	JK	0	-
			AK	0	-
		Kontrolle	JK	0	-
			AK	1	4
	Hypotonie	Intervention	JK	4	11
			AK	1	2
		Kontrolle	JK	6	3
			AK	2	4

Anzahl und maximale Abweichung vom Grenzwert für Tachy-/ (100/min), Bradykardie (60/min), Hyper-/ (140 mmHg), Hypotonie (100 mmHg) des sBD sowie Hyper-/ (90 mmHg) und Hypotonie (60 mmHg) des dBD. Aufgelistet wurde die Mittelwerte der Stimulations- und Erholungsphase für die Taktatmungen 12/min und 6/min von denjenigen Probanden, die im Verlauf der Messsitzung die Grenzwerte überschritten. Werte wurden getrennt für die beiden Konditionen Intervention am Tragus und Kontrolle am Ohr läppchen angegeben. Innerhalb der Kondition wurde zwischen junger Kohorte (JK) und alter Kohorte (AK) differenziert.

3.6.2 Subjektive Empfindungen

Mittels VAS wurden die Proband*innen gefragt, wie schmerzhaft für sie die Ohrstimulation war (siehe 2.10.3). Unter Interventionsbedingung gaben insgesamt 25 der 39 Proband*innen an, Schmerzen empfunden zu haben. Unter Kontrollbedingung waren es 24 Proband*innen. Der Mittelwert betrug 9 % unter Interventions- und 7 % unter Kontrollbedingung. Jeweils zwei Proband*innen bei den beiden Konditionen hatten auf der VAS einen Wert über 45 % angegeben, nämlich 47 % und 56 % unter Interventions- sowie 52 % und 63 % unter Kontrollbedingung. Abgesehen von Schmerzen wurde darüber hinaus erfragt, ob die Proband*innen die Ohrstimulation wahrgenommen hatten und wenn ja, mit welcher Empfindung die Wahrnehmung vergleichbar war. Bei der Intervention gaben 26 Proband*innen an, die Stimulation am Tragus wahrgenommen zu haben, bei der Kontrolle haben 28 Proband*innen die Stimulation am Ohrläppchen wahrgenommen. Am häufigsten wurde die Stimulation bei den beiden Bedingungen als Kribbeln bezeichnet. Andere Empfindungen waren Ziehen, Stechen, Kitzeln, Rutschen der Elektrode und ein Wärmegefühl, welche ebenfalls bei beiden Bedingungen angegeben wurden. Je eine Testperson bei der Interventions- und der Kontrollbedingung hatte keine Angabe gemacht.

Außerdem wurde erfragt, ob die Elektrode gestört hatte, welches bei der Intervention acht junge und drei alte Proband*innen bejahten. Ebenso bejahte dies ein alter Proband bei der Kontrolle. Ferner wurde erfragt, ob den Proband*innen während der Messsitzung unwohl wurde, welches von keiner Person bestätigt wurde. Eine Probandin aus der älteren Kohorte gab unter der Interventionsbedingung an, in der Nacht eine Migräneattacke entwickelt zu haben.

4 Diskussion

4.1 Homogenität innerhalb der Kohorten

Die Untersuchung auf einen Geschlechtsunterschied in der jungen und der alten Kohorte zeigte eine Homogenität bezüglich der Parameter Alter, BMI und HR. Ein Unterschied bestand beim sBD und dBD der jungen und der alten Kohorte. Dass Frauen häufig einen niedrigeren Blutdruck haben als Männer ist jedoch bekannt. Auch ist weiterhin anzumerken, dass trotz des Geschlechtsunterschieds die Mittelwerte der männlichen und der weiblichen Gruppe im Normbereich lagen. Jede Testperson erhielt sowohl die Intervention am Tragus als auch die Kontrolle am Ohrläppchen, sodass der Einfluss von Störfaktoren reduziert wurde. Auch war die Reihenfolge der beiden Konditionen randomisiert. So erhielten elf Proband*innen aus der jungen Kohorte und zehn Proband*innen aus der älteren Kohorte bei der ersten Messsitzung die Intervention am Tragus. Dementsprechend begannen neun junge und neun alte Proband*innen mit der Kontrollmessung am Ohrläppchen. Aufgrund dieser Gleichverteilung wird eine Beeinflussung durch die Messreihenfolge unwahrscheinlicher.

4.2 TFM-Messung

4.2.1 Stimulationseffekte

Der Vergleich der tVNS am Tragus mit der Kontrolle am Ohrläppchen zeigte in der jungen Kohorte bei den rein parasympathischen Parametern (RMSSD, HF-HRV), bei den rein sympathischen Parametern (SV, TPRI) und auch bei den Parametern, die sowohl durch Sympathikus als auch Parasympathikus beeinflusst werden (BRS, SDNN, HR), keinen signifikanten Unterschied. Dies gilt sowohl für die Taktatmung 12/min, also den Grundzustand des ANS, als auch für die Taktatmung 6/min, den Zustand größter parasympathischer Aktivität. Das gleiche Reaktionsmuster ließ sich auch in der alten Kohorte sowie in der Gesamtkohorte wiederfinden. Letztere wurde getestet, um das Vorhandensein auch kleinerer Differenzen darstellen zu können. Werden die Parameter unter Interventionsbedingung graphisch betrachtet, lässt sich im Vergleich zur Ausgangsphase bei den meisten Parametern eine Veränderung im Sinne eines Anstiegs des Parasympathikotonus bzw. eines Abfalls des Sympathikotonus erahnen. Werden jedoch auch die zeitlichen Veränderungen unter Kontrollbedingung berücksichtigt, fallen hier die gleichen Reaktionsmuster auf. Beim LMM stieg unter der Interventionsbedingung lediglich in der Gesamtkohorte die BRS und die HF-HRV während der Taktatmung 6/min an. Ebenfalls stieg die BRS auch unter der Kontrollbedingung der alten Kohorte bei dieser Taktatmung an.

Warum die Signifikanz auch bei der Kontrollbedingung vorhanden war, ist fraglich. Da die BRS ein besonders sensibler Parameter ist, könnte dieser Effekt möglicherweise durch den Abfall der anfänglichen Aufregung vor der Messung zu erklären sein. Bei der Interventionsbedingung mag dieser Entspannungseffekt möglicherweise durch die Clip-Elektrode am Tragus und das damit verbundene unangenehme Gefühl verhindert worden sein. Es machten nämlich elf Proband*innen unter der Interventionsbedingung und nur ein Proband unter der Kontrollbedingung die Angabe, dass die Elektrode gestört hatte. Berücksichtigt werden muss jedoch, dass es sich um eine explorative Forschung handelt und die Signifikanzen daher nicht für die multiple Testung korrigiert wurden und es daher nicht zu unterscheiden ist, wo es sich um reine Zufallseffekte und wo um reale Entspannungs- und/oder Stimulationseffekte handelte.

Konträr erscheinen die Ergebnisse der vorliegenden Studie zunächst im Vergleich zu den Ergebnissen von Clancy et al. (2014). Diese stimulierten mit ähnlichen Parametern und konnten zwar ebenfalls keinen signifikanten Anstieg der HF-HRV als parasympathischen Parameter feststellen, doch änderte sich signifikant der LF/HF-Quotient. Dies wurde als Verschiebung des sympathovagalen Gleichgewichts in die vagale Richtung interpretiert. Unterstützt wurde ihre Annahme durch die Ergebnisse der Mikroneurographie, welche zusätzlich zur Untersuchung der HRV-Parameter bei zehn Proband*innen unter Interventionsbedingung durchgeführt wurde. Mit dieser Methode wird die muskuläre sympathische Nervenaktivität (MSNA) gemessen. Die MSNA führt durch Innervation des Gefäßbetts zu einer Vasokonstriktion und trägt unter Ruhebedingungen daher maßgeblich zum TPR bei (Delius et al. 1972; Vallbo 2018). Aufgezeichnet wurden die Frequenz und die Inzidenz der Bursts; letztere, um den Einfluss der HR zu minimieren (Clancy et al. 2014). Beide Parameter nahmen signifikant ab. Vor dieser Untersuchung wurde, wenn auch mit niedrigerer Frequenz und Pulsweite, eine Vorstudie durchgeführt, die in der Gesamtkohorte keine Signifikanz ergab. Es zeigte sich aber, dass die Hälfte der Proband*innen mit einer signifikanten Reduktion des LF/HF-Quotienten reagierten und diese Proband*innen einen höheren Ausgangswert des LF/HF-Quotienten aufwiesen, also eine Verschiebung des Gleichgewichts in die sympathische Richtung. Aufgrund dieser Beobachtung postulierten Clancy et al. (2014), dass es Responder und Non-Responder gibt und diese anhand des Ausgangswerts zu unterscheiden sind. Bestärkt wurde ihre Hypothese erneut durch die Ergebnisse der Mikroneurographie. Bei genauer Betrachtung der Gesamtgruppe fiel nämlich auf, dass nur acht der zehn Proband*innen mit einer Reduktion der MSNA reagierten und diese die gleichen Personen waren, bei denen eine Abnahme des LF/HF-Quotienten verzeichnet wurde. Doch die Verwendung des Quotienten als Marker der sympathovagalen Balance ist sehr umstritten (Billman 2013). So ist beispielsweise nicht klar, inwiefern auch die Aktivität des Parasympa-

thikus die LF-HRV beeinflusst (Malik et al. 1996). Ferner ist an dieser Hypothese fraglich, warum sich die Verschiebung des sympathovagalen Gleichgewichts nicht auch in der HR widerspiegelte. Entgegen der Erwartung hatten nämlich gerade die Non-Responder einen höheren Ausgangswert der HR und auch die Mittelwerte der in der vorliegenden Studie untersuchten Proband*innen waren höher als die der Responder bei Clancy et al. (2014). Ebenfalls ist anzumerken, dass sich die HR in der Hauptstudie nicht nur unter der Interventionsbedingung signifikant verringerte, sondern auch unter der Kontrollbedingung, bei der eine stromfreie Stimulation stattfand (Clancy et al. 2014). Somit hatte sich auch bei dieser Bedingung der Vagotonus erhöht bzw. der Sympathikotonus verringert. Im LF/HF-Quotienten spiegelte sich die Veränderung allerdings nicht wider (Clancy et al. 2014). In Bezug auf die Mikroneurographie ist zu bedenken, dass nur bei der Interventionsbedingung diese Untersuchungsmethode angewendet wurde. Da der Strom der tVNS aber auch Wahrnehmungen auslösen kann, könnten auch diese das Ergebnis beeinflusst haben (Antonino et al. 2017). Somit lässt der Versuchsaufbau keinen Rückschluss darüber zu, ob die Abnahme der MSNA auf die tVNS zurückzuführen ist oder vielmehr auf einem anderen Effekt wie beispielsweise einem Entspannungseffekt beruht bzw. von diesem mitgetragen wird. Außerdem handelt es sich bei den zehn Testpersonen um eine kleine Untersuchungseinheit, sodass auch ein Fehler 1. Art möglich ist. Ebenfalls zu berücksichtigen ist, dass die MSNA im Ruhezustand intraindividuell sehr konstant ist, interindividuell jedoch starke Variationen aufweist (Sundlöf und Wallin 1977). So wurden die Daten bei Clancy et al. (2014) zwar bereits normalisiert, doch bei einer Untersuchungseinheit von nur zehn Personen ist die Beeinflussung dieses Störfaktors nicht gänzlich auszuschließen. Bei einer weiteren Studie bei 13 jungen Männern bewirkte die tVNS eine Zunahme der BRS und eine geringe, aber signifikante Abnahme der HR, welches mit einer Aktivitätssteigerung des Parasympathikus bzw. einer -abnahme des Sympathikus zu vereinbaren ist (Antonino et al. 2017). Der rein parasympathische Parameter HF-HRV veränderte sich auch in dieser Studie nicht signifikant. Bei den beiden Kontrollbedingungen, bei denen entweder eine tVNS am Ohrläppchen oder eine stromfreie Stimulation am Tragus stattfand, veränderten sich diese Parameter nicht. Daher deuten die Ergebnisse darauf hin, dass die Veränderungen durch die tVNS am Tragus bedingt wurden (Antonino et al. 2017). Allerdings wurde darauf hingewiesen, dass die Stichprobe mit 13 Probanden klein war (Antonino et al. 2017). Im Hinblick auf die Untersuchung älterer Proband*innen wurden von Clancy et al. (2014) und Antonino et al. (2017) postuliert, dass die tVNS in dieser Kohorte besonders effektiv sein müsste, da Altern mit einer Verschiebung des autonomen Gleichgewichts in die sympathische Richtung assoziiert sei. Passend mit dieser Hypothese bewirkte die tVNS bei einer Kohorte von 51 Proband*innen ab 55 Jahren eine signifikante

Zunahme der parasympathischen Parameter RMSSD, pNN50 (dem Prozentsatz aufeinanderfolgender RR-Intervalle, die mehr als 50 ms voneinander abweichen) und SD1 (Standardabweichung der Punktabstände zum Querdurchmesser, nicht linearer Parameter der HRV) (Bretherton et al. 2019). Im Gegensatz dazu veränderte sich die HF-HRV jedoch nicht. Bei den Parametern, die durch die beiden Arme des ANS beeinflusst werden, kam es zu einer signifikanten Zunahme des mittleren RR-Intervalls, der SDNN, der BRS und der Standardabweichung der Punktabstände zum Längsdurchmesser, welcher ein nicht linearer Parameter der HRV ist. Der LF/HF-Quotient, der im Einklang mit den Studienergebnissen von Clancy et al. (2014) abnehmen müsste, änderte sich jedoch nicht. Dennoch legt die Zusammenschau dieser Ergebnisse nahe, dass es in dieser Studie zu einer Steigerung des Parasympathikus und möglicherweise auch zu einer Reduktion des Sympathikus kam (Bretherton et al. 2019). Da es bei dieser Studie jedoch keine Kontrollbedingung gab, bleibt es offen, ob die Veränderungen durch die tVNS oder vielmehr durch einen Entspannungseffekt im Verlauf der Messsitzung ausgelöst oder mitbedingt worden sind. Bei der im Vorfeld durchgeführten Cross-over-Studie wurde zumal nur bei 14 Proband*innen von einer signifikanten Zunahme der BRS unter Interventionsbedingung im Vergleich zur Kontrollbedingung sowie von einer Abnahme der LF/HF-Quotienten von mehr als 20 % bei vier Testpersonen unter Interventionsbedingung berichtet (Bretherton et al. 2019). Ob sich die anderen aufgezeichneten HRV-Parameter ebenfalls bei der Interventionsbedingung veränderten oder sich entgegen der Hypothese auch Veränderungen bei der Kontrollbedingung zeigten, bleibt hingegen unklar. De Couck et al. (2017) untersuchten in einer randomisierten Cross-over-Studie 30 Proband*innen und führten eine Intervention am linken und rechten Ohr sowie eine Kontrolluntersuchung ohne Strom durch. Aufgezeichnet wurden RMSSD, LF-HRV, HF-HRV, LF/HF-Quotient und SDNN. Die parasympathischen Parameter änderten sich nicht und auch der Quotient zeigte keine Veränderung. Bei Berücksichtigung der Hypothese von Clancy et al. (2014) scheint dieses Ergebnis verwunderlich, da der hier gemessene Ausgangswert des LF/HF-Quotienten sich im Bereich der Responder befand. Die Stimulationszeit betrug bei De Couck et al. (2017) nur 10 min, während bei den vorherigen Studien jeweils 15 min stimuliert wurde (Clancy et al. 2014; Antonino et al. 2017; Bretherton et al. 2019). Daher lässt sich jetzt argumentieren, dass eine Stimulation mit einer Dauer von 10 min nur eine geringe, aber nicht signifikante Veränderung bewirkte und die folgende Auswaschzeit von 5 min nicht ausreichte, um in den Bereich der Responder zurückzukehren. Ein Carryover-Effekt konnte zumal nicht ausgeschlossen werden (De Couck et al. 2017). Dieser Erklärungsansatz erscheint jedoch sehr spekulativ und äußerst fragwürdig bei Berücksichtigung der zweiten Studie dieser Arbeitsgruppe. Bei dieser wurde lediglich am rechten Ohr stimuliert und ein signifikantes

Ergebnis war weder nach 5 min noch nach 35 min oder 60 min nachzuweisen. Auch die signifikante Zunahme der SDNN, die bei der ersten Studie am rechten Ohr nachgewiesen wurde, war jetzt nicht mehr signifikant, weshalb ein Zufallsergebnis in Betracht gezogen wurde. Als Fazit wurde gezogen, dass die tVNS keinen eindeutigen Effekt auf das ANS zeigen konnte (De Couck et al. 2017). Allerdings war die Stromstärke, die im Mittel 0,7 mA betrug, deutlich geringer als bei den zuvor aufgeführten Studien. Ein ähnliches Stimulationsprotokoll fand bei Gauthey et al. (2020) Anwendung. So wurden auch hier mehrere Stimulationen durchgeführt, jedoch nicht mit unterschiedlichen Stimulationsorten, sondern unterschiedlichen Stimulationsfrequenzen. Ebenfalls wurde eine Kontrolluntersuchung am Ohrläppchen durchgeführt. Die Stromintensität lag im Mittel bei 1,5 bis 5,5 mA und war damit etwas höher. Auch war die Auswaschzeit mit 15 min dreimal so lang wie bei der Studie von De Couck et al. (2017). Dennoch veränderten sich die aufgezeichneten Parameter HR, RMSSD, SDNN, LF-HRV, HF-HRV, LF/HF-Quotient, sBD, dBD und mittlerer arterieller BD im Vergleich zur Kontrolle am Ohrläppchen nicht. Nur bei der tVNS der Cymba mit 5 Hz stieg der LF/HF-Quotient unerwartet an, welches von den Autoren jedoch als möglicherweise physiologisch bedeutungslos interpretiert wurde. Darüber hinaus untersuchten Gauthey et al. (2020) auch mittels Mikroneurographie. Nach eigenen Angaben ist dies die erste Cross-over-Studie mit randomisierten Stimulationsfrequenzen, die den sympathischen Effekt der tVNS mit dieser Methode im Vergleich zur aktiven Kontrolle untersuchte. Es zeigte sich eine signifikante Abnahme der Burstfrequenz. Dabei unterschied sich die Abnahme bei der Interventionsstimulation jedoch nicht von der Abnahme bei der Kontrollstimulation. Die Aktivität der MSNA, das Produkt aus Burstfrequenz und mittlerer Burstamplitude, veränderte sich nicht signifikant, auch wenn graphisch bei der Interventions- sowie Kontrollstimulation eine Abnahme sichtbar wurde. Somit konnte auch diese Studie nicht eindeutig zeigen, dass die tVNS das ANS beeinflusst (Gauthey et al. 2020). Da die Veränderung der Burstfrequenz bei der Interventions- sowie der Kontrollbedingung zu beobachten war, ist als potenzielle Ursache ein Entspannungseffekt zu vermuten. Anders als bei Clancy et al. (2014), die lediglich untersuchten, bei welchen Personen sowohl eine Abnahme des LF/HF-Quotienten als auch der MSNA auftrat, korrelierten Gauthey et al. (2020) die MSNA-Aktivität mit RMSSD, SDNN sowie mit dem LF/HF-Quotienten. Eine Korrelation war nicht nachzuweisen, weshalb sie auf das komplexe Zusammenspiel zwischen dem kardialen autonomen System und dem peripher sympathischen System verwiesen. Vor der Durchführung einer orthostatischen Stressreaktion untersuchten Tobaldini et al. (2019) den Effekt der tVNS in Ruhebedingung bei 13 Versuchspersonen. Hier ließ sich eine signifikante Abnahme des Sympathikotonus in Form der kardialen und peripheren sympathischen Aktivität nachweisen. Untersucht wurde mittels symbolischer Analyse, welches eine nicht lineare Methode bei der HRV-Untersuchung darstellt. Auf

eine Korrelation zu anderen HRV-Parametern, die mithilfe der Spektralanalyse untersucht wurden, wurde in dieser Studie leider nicht getestet. Es gilt jedoch festzuhalten, dass sich letzte nicht veränderten. Eine entsprechende Untersuchung der Kontrollgruppe fand nicht statt. Bei der Studie von Borges et al. (2019) erhielten 60 Sportstudierende die tVNS an der Cymba Conchae und die Kontrolluntersuchung am Ohrläppchen. Bei beiden Konditionen stieg die RMSSD signifikant an. Da davon ausgegangen wird, dass das Ohrläppchen nicht vom N. vagus innerviert wird, erscheinen auch andere Ursachen wie ein Placeboeffekt anstelle der tVNS möglich (Borges et al. 2019). Ebenso denkbar wäre ein Entspannungseffekt beispielsweise durch einen Abfall der anfänglichen Aufregung. Einen ähnlichen Rückschluss, von den Autoren als Gewöhnungseffekt bezeichnet, ließ auch die Studie von Ventura-Bort et al. (2018) zu, denn hier wurde unter Interventions- und Kontrollbedingung die Abnahme der HR über die Zeit beobachtet. Badran et al. (2018) führten eine sehr kurze tVNS für 1 min bei 15 Proband*innen durch und verwendeten dabei unterschiedliche Stimulationsfrequenzen und Pulsweiten. Sowohl bei der Intervention am Tragus als auch bei der Kontrolle am Ohrläppchen kam es bei den meisten Stimulationsparametern zu einer Abnahme der HR, die teilweise bei der Kontrolluntersuchung sogar signifikant stärker ausgeprägt war. Ein eindeutiges Fazit, dass die Effekte allein auf der tVNS beruhen, ist nicht möglich, welches als Limitation angeführt wurde (Badran et al. 2018). Alternativ wäre auch hier prinzipiell ein Entspannungseffekt denkbar. Doch das Zutreffen dieser These erscheint fraglich, wenn man bedenkt, dass bei jedem Sitzungstermin neun Stimulationen durchgeführt wurden und es bei den meisten Stimulationen zu einer Abnahme zu der vor jeder Stimulation aufgezeichneten Ausgangsphase kam (Badran et al. 2018). Wird weiter angenommen, dass das Ohrläppchen nicht vom N. vagus innerviert wird, wäre ein Placeboeffekt als mögliche Ursache zu erwägen. Bei der Folgeuntersuchung wurden die beiden Parameterkombinationen wiederholt gemessen, die die größten Unterschiede im Vergleich zur Kontrolle erbrachten. Hier zeigte nur noch eine Kombination einen signifikanten Unterschied an. Ferner ist anzumerken, dass die absoluten Veränderungen teilweise um mehr als das Doppelte von den Veränderungen der ersten Untersuchung abwichen. Zudem war die Untersuchungsgruppe mit 15 bzw. 20 Proband*innen klein (Badran et al. 2018). Somit ist auch ein Fehler 1. Art nicht auszuschließen. Die wahre Ursache dieses Ergebnisses lässt sich an dieser Stelle nicht klären. Es gilt jedoch festzuhalten, dass das Zurückführen der Veränderungen (allein) auf die tVNS erneut zweifelhaft erscheint. Warren et al. (2019) kombinierten die tVNS mit der Bearbeitung von Reizdiskriminationsaufgaben und untersuchten den Effekt der tVNS u. a. auf die Biomarker: α -Amylase im Speichel, Speichelcortisol und Pupillendurchmesser. Die Konzentration der Speichelamylase stieg bei der tVNS signifikant an. Bei der Kontrollstimulation hingegen war der

Anstieg nicht signifikant. Jedoch kam es hier zu einer signifikanten Abnahme der Kortisolkonzentration. Der Pupillendurchmesser veränderte sich in beiden Gruppen nicht. Auch bei der Studie von Ventura-Bort et al. (2018) war die tVNS mit Reizdiskriminationsaufgaben kombiniert. Aufgezeichnet wurde der Effekt u.a. auf α -Amylase im Speichel, deren Konzentration während der tVNS signifikant anstieg. Unter der Kontrollbedingung war der Anstieg wie auch bei dem vorherigen Experiment nicht signifikant. Ein signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollbedingung bestand nicht. Somit ist festzuhalten, dass die Veränderung einiger Parameter auf eine Steigerung des Sympathikotonus unter tVNS hindeuten (Ventura-Bort et al. 2018; Warren et al. 2019). Da jedoch kein Unterschied zur Kontrollbedingung bestand, ist es auch hier nicht möglich, die Veränderung eindeutig auf die tVNS zurückzuführen. Eine mögliche Ursache des Anstiegs ist die Bearbeitung der Reizdiskriminationsaufgaben, denn bei den oben aufgeführten Studien, bei denen die Stimulation unter Ruhebedingungen durchgeführt wurde, nahm der Sympathikotonus ab. Bei der Studie von Ventura-Bort et al. (2018) konnte gezeigt werden, dass zwei der neun untersuchten Nebenwirkungen (Brennen unter der Elektrode und Hautirritation) bei der Interventionsbedingung stärker ausgeprägt waren als bei der Kontrollbedingung. Daher wäre es ebenfalls denkbar, dass etwas stärkere Begleiterscheinungen bei der Stimulation der Cymba den Sympathikotonus in den beiden Studien erhöht haben könnte. Diese These wurde von Ventura-Bort et al. (2018) mittels Korrelation untersucht. Ein Zusammenhang konnte allerdings nicht nachgewiesen werden. Ein weiterer möglicher Störfaktor ist die geringe Proband*innenanzahl, welches Burger et al. (2020a) kritisierten. Aufgrund dessen untersuchten sie den Pupillendurchmesser bei 110 gesunden Proband*innen, also einer deutlich größeren Stichprobe. Die tVNS wurde mit einer Aufmerksamkeitsblinzel-Aufgabe kombiniert. Der Versuchsaufbau bezweckte eine signifikante Abnahme des Pupillendurchmessers. Ein signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollbedingung bestand nicht.

Studien, die die tVNS mit einer langsamen Taktatmung kombinierten, gibt es bislang nur drei. Bisher bekannt ist dabei nur eine, die die kombinierte Wirkung bei gesunden Proband*innen unabhängig von der Atemphase untersuchte (Szulczewski 2022). Bei dieser Studie wurde die tVNS mit einer Taktatmung von 0,1 Hz gekoppelt. Bei der Kontrolluntersuchung atmeten die Proband*innen in ihrer spontanen Atemfrequenz. Stimuliert wurde dabei am Ohrläppchen. Die Intervention führte im Vergleich zur Kontrolle zu einer signifikanten Zunahme des kardialen vagalen Tonus, gemessen mittels Phasenshift-Demodulation (Frøkjær et al. 2016). Da bei der Kontrollbedingung allerdings nicht mit einer Atemfrequenz von 0,1 Hz atmete, lässt der Versuchsaufbau keinen Rückschluss zu, ob dieser Effekt darauf beruht, dass die langsame Taktat-

mung den Parasympathikotonus erhöht und somit eine zusätzliche Wirkung der tVNS erst ermöglicht oder alternativ der Effekt allein auf die Taktatmung oder die tVNS zurückzuführen ist (Szulczewski 2022). Dass der signifikante Unterschied allein auf die tVNS zurückzuführen ist, erscheint in Anbetracht unserer Ergebnisse aber äußerst unwahrscheinlich. Der graphische Vergleich der RMSSD-Ausgangswerte zwischen Taktatmung 12/min und 6/min, insbesondere der jungen Kohorte, zeigte nämlich deutliche Unterschiede auf. Diese Beobachtung wirft im Hinblick auf die Hypothese, dass nur diejenigen Personen auf die tVNS reagieren, deren autonomes Gleichgewicht in die sympathische Richtung verschoben ist (Clancy et al. 2014), weitere Fragen auf. Unter den Annahmen, dass der vagale Tonus nicht ins Unendliche zu steigern ist, und unsere Kohorte bereits einen hohen Parasympathikotonus hatte, scheint es verwunderlich, warum gerade die Kohorte auf die Taktatmung, aber nicht auf die tVNS reagierte. Ein potenzieller Erklärungsansatz wäre, dass das Ansprechen auf die tVNS nur bis zu einem bestimmten Niveau des Parasympathikotonus möglich ist. Oberhalb dieses Levels ist es der tVNS, im Unterschied zu anderen Techniken wie der Taktatmung dann nicht mehr möglich, den Parasympathikotonus zu steigern. Ob diese Überlegung zutrifft, bleibt hier aber rein hypothetisch und muss in zukünftigen Studien weiter untersucht werden.

Zusammenfassend lässt sich somit sagen, dass einzelne überwiegend sehr kleine tVNS-Studien Effekte nachweisen konnten. Vielen Studien war es aber nicht möglich zu zeigen, dass die Effekte allein auf die tVNS zurückzuführen sind. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sowie die Metaanalyse von Wolf et al. (2021) geben Hinweis darauf, dass die tVNS bei gesunden Proband*innen keinen Effekt auf parasympathische Parameter ausübt. Berücksichtigt wurden in dieser Metaanalyse 16 Studien, die den Effekt der tVNS bei gesunden Proband*innen mit einer Kontrolluntersuchung verglichen. Darunter waren auch Studien, deren primärer Endpunkt nicht die HRV-Untersuchung war, welches eine Beeinflussung durch einen Publikationsbias vermeiden sollte. Ferner lässt die Zusammenschau die Schlussfolgerung zu, dass die tVNS vermutlich auch nicht diejenigen Parameter verändert, die sowohl vom Parasympathikus als auch vom Sympathikus, sowie Parameter, die allein vom Sympathikus beeinflusst werden. Dennoch ist zu berücksichtigen, dass die Biomarker α -Amylase im Speichel, Speichelcortisol und Pupillendurchmesser nicht allein durch das noradrenerge System beeinflusst werden, sondern auch durch andere neuromodulatorische und hormonelle Effekte (Warren et al. 2019). Wie bereits auch Gauthey et al. (2020) forderten, ist somit der Appell an zukünftige Studien, den Effekt der tVNS auf rein sympathische Parameter wie die MSNA oder, wie in der hier vorliegenden Studie betrachtet, auf SV und TPRI weiter zu untersuchen.

4.2.2 Nach- und Gesamteffekte

Neben dem unmittelbaren Stimulationseffekt wurde in der vorliegenden Studie auch überprüft, ob die tVNS eine längerfristige Wirkung auf parasympathische und sympathische Parameter ausübt. Dazu wurden die gleichen Parameter untersucht, die auch beim Stimulationseffekt betrachtet wurden. Der Zeitraum zwischen Ende der tVNS und der Taktatmung, in der die Parameter für die Analyse des Nach- und Gesamteffekts aufgezeichnet wurden, betrug etwa 20 min. Der Vergleich der Interventions- mit der Kontrollgruppe zur Untersuchung auf einen Nacheffekt ergab bei der Taktatmung 12/min eine signifikante Abnahme des SV mit einem p-Wert von 0,035 in der Gesamtkohorte. In der jungen Kohorte zeigte sich mit einem p-Wert von 0,064 eine Abnahmetendenz. In der alten Kohorte war hingegen keine Signifikanz nachzuweisen. Bei der Betrachtung der Veränderungen innerhalb der Konditionen wurde ein signifikanter Nacheffekt lediglich bei der jungen Kohorte unter Interventionsbedingung ersichtlich. Auch die graphische Betrachtung unterstützt die Annahme, dass die Signifikanz in der Gesamtkohorte v. a. durch die Veränderungen der jungen Kohorte unter Interventionsbedingung getragen wurde. Bei der Taktatmung 6/min traten keine signifikanten Veränderungen des SV auf. Ebenso waren keine Signifikanzen bei der Analyse des TPRI nachzuweisen. Bei letzterem Parameter waren auch graphisch kaum Veränderungen sichtbar. Mit Hilfe des physiologischen Modells sind diese Veränderungen nicht erklärbar. Denn kommt es zu einer Abnahme des Sympathikotonus im Sinne eines Entspannungseffekts, nimmt nicht nur das SV als β -adrenerger Parameter ab, sondern auch der TPRI als α -adrenerger Parameter. Bei der genaueren Betrachtung der SV-Veränderungen der einzelnen Proband*innen fallen zudem deutliche Schwankungen in kurzer Zeit auf, z. T. von 50 ml. Insbesondere sind diese Veränderungen bei der jungen Kohorte unter Interventionsbedingung zu finden. Auch lässt die genaue Betrachtung im Zeitverlauf keinen Zusammenhang mit der tVNS erkennen. Somit geben die Beobachtungen Hinweis darauf, dass das signifikante Ergebnis wahrscheinlich auf einen Messfehler zurückzuführen ist. Auf die möglichen Ursachen der Fehlermessung wird im Verlauf vertieft eingegangen (siehe 4.6.2). Bei den parasympathischen und gemischt sympathovagalen Parametern war ein signifikanter Unterschied hinsichtlich eines Nacheffekts zwischen Interventions- und Kontrollbedingung in junger und alter Kohorte sowie in der Gesamtkohorte erneut nicht vorhanden. Werden die Parameter graphisch betrachtet, so ist bei den meisten Parametern eine Veränderung im Sinne einer Verschiebung des sympathovagalen Gleichgewichts in die vagale Richtung zu beobachten. Signifikant war jedoch lediglich der Anstieg der BRS der jungen Kohorte unter Kontrollbedingung während der Taktatmung 6/min. Ein anderes Reaktionsmuster ist bei der Visualisierung der HF-HRV zu erkennen, denn hier kam es meist zu einer Abnahme, v. a. bei der Interventionsbedingung. In der alten Kohorte war die Abnahme während der Taktatmung 6/min und bei der

Gesamtkohorte sogar bei beiden Rhythmen der Taktatmung signifikant. Hierauf wird weiter unten genauer eingegangen. Ein Gesamteffekt war beim Vergleich zwischen Interventions- und Kontrollbedingung in allen Kohorten nicht zu finden. Beim Vergleich innerhalb der Konditionen wurden einzelne signifikante Verschiebungen des sympathovagalen Gleichgewichts in die vagale Richtung sichtbar, welche bei allen Kohorten insbesondere bei der BRS während der Taktatmung 6/min erkennbar wurden. Wie auch beim Nacheffekt bestanden diese Veränderungen jedoch sowohl unter Interventions- als auch unter Kontrollbedingung.

Nach der signifikanten Abnahme des LF/HF-Quotienten und des Sympathikotonus, gemessen mittels Mikroneurographie, bei der Studie von Clancy et al. (2014) war graphisch eine Zunahme dieses Parameters zu beobachten, bei der Untersuchung von Antonino et al. (2017) war die Zunahme des LF/HF-Quotienten im Vergleich zur Stimulationsphase sogar signifikant und ging über den Ausgangswert hinaus. Auch die bei der Stimulation signifikant veränderten Parameter HR und BRS näherten sich dem Ausgangswert an, blieben im Unterschied zum LF/HF-Quotienten aber unterhalb des Ausgangsniveaus. Clancy et al. (2014) deuteten die Ergebnisse mit Hinblick auf den Stimulationseffekt (siehe 4.2.1) als anhaltende Verschiebung des sympathovagalen Gleichgewichts in die vagale Richtung, welches auch mit den Ergebnissen der BRS und der HR von Antonino et al. (2017) zu vereinbaren ist. Im Hinblick auf die untersuchte Kontrollbedingung sind die graphischen Unterschiede allerdings gering ausgeprägt. Insbesondere sind die Unterschiede der HR bei der Studie von Antonino et al. (2017) marginal, weshalb sich die Frage nach der physiologischen Relevanz dieses Nacheffekts stellt. Auch fallen bei der graphischen Betrachtung der HR und BRS die gleichen Reaktionsmuster bei der Interventions- und Kontrollbedingung auf: erst einer Verschiebung in die vagale Richtung, dann in die sympathische. An dieser Stelle seien die graphischen Veränderungen des LF/HF-Quotienten einmal ausgeklammert, da der physiologische Zusammenhang dieses Parameters fraglich ist (Billman 2013). Aufgrund dieser Beobachtung stellt sich die Frage, ob die Veränderungen auf der tVNS basieren oder aber durch andere Mechanismen verursacht bzw. mitbedingt wurden. Eine mögliche Erklärung ist, dass sich die Proband*innen nach der Entspannung in der Mitte der Mess-sitzung, in der sie nur ruhig saßen, sich nun zum Ende der Mess-sitzung mit dem Aufbruch und den danach zu erledigenden Aufgaben beschäftigten. Ebenfalls wäre eine Interpretation im Sinne eines Placeboeffekts denkbar. So würde die Elektrode am Ohr mit einer Entspannung assoziiert werden, ihr Entfernen mit dem Ende einer positiven Wirkung. Die Veränderungen der autonomen Parameter bei der Interventionsbedingung von Bretherton et al. (2019) zeigten nicht so ein einheitliches Bild. So stagnierten die rein parasympathischen Parameter RMSSD, pNN50 und SD1, während die HF-HRV weiter zunahm und im Vergleich zum Ausgangswert

erst in dieser Untersuchungsphase signifikant wurde. Ebenso stiegen die gemischt sympathovagalen Parameter mittleres RR-Intervall und SDNN weiter an, welches als Verschiebung des sympathovagalen Gleichgewichts in die vagale Richtung zu interpretieren ist. Eine gegensätzliche Interpretation lässt die Abnahme der BRS zu. Weiter ist zu erwähnen, dass anders als die absolute HF-HRV die normierte HF-HRV abnahm. Der letztgenannte Parameter gilt zwar als Marker des parasympathischen Systems, doch spiegeln sich in diesem auch Veränderungen des Sympathikus wider (siehe 2.5). Unter diesem Gesichtspunkt sind auch die Veränderungen der vorliegenden Studie zu interpretieren, die somit nicht zwangsläufig im Gegensatz zu den Veränderungen der RMSSD stehen. Die Zusammenschau der Ergebnisse aus der Studie von Bretherton et al. (2019) lässt somit keinen Rückschluss darüber zu, ob sich das autonome Gleichgewicht in der Erholungsphase mehr in die vagale oder mehr in die sympathische Richtung verschob. Was sich aus dem Vergleich der Zahlenwerte jedoch herauskristallisieren lässt, ist erstens, dass die Veränderungen gegenüber der Stimulationsphase gering waren, und zweitens, dass im Vergleich zur Ausgangsphase weiterhin eine vagale Verschiebung vorlag. So sind die Ergebnisse konsistent mit der von ihnen eingangs formulierten Hypothese von einer temporären Verbesserung der autonomen Funktion (Bretherton et al. 2019). Wie oben bereits erwähnt untersuchten Gauthey et al. (2020) den Effekt der tVNS im Vergleich zur aktiven Kontrolle am Ohrläppchen. Entsprechend den Veränderungen in der Stimulationsphase waren auch die Effekte in der Erholungsphase mit denen der Kontrollgruppe vergleichbar. Auch lässt sich aus der graphischen Darstellung der Ergebnisse nicht entnehmen, ob in Bezug auf die Stimulationsphase eher eine Verschiebung in die vagale oder in die sympathische Richtung stattfand. Es ist jedoch zu erkennen, dass die Veränderungen nur marginal waren. Unter Berücksichtigung der Stimulationsphase lautete daher das Fazit, dass ein eindeutiger Effekt der tVNS auf HRV-Parameter und der Mikroneurographie im Vergleich zur aktiven Kontrolle nicht zu verzeichnen war (Gauthey et al. 2020). Bei der Interpretation ist allerdings zu berücksichtigen, dass alle Stimulationen hintereinander stattfanden. Somit ist zum einen ein Carryover-Effekt nicht ausgeschlossen (Gauthey et al. 2020). Zum anderen können durch die Randomisierung auch keine Entspannungseffekte, die beispielsweise nur am Anfang der Messsitzung auftreten, oder Effekte, die möglicherweise auf die Beendigung der Messsitzung zurückzuführen sind, zur Darstellung kommen. Mit Hinblick auf die Studie von Antonino et al. (2017) ist dies ein potenzieller Erklärungsansatz für die unterschiedlichen Reaktionsschemata. Als letztes sei noch die Studie von Badran et al. (2018) genannt. Nach Reduktion der HR in der 60 sekundenlangen Stimulationsphase stieg der Parameter in den ersten 30 s der Erholungsphase an, in den anschließenden 30 s kehrte die HR zum Ausgangswert zurück. Interpretiert wurden die Veränderungen als Rebound: die tVNS aktivierte den N. vagus und verschob das Gleichgewicht des ANS in die

vagale Richtung. Mit Beendigung fiel der Stimulus weg, wodurch das Gleichgewicht wieder in die sympathische Richtung kippen konnte. Fraglich ist jedoch, warum ein Rebound auch bei der Kontrollstimulation zu beobachten war, wenn doch davon ausgegangen wird, dass die Stelle nicht vom N. vagus innerviert wird (Badran et al. 2018). Zwar war dieser Rebound am Ohrläppchen immer größer, teils auch signifikant größer, und hielt auch etwas länger an als am Tragus, was möglicherweise auf eine größere und langanhaltendere parasympathische Aktivität an letzterer Stelle zurückzuführen ist (Badran et al. 2018), doch bleibt die Frage, warum überhaupt am Ohrläppchen eine Reaktion auftrat. Mögliche Erklärungsansätze sind einerseits eine Innervation des Ohrläppchens entgegen der Erwartung (Badran et al. 2018), andererseits auch ein Placeboeffekt durch den Wegfall der Stimulationswahrnehmung. Dennoch bleibt durch die letzte These die Ursache des verstärkten Rebounds am Ohrläppchen weiterhin ungeklärt. Weiterhin ist anzuführen, dass bei der Wiederholungsstudie mit nur zwei Parameterkombinationen der signifikante Unterschied des Rebounds nicht mehr bestehen blieb. Somit ist festzuhalten, dass die Studie zwar einige Fragen aufwirft, aber dennoch die Schlussfolgerung einer nicht längerfristigen Verschiebung des autonomen Gleichgewichts zulässt. Nach einer Minute kehrte die HR nämlich wieder zum Ausgangswert zurück (Badran et al. 2018).

Abschließend ist festzuhalten, dass die derzeitige Datenlage kein eindeutiges Fazit über einen längerfristigen Effekt der tVNS zulässt. So blieb der Effekt entweder mehr oder weniger auf Stimulationsniveau, kehrte in die Richtung des Ausgangswerts zurück oder erreichte diesen. Beobachtet werden konnte dies für die parasympathischen, die gemischt sympathovagalen sowie die rein sympathischen Parameter, welches abgesehen vom SV auch mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie übereinstimmt. Insbesondere waren bei den zitierten Studien auch dann keine signifikanten Veränderungen des ANS in der Erholungsphase im Vergleich zur aktiven Kontrolle zu beobachten, wenn die tVNS auch keine in der Stimulationsphase bewirkte. Ferner ist im Hinblick auf die untersuchten Kontrollgruppen zu schlussfolgern, dass die Unterschiede marginal waren und somit die physiologische Relevanz eines längerfristigen Effekts, wenn überhaupt vorhanden, fraglich scheint. Um ein differenzierteres Urteil über die längerfristige Wirkung der tVNS fällen zu können, ist es die Aufgabe zukünftiger Studien, diese weiter zu untersuchen. Dabei ist es wichtig, auch längere Zeiträume zu berücksichtigen als die hier maximal untersuchten 20 min, welches auch Clancy et al. (2014) forderten. In Bezug auf den sympathischen Effekt soll neben α -adrenergen Parametern wie dem TPRI auch β -adrenerge Parameter wie das SV in die Untersuchung miteinbezogen werden.

4.3 Effekt auf den Grad der Entspannung

Zusätzlich zu den objektiven Parametern wie der HRV wurde auch der Entspannungsgrad als subjektiver Parameter untersucht. Die statistische Auswertung zeigte, dass weder innerhalb der Interventions- und Kontrollbedingung noch zwischen den Bedingungen ein statistisch signifikanter Unterschied nachzuweisen war.

Konträr zu diesem Ergebnis konnten De Couck et al. (2017) eine Zunahme der Entspannung nachweisen. Allerdings war die Steigerung nicht nur unter Interventions-, sondern auch unter Kontrollbedingung vorhanden. Ob ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Konditionen bestand, wurde leider nicht getestet. Zwischen Interventions- und Kontrolluntersuchung war lediglich eine Pause von 5 min, weshalb darauf hingewiesen wurde, dass ein Carryover-Effekt nicht auszuschließen ist (De Couck et al. 2017). Der Referenzwert aller Testungen war zumal der Ausgangswert. Trotz dieser Limitation scheint das Vorhandensein eines Entspannungseffekts bei der Kontrollstimulation möglich. Denn wie oben diskutiert waren bei den autonomen und hämodynamischen Parametern in der Kontrolluntersuchung anderer Studien ebenfalls Veränderungen sichtbar, die sich im Sinne eines Entspannungseffekts deuten lassen. Der Entspannungsgrad wurde in diesen oben genannten Studien nicht erfasst. So ist keine Aussage darüber möglich, ob auch eine Korrelation zwischen den objektiv gemessenen Veränderungen und der empfundenen Entspannung besteht. Bei der Studie von De Couck et al. (2017) ist allerdings festzuhalten, dass sich die HRV bis auf die SDNN nicht veränderte. Ebenso war auch bei der hier vorliegenden Studie allenfalls eine schwache positive Korrelation zwischen dem subjektiven Grad der Entspannung und der BRS nachzuweisen. Wie oben bereits dargelegt (siehe 4.2.1) führte die Arbeitsgruppe noch eine zweite tVNS durch. Nach der einstündigen Stimulation der rechten Concha war in der Gesamtkohorte konträr zu den Ergebnissen der ersten Studie kein Entspannungseffekt nachzuweisen. Eine mögliche Erklärung bietet das unterschiedliche Stimulationsprotokoll, denn bei letztgenannter Studie wurde der Entspannungsgrad am Ende der Messsitzung erfragt. Möglicherweise befassen sich die Proband*innen zu diesem Messzeitpunkt aber bereits mit dem Aufbruch und den danach zu erledigenden Aufgaben, welches dem Entspannungseffekt, der von der tVNS oder durch das ruhige Sitzen während der Stimulation bedingt wird, entgegenwirkt. Bei der ersten Studie fand hingegen eine Randomisierung statt (De Couck et al. 2017), der diesen Aufbruchseffekt maskieren könnte. Anders als bei der Gesamtkohorte war bei den Männern der zweiten Studie jedoch ein Entspannungseffekt nachweisbar (De Couck et al. 2017). Dies wirft die Frage auf, ob der Erklärungsansatz eines Aufbruchseffekts tatsächlich tragfähig ist oder durch andere Mechanismen verursacht oder mitbedingt wird. Eine weitere denkbare Möglichkeit wäre, dass insbesondere Männer mit

einer Entspannung auf die tVNS reagieren. Ferner ist das Ausgangsniveau der Entspannung zu berücksichtigen. So könnten die Frauen bereits einen erhöhten Ausgangswert haben, der durch die tVNS bzw. das ruhige Sitzen nicht weiter zu steigern wäre bzw. durch die numerische Rating-Skala nicht zum Ausdruck käme. Ob sich der Ausgangswert in Abhängigkeit vom Geschlecht unterscheidet, wurde in dieser Studie leider nicht untersucht. Bei der hier vorliegenden Studie unterschied sich der Ausgangswert in Abhängigkeit vom Geschlecht nicht. Allerdings wurde ersichtlich, dass ab einem Endspannungsausgangswert von 79 % der Entspannungsgrad im Verlauf der Messsitzung sich nicht veränderte oder abnahm. War der Wert hingegen kleiner als 79 % nahm der Endspannungsgrad im Messverlauf zu. Diese Beobachtung war unabhängig von der Interventionsbedingung und dem Geschlecht. Es muss jedoch die z. T. erhebliche Standardabweichung bei der Interpretation berücksichtigt werden. So ist bei der hier vorliegenden Studie sowie der zitierten Studie bestehend aus 15 Männern und 15 Frauen die Gruppengröße als mögliche Limitation zu bedenken (De Couck et al. 2017).

Abschließend lässt sich zusammenfassen, dass ein Entspannungseffekt durch die tVNS potenziell möglich erscheint. Die derzeitige Datenlage ist allerdings zu dünn und die Störfaktoren bei der Studiendurchführung zu groß, um die Forschungsfrage eindeutig klären zu können. Die hier vorliegende Studie konnte keinen Effekt der tVNS nachweisen. Eine Beeinflussung durch einen Aufbruchseffekt lässt sich aber nicht ausschließen. Zukünftige Studien sollten daher auch nach der Studiendurchführung noch eine gewisse Ruhezeit einplanen. Ebenfalls sollten zukünftig auch die absoluten Werte nach Gruppe und Geschlecht aufgeführt und der Ausgangswert auf signifikante Gruppenunterschiede untersucht werden. Ferner ist es ratsam, auf das Vorliegen einer Korrelation zu den autonomen und hämodynamischen Parametern zu testen. Auch sollte erhoben werden, ob noch weitere Unterschiede z. B. hinsichtlich der Schmerzwahrnehmung zwischen der Interventions- und Kontrollstimulation bestehen und wenn ja, ob sich diese auf den Grad der Entspannung auswirken.

4.4 Sicherheitsbeurteilung

Die Ergebnisse zeigen, dass die absoluten Veränderungen der hämodynamischen Parameter zwischen Interventions- und Kontrollbedingung vergleichbar waren. So betrug beispielsweise bei den jungen Männern unter Interventionsbedingung die maximale Mittelwertsabweichung vom Ausgangswert bei der HR 6/min und -11/min, beim sBD 22 mmHg und -17 mmHg sowie beim dBD 15 mmHg und -14 mmHg. Zudem ist zu berücksichtigen, dass eine gewisse Streuung der Mittelwerte der Realität entspricht, da Herzfrequenz und Blutdruck physiologischen Schwankungen unterliegen. Auffällig war der Anstieg des dBD um 28 mmHg bei einer jungen

Probandin in der Interventionsbedingung. Doch auch in der Kontrollbedingung wurden Veränderungen dieser Größe sichtbar. So stieg bei einer älteren Probandin der sBD um 32 mmHg und der dBD um 33 mmHg an und fiel bei einer jungen Probandin um -29 mmHg ab. Veränderungen dieser Größenordnung waren jedoch äußerst selten zu beobachten. Weiter ist anzumerken, dass bei der Untersuchung auf das Vorliegen von Brady- und Tachykardie sowie Hypo- und Hypertonie nur wenige Testpersonen die Grenzwerte überschritten. Außerdem waren diese Abweichungen nur gering und auch bei der Kontrollbedingung vorhanden. Darüber hinaus wurde keiner Testperson während der Messsitzung unwohl, die Veränderungen blieben also alle asymptomatisch. Im Hinblick auf die hämodynamischen Parameter lässt die vorliegende Untersuchung somit den Schluss zu, dass die tVNS sicher ist.

Auch wurde die Sicherheit der tVNS von Redgrave et al. (2018) beurteilt. Sie nahmen 51 Studien mit insgesamt 1322 Teilnehm*innen auf. Anders als bei der hier vorliegenden Studie wurden bei diesem systematischen Review auch Studien berücksichtigt, die die tVNS bei Patient*innen durchführten, zervikal stimulierten sowie einen Behandlungszeitraum von mehreren Monaten wählten. Da aber eine vergleichbare Studie an einem gesunden Kollektiv fehlt und diese Studie häufig zitiert wird, wird sie auch hier genutzt, um die Ergebnisse der vorliegenden Studie in den Kontext der aktuellen Datenlage einzuordnen. Insgesamt fanden Redgrave et al. (2018) lediglich bei sechs Testpersonen aus fünf Studien kardiale Nebenwirkungen. Als erstes sei die Studie genannt, bei der ein junger Proband eine Bradykardie und eine Hypotonie entwickelte und kollabierte. Als Ursache wurden individuelle periphere und zentrale anatomische Besonderheiten diskutiert, die einzelne Proband*innen sehr empfindlich auf die tVNS reagieren lassen (Laqua et al. 2014). Allerdings erhielten die Probanden zeitgleich eine Schmerzstimulation für die Untersuchung der Schmerzschwelle, welches ebenfalls zur Synkope beigetragen haben könnte. Die anderen 21 Testpersonen dieser Studie blieben symptomlos. Die HR sowie der BD veränderten sich in der Gesamtgruppe über die Zeit und im Vergleich zur Kontrollstimulation nicht signifikant (Laqua et al. 2014). Ebenfalls bradykard wurde ein intensivpflichtiger Patient (Reduktion der HR von 96/min auf 46/min). Dieser erhielt neben der zervikalen tVNS auch eine Stimulation des N. phrenicus und musste sich während der Stimulation übergeben (Schulz-Stübner und Kehl 2011). Letzteres ist ebenfalls eine mögliche Ursache für die Entwicklung der Bradykardie. Auch führten Redgrave et al. (2018) die Studie von Kreuzer et al. (2014) an, da in dieser sowohl ein Linksschenkelblock neu diagnostiziert wurde als auch bei einer anderen Probandin Palpitationen auftraten. Bei genauerer Analyse wurden jedoch Vorerkrankungen und Risikofaktoren offensichtlich, weshalb Kreuzer et al. (2014) einen kausalen Zusammenhang mit der tVNS für unwahrscheinlich erachteten. Auf diese Studie verwiesen auch Bauer et al. (2016), denn diese

beobachteten bei ihrer Studie mit einem Behandlungszeitraum von 20 Wochen bei einer Patientin mit therapierefraktärer Epilepsie ebenfalls eine Palpitation. Dieses Ereignis trat zudem unter Kontrollbedingung auf, weshalb die Stimulationsfrequenz (1 Hz) geringer war als unter Interventionsbedingung (25 Hz). Bei der mehrmonatigen Stimulation von Kopfschmerzpatient*innen trat bei einer Versuchsperson ebenfalls eine Palpitation auf. Leider wurden keine anamnestischen Angaben zu der Person gemacht (Magis et al. 2013), sodass mögliche Risikofaktoren nicht evaluiert werden können und ein kausaler Zusammenhang mit der tVNS offen bleibt. Zudem ist eine Palpitation auch ein schwaches Kriterium, da nicht klar ist, ob überhaupt eine Rhythmusstörung zugrunde liegt. Verma et al. (2021) untersuchten die Studien im Hinblick auf kardiale Veränderungen. Auch wenn nicht explizit eine Sicherheitsbeurteilung stattfand, zeigte sich, dass nur bei der Hälfte der elf Studien eine Reduktion der HR auftrat und diese mit 2/min bis 3/min lediglich von geringer Ausprägung war. Einen ähnlichen Rückschluss lassen auch die obigen Abschnitte zu Stimulations- sowie Nach- und Gesamteffekte zu (siehe 4.2.1; 4.2.2). Nur bei Badran et al. (2018) waren mit einer Zunahme von 8/min die Veränderungen der HR in der Erholungsphase etwas stärker ausgeprägt. Die Steigerung der HR hielt jedoch nur für wenige Sekunden an. Symptomatisch wurde die moderate Zunahme der HR nicht. Auch Kraus et al. (2007), Yakunina et al. (2017) und Noé et al. (2020) fanden keine Veränderungen von HR und BD sowie pathologische Auffälligkeiten im EKG.

Ferner wurden für die Sicherheitsbeurteilung auch die subjektiven Empfindungen dokumentiert, die mit der Ohrstimulation verbunden waren. Schmerzen hatten 25 der 39 Proband*innen empfunden. Mit einem Mittelwert von 9 % sind diese als leicht zu interpretieren (Hawker et al. 2011). Zwei Testpersonen hatten unter Interventionsbedingung mit einem Wert zwischen 45 % und 74 % moderate Schmerzen. Einen Wert über 74 %, d.h. starke Schmerzen (Hawker et al. 2011), hatte keine Testperson angegeben. Weiterhin gaben nur 26 Proband*innen an, die Stimulation überhaupt wahrgenommen zu haben. Am häufigsten wurde dabei ein Kribbeln empfunden. Andere Empfindungen waren Ziehen, Stechen, Kitzeln, Rutschen der Elektrode oder ein Wärmegefühl. Somit lassen auch diese Ergebnisse den Rückschluss zu, dass die tVNS sicher ist und keine starken Schmerzen verursacht.

Auch Redgrave et al. (2018) untersuchten diese Art von Nebenwirkungen und kamen zu dem Schluss, dass eine Hautirritation subjektiver (z. B. Kitzeln, Parästhesie, Druck und Schmerz) und objektiver (z. B. Rötung) Art die häufigste aller Nebenwirkungen ist, da sie bei 240 der 1322 Studienteilnehmer*innen (18 %) auftrat. Welchen Anteil der Versuchspersonen mit Schmerzen in dieser Nebenwirkungsgruppe ausmachten und wie stark diese Schmerzen waren, wurde detaillierter jedoch nicht betrachtet. Anders sieht es bei der Studie von Badran et al. (2018) aus,

bei denen die Proband*innen auf einer Skala die Schmerzen evaluierten und als gering angaben, welches der Mittelwert zeigte. Ob einige Proband*innen auch stärkere Schmerzen empfanden, wurde detaillierter leider nicht angegeben. Ebenso berichteten bei der Studie von De Couck et al. (2017) 75,9 % der Proband*innen von leichten Schmerzen. Die Schmerzstärke der übrigen Testpersonen wurde auch in dieser Studie nicht näher erläutert. Weiter berichteten Redgrave et al. (2018) von 47 Proband*innen mit Kopfschmerzen. Auch eine Probandin der vorliegenden Studie berichtete von einer Migräneattacke in der Nacht nach Erhalt der Interventionsstimulation. Ob diese Nebenwirkung jedoch im Kausalzusammenhang mit der tVNS steht, ist ungewiss, da Migräne bei der Probandin bereits bekannt war. Die letzte Attacke war wenige Tage vor der Stimulationssitzung. Außerdem lag zwischen Stimulation und Migräneanfall ein Abstand von mehreren Stunden. Andere, noch seltenere Nebenwirkungen als Kopfschmerzen, die beim systematischen Review von Redgrave et al. (2018) auffällig wurden, waren u. a. Schwindel, Nasopharyngitis, Schmerzen in weiter entfernten Körperregionen wie dem Rücken und gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfall. Über ähnliche Nebenwirkungen berichteten auch Kreuzer et al. (2012) und Bauer et al. (2016). Sie wiesen jedoch daraufhin, dass diese Symptome und Erkrankungen generell häufig in der Gesellschaft auftreten und ein kausaler Zusammenhang mit der tVNS keinesfalls belegt ist. Außerdem wurde betont, dass die Nebenwirkungen nur vorübergehend waren und keiner spezifischen Behandlung bedurften (Kreuzer et al. 2012).

Auch untersuchten manche Studien, ob sich die Nebenwirkungen zwischen Interventions- und Kontrollbedingung unterschieden. Vergleichbare Empfindungen sind außerdem wichtig, um einer Entblindung entgegenzuwirken (Antonino et al. 2017). Bei Bauer et al. (2016) waren etwas mehr Nebenwirkungen bei der Interventionsbedingung (59,5 %) als bei der Kontrollbedingung mit geringerer Stimulationsfrequenz vorhanden (38,5 %). Gleiches gilt auch für die Studie von Ventura-Bort et al. (2018), bei der Hautirritationen und Brennen bei der Stimulation der Cymba als etwas stärker bewertet wurden als bei der Kontrollstimulation am Ohrläppchen (siehe 4.2.1). Das Auftreten anderer Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen und Schwindel war zwischen den Konditionen vergleichbar. Auch bei der hier vorliegenden Studie waren sowohl die absoluten Veränderungen der hämodynamischen Parameter als auch die subjektiven Empfindungen bei der Interventions- und Kontrollstimulation vergleichbar.

Abschließend ist festzuhalten, dass in vielen Studien keine Nebenwirkungen auftraten (Frøkjær et al. 2016; Juel et al. 2017; Sclocco et al. 2019; Tran et al. 2019; Warren et al. 2019). Und wenn welche auftraten, waren diese tolerabel, sodass nur wenige Proband*innen von der Studie aus-

geschlossen werden mussten (Redgrave et al. 2018). Dass diese Nebenwirkungen in einem kausalen Zusammenhang mit der tVNS stehen, ist abgesehen von lokalen Nebenwirkungen wie Kribbeln und Schmerzen nicht belegt (Kreuzer et al. 2012; Redgrave et al. 2018). Im Hinblick auf die lokalen (Neben-)wirkungen ist noch hinzuzufügen, dass es ferner sogar Ziel vieler Studien ist, lokale Wahrnehmungen wie Kribbeln zu initiieren, da hierdurch die Wahrnehmungsschwelle für die Einstellung der Stimulationsintensität bestimmt wird (Frøkjær et al. 2016; De Couck et al. 2017). Darüber hinaus bestätigten die Proband*innen der hier diskutierten Studie, dass aufgrund einer schnell einsetzenden Gewöhnung diese subjektiven Wahrnehmungen nur wenige Minuten anhielten. Somit lassen unsere Ergebnisse und die der anderen Autoren das Fazit zu, dass die tVNS für die hier getesteten Behandlungszeiträume sicher ist (Kreuzer et al. 2012; Kreuzer et al. 2014; Redgrave et al. 2018; Yap et al. 2020). Darüber hinaus kommen auch Autoren zu diesem Fazit, die die tVNS, anders als in vorliegender Studie, auch bei Patient*innen beispielsweise mit therapierefraktärer Epilepsie oder Depressionen angewendet hatten (Bauer et al. 2016; Wu et al. 2018). Dennoch muss bei dieser Schlussfolgerung berücksichtigt werden, dass bisher keine Studie die Nebenwirkungen in Abhängigkeit von den verwendeten Stimulationsparametern getestet hat. Somit können Nebenwirkungen, die beispielsweise nur bei höheren Intensitäten häufig auftreten, durch Studien mit geringer Intensität als selten maskiert bleiben (Yap et al. 2020). Außerdem ist einschränkend zu berücksichtigen, dass das Auftreten von Nebenwirkungen nicht in Abhängigkeit von der Stimulationsseite untersucht wurde (Redgrave et al. 2018). Dies ist insbesondere aber im Hinblick auf kardiale Nebenwirkungen wie einer Bradykardie wichtig, da der Sinusknoten v. a. vom rechten N. vagus innerviert wird (Ardell und Randall 1986; Yap et al. 2020). Redgrave et al. (2018) hatten für die Sicherheitsbeurteilung Studien aufgenommen, die links-, rechts- oder beidseitig stimulierten. Insgesamt wurden nur wenige kardiale Nebenwirkungen sichtbar und darüber hinaus konnte kein Kausalzusammenhang mit der tVNS bestätigt werden. Dies lässt vorsichtig den Hinweis darauf zu, dass eine rechtsseitige Stimulation kein erhöhtes Sicherheitsrisiko birgt. Ein abschließendes Fazit diesbezüglich müssen jedoch zukünftige Studien ziehen.

4.5 Zytokinuntersuchung

Postuliert wird, dass der N. vagus auch eine antiinflammatorische Wirkung hat (Tracey 2002). Doch im Unterschied zu dieser Vermutung, stiegen die proinflammatorischen Zytokine IL-8 und IL-1 β während der aktiven Stimulation der alten Kohorte sowie der Gesamtkohorte signifikant im Vergleich zur Kontrollbedingung an. In der jungen Kohorte war mit dem signifikanten Anstieg des IL-1 β ein ähnliches Reaktionsmuster zu erkennen. Bei der Kontrollbedingung der

alten Kohorte sowie der Gesamtkohorte war zudem ein signifikanter Abfall des IL-1 β vorhanden. Möglicherweise ist dies durch das ruhige Sitzen während der Untersuchung bedingt worden und somit Ausdruck eines Entspannungseffekts. Die Ergebnisse der Interventionsbedingung zeigen hingegen nicht wie erwartet die Charakteristika einer antiinflammatorischen Wirkung, sondern vielmehr die einer Stressreaktion. Auch bei humanen Stressstudien, die als Stressor u. a. den Trier Social Stress Test verwendeten, wurde neben einem Cortisolanstieg nämlich auch ein Zytokinanstieg festgestellt (Kirschbaum et al. 1993; Steptoe et al. 2007; Kuebler et al. 2015). Besonders konsistent war der Anstieg für IL-6 und IL-1 β (Steptoe et al. 2007). Die maximale Plasmakonzentration war nach 90 min erreicht (Kuebler et al. 2015). Das IL-8 konnte in die Metaanalyse wegen mangelnder Daten nicht mitaufgenommen werden (Steptoe et al. 2007). Eine andere Studie, in der ebenfalls der Trier Social Stress Test durchgeführt wurde, konnte aber einen Anstieg dieses Zytokins sowie von TNF- α und des Speichelkortisols nachweisen. Abgenommen wurden die Zytokine 30 min nach Durchführung des Stresstests, allerdings aus Hautblasen, in deren Umgebung zusätzlich eine lokale Entzündung durch Capsaicin ausgelöst wurde (Rosenkranz et al. 2013). Eine weitere Stressstudie untersuchte die IL-8 Konzentration im Urin von Notärzten. Nach einer 24-Stunden-Schicht war im Vergleich zu einer 14-Stunden-Schicht oder einem Bürotag die Konzentration erhöht. Ein Zusammenhang mit stressigen Arbeitsbedingungen sowie der Anzahl von Notfällen mit Todesfolge konnte gezeigt werden (Dutheil et al. 2013). Der genaue Mechanismus, der zu einem schnellen Zytokinanstieg wie in unserer Studie bereits nach ca. 60 min nach Beginn der tVNS führt, ist unbekannt (Steptoe et al. 2007; Kuebler et al. 2015). Eine Neusynthese erscheint jedoch unwahrscheinlich, da bei oben genannter Studie ein Plasmapeak bereits nach 90 min zu beobachten war, der Peak der mRNA jedoch erst nach 120 min auftrat. Diskutiert wird daher eine Freisetzung aus intrazellulär gespeicherten Zytokinen (Kuebler et al. 2015). Weiterhin wirft die vorliegende Studie die Frage auf, warum insbesondere die ältere Kohorte mit einem Zytokinanstieg reagierte. Da beim Stresstest gezeigt werden konnte, dass die Zytokine unabhängig vom Alter ansteigen (Kuebler et al. 2015), ist zu vermuten, dass die ältere Kohorte in der vorliegenden Studie mehr Stress als die jüngere Kohorte empfunden haben könnte. Andernfalls wäre nämlich ein vergleichbarer Zytokinanstieg zu erwarten gewesen. Eine mögliche Begründung dafür ist, dass viele junge Leute Kopfhörer benutzen und somit das Gefühl etwas im Ohr zu haben von diesen Proband*innen als nicht so neu und unangenehm empfunden und daher auch nicht als Stressor interpretiert wurde. Allerdings passt die Hypothese nicht mit der subjektiven Bewertung überein. Hier gaben nämlich gerade acht junge Proband*innen an, dass sie die Elektrode am Tragus als störend empfunden hatten, während diese Angabe in der alten Kohorte nur dreimal vorkam. Zu berücksichtigen ist, dass viele der jungen Proband*innen aus dem universitären Umfeld stammten, daher schon an

anderen Studien teilnahmen, selber Studien durchführten und die Untersucherin vielen jüngeren Proband*innen bereits bekannt war. Somit ist es möglich, dass auch wenn die Stimulation am Tragus von jüngeren genauso unangenehm oder sogar als unangenehmer empfunden wurde wie von den älteren Proband*innen, diese Situation nicht als unkontrollierbar und daher nicht als Stressor interpretiert wurde. Im Hinblick auf den Fragebogen ist zu bedenken, dass die subjektive Einschätzung als dichotome Frage gestellt wurde und somit graduelle Wahrnehmungsänderungen nicht zum Ausdruck kommen konnten. Darüber hinaus waren die Probande*innen, bei denen die Elektrode gestört hatte, keinesfalls auch diejenigen Proband*innen, bei denen ein Zytokinanstieg zu beobachten war. Fernerhin ist zu berücksichtigen, dass die obengenannte Studie, die eine Unabhängigkeit des Zytokinanstiegs vom Alter zeigen konnte, nur eine Kohorte im Alter von 20 bis 50 Jahren untersucht hatte. Daher ist nicht auszuschließen, dass ein Zytokinanstieg als Reaktion auf einen Stressor bei älteren Proband*innen anders abläuft (Kuebler et al. 2015). Überdies konnte gezeigt werden, dass im Alter die Zytokinkonzentration, darunter auch die von IL-8 und IL-1 β , generell ansteigt (Rink et al. 1998). Als potenzieller Mechanismus wird diskutiert, dass die Makrophagen nun auf mehr Stimuli reagieren als bei Jüngeren (Dunston und Griffiths 2010). Darüber hinaus ist auch nicht auszuschließen, dass der Zytokinanstieg der älteren Proband*innen nicht nur auf die Clip-Elektrode und das damit empfundene Gefühl zurückzuführen ist, sondern auf die Stimulation des N. vagus selbst. So konnte bei der invasiven Stimulation bei Mäusen ein Zytokinanstieg in Abhängigkeit von den Stimulationsparametern gezeigt werden (Tsaava et al. 2020). Hinweise auf die Hypothese, dass nur die älteren Proband*innen auf die tVNS reagierten, lassen sich bei der Untersuchung anderer Parameter jedoch nicht finden, ein Hinweis auf das Vorliegen einer Stressreaktion jedoch ebenso wenig. Des Weiteren ist auch eine Beeinflussung durch das Threshold Tracking nicht auszuschließen, welches nur die jüngere Kohorte bei der Interventions- als auch bei der Kontrollsituation erhalten hatte. So ist es beispielsweise denkbar, dass die leichten Schmerzen, die durch die Stromapplikation am Unterarm erzeugt wurden, das Unbehagen durch die Ohrstimulation überdeckten.

Bei der Studie von Kania et al. (2021) stiegen die untersuchten Zytokinkonzentrationen ebenfalls an. Jedoch war der Anstieg nicht nur in der Gruppe zu beobachten, die die tVNS am Tragus erhielt, sondern auch bei der Gruppe mit einer osteopathischen Intervention am Atlantookzipitalgelenk sowie bei der Kontrollgruppe ohne jegliche Intervention. Untersucht wurden die Zytokine ca. 45 min nach der jeweiligen Intervention. Die Proband*innen waren zwischen 22 und 87 Jahren, das durchschnittliche Alter betrug 52 Jahre. Interpretiert wurde das Ergebnis als Stressreaktion auf die Studiensituation selbst. Anders als bei der vorliegenden Studie stellten Kania et al. (2021) bei jeder Testperson die Stromintensität so ein, dass die Stimulation nicht oder nur kaum wahrnehmbar war. Dies ist eine mögliche Erklärung dafür, dass die tVNS nicht

als zusätzlicher Stressor wahrgenommen wurde und somit auch keine zusätzliche Zytokinausschüttung bewirkte. Leider wurde die Tageszeit, zu der die Messsitzungen stattfanden, nicht angegeben (Kania et al. 2021). Da davon ausgegangen wird, dass die Zytokinsekretion einer zirkadianen Rhythmik folgt (Scheiermann et al. 2013), könnte auch dies die Ergebnisse beeinflussen haben. Dieser Erklärungsansatz wurde auch bei einer anderen Studie angeführt, bei der unter Kontrollbedingung nach 90 min IL-8 anstieg (Lerman et al. 2016). Ebenfalls ist zu bedenken, dass Speichelzytokine anstelle von Plasmazytokinen untersucht wurden, welches auch die Autoren dieser Studie als Limitation anführen. Sie weisen aber darauf hin, dass ein Anstieg der Speichelzytokine IL-1 β , IL-6 und TNF- α bei Stress einschließlich mentalen Stress gezeigt werden konnte (Kania et al. 2021). Als letztes sei noch erwähnt, dass die Untersuchungsgruppen mit weniger als zehn Proband*innen sehr klein waren (Kania et al. 2021). Warren et al. (2019) untersuchten den Effekt der tVNS u. a. durch Messung der Kortisolkonzentration im Speichel. Anders als bei der Kontrollstimulation am Ohrläppchen sank die Konzentration bei Stimulation der Cymba nicht. Im Einklang mit den oben diskutierten Studien ist es aber vermutlich nicht möglich, diesen Effekt auf die tVNS zurückzuführen (siehe 4.2.1). Bei der vibrotaktilen Stimulation der Cymba conchae war hingegen eine Zytokinabnahme zu beobachten, die beim TNF- α bereits nach 30 min begann und nach 4 h signifikant wurde (Addorisio et al. 2019). Da bei der zweiten Studie dieser Arbeitsgruppe ebenfalls alle untersuchten Zytokine (TNF- α , IL-6, IL-8) nach 60 min unter Interventionsbedingung, jedoch nicht unter Kontrollbedingung, mit Stimulation des Musculus gastrocnemius sanken, wurde gefolgert, dass der aurikuläre Ast des N. vagus möglicherweise Teil des inflammatorischen Reflexes ist. Somit lässt sich in Bezug auf unsere Studie vermuten, dass eine vibrotaktile Stimulation als nicht so unangenehm empfunden wird und daher einen antiinflammatorischen Effekt der tVNS nicht überdeckt. Allerdings weist auch diese Studie einige Limitation auf. Erstens war die untersuchte Kohorte mit 6 bzw. 19 Proband*innen klein (Addorisio et al. 2019). Dies ist insofern besonders relevant, da auch in der vorliegenden Studie bei manchen Proband*innen die Zytokine abnahmen. Zweitens entstand bei der vibrotaktilen Stimulation ein Geräusch, welches über andere neuronale Signalwege selbst eine Reaktion bewirken könnte (Addorisio et al. 2019), und drittens wurden die Blutproben mit Endotoxin stimuliert. Wie die nächste Studie zeigt, kann das Ergebnis von stimulierter und nicht stimulierter Blutprobe voneinander abweichen (Lerman et al. 2016). Somit ist dies ebenfalls eine mögliche Begründung für das abweichende Ergebnis im Vergleich zur vorliegenden Studie.

Da zurzeit nur wenige Studien bekannt sind, die den Zytokineffekt der tVNS am Ohr von gesunden Personen untersuchten, werden im Folgenden kurz auf die Ergebnisse zervikaler Studien sowie auf aurikuläre Studien bei Patient*innen eingegangen. Lerman et al. (2016) untersuchten den Effekt der tVNS auf die proinflammatorischen Zytokine IL-8, IL-6, IL-1 β und TNF- α und führten dazu eine zervikale Stimulation durch. 90 min nach der Stimulation stieg bei der Kontrollbedingung lediglich IL-8 signifikant an. Vermutet wurde, dass dieser Anstieg auf die zirkadiane Rhythmik zurückzuführen sein könnte. Auch fiel beim Vergleich der Ausgangswerte auf, dass sich mit IL-1 β ein Zytokin signifikant zwischen Interventions- und Kontrollgruppe unterschied (Lerman et al. 2016). Nach 24 h sanken die Zytokine IL-8, IL-1 β und TNF- α bei der Interventionsstimulation im Vergleich zur Kontrollstimulation signifikant. Der Abfall des IL-6 bei der Interventionsbedingung war im Vergleich zur Kontrollbedingung hingegen nicht signifikant. Die proinflammatorischen Zytokine, die mit Lipopolysaccharid stimuliert wurden, änderten sich nicht (Lerman et al. 2016). Dass nicht alle Zytokine gleichermaßen auf die tVNS reagierten, war auch bei der Studie von Brock et al. (2017) zu erkennen. Nach 24 h nahm nämlich lediglich TNF- α signifikant ab, während die anderen Zytokine (IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-12) unverändert blieben. Im Unterschied zu der vorherigen Studie veränderte sich nach 90 min keines der Zytokine. Diskutiert wurde, ob die kleine Stichprobe die Ergebnisse beeinflusst haben könnte. Denkbar wäre, dass kleine Effekte erst bei der Untersuchung einer größeren Kohorte zur Darstellung kommen könnten (Lerman et al. 2016), zumal die Zytokinkonzentration bei den gesunden Versuchspersonen generell gering war, bei einigen sogar unterhalb der Messschwelle (Brock et al. 2017). Andererseits geben Brock et al. (2017) zu bedenken, dass eine Korrektur für die multiple Testung nicht vorgenommen wurde. Somit ist auch ein Zufallseffekt keinesfalls auszuschließen.

Von 40 Patient*innen, die aufgrund von Vorhofflimmern eine Ablation erhielten, bekamen 20 Patient*innen eine tVNS für 60 min am Tragus. Die Stromintensität war 50 % kleiner als die durchschnittliche Unbehaglichkeitsschwelle. Direkt im Anschluss wurden die Entzündungsmarker bestimmt. Abweichend von der Kontrollgruppe sanken TNF- α und CRP in der Interventionsgruppe, IL-6 und IL-10 unterschieden sich hingegen nicht zwischen den Gruppen. Anders als bei der vorliegenden Studie waren die Ausgangswerte der Zytokine erhöht und während der Stimulation waren die Patient*innen anästhesiert (Stavrakis et al. 2015). Yu et al. (2017) stimulierten Patient*innen mit Herzinfarkt, die eine Koronarintervention erhielten. Hier war die Konzentration von IL-6, IL-1 β und TNF- α in der Interventionsgruppe auch ohne Anästhesierung geringer als in der Kontrollgruppe. Abgenommen wurden die Zytokine jedoch erst nach 24h. Bei Salama et al. (2020) begann die Stimulation 24 h vor einer Lobektomie. 40 min tVNS

und 20 min Pause wechselten sich durchgehend ab. 24 h nach der Lobektomie waren die Konzentrationen von CRP und IL-6 in der Interventionsgruppe geringer als in der Kontrollgruppe ohne Stimulation. IL-10 stieg in beiden Gruppen an, aber zwischen den Gruppen bestand kein signifikanter Unterschied. Ebenso war kein Unterschied bei IL-1 β , IL-18 und TNF- α vorhanden.

In Anbetracht der oben aufgeführten Studienergebnisse scheint ein antiinflammatorischer Effekt der tVNS möglich, welches auch Verma et al. (2021) im systematischen Review schlussfolgerten. Vermittelt könnte dieser Effekt durch den cholinergen antiinflammatorischen Signalweg werden (Addorisio et al. 2019). Bei Mäusen, die 90 min nach der Endotoxininjektion eine tVNS am Ohr oder eine invasive Stimulation am Hals erhielten, war die Konzentration von TNF- α , IL-6 und IL-1 β nämlich geringer als bei Mäusen, die nur mit Endotoxin behandelt wurden, aber keine Intervention erhielten. Darüber hinaus wurde zusätzlich bei einer Mäusegruppe der N. vagus beidseits durchtrennt und eine weitere Gruppe bekam einen Antagonisten des $\alpha 7$ nikotinischen Acetylcholinrezeptor verabreicht. Anschließend erhielten auch diese beiden Gruppen eine Endotoxininjektion und eine tVNS. Nun veränderten sich die Zytokinkonzentrationen nicht (Zhao et al. 2012). Nichtsdestotrotz ist festzuhalten, dass die Studienergebnisse sowohl von Patient*innen als auch gesunden Proband*innen inkonsistent sind. So reagierten nicht alle Zytokine, die in einer Studie untersucht wurden, und auch zwischen den Studien unterscheiden sich die Zytokine, die auf die tVNS reagierten. Da die untersuchten Kohorten häufig sehr klein waren, insbesondere bei der Untersuchung der gesunden Proband*innen, und zudem kein Cross-over stattfand (Lerman et al. 2016), eine entsprechende Kontrollgruppe fehlte (Brock et al. 2017) oder bereits beim Vergleich der Ausgangswerte Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe auffällig wurden (Lerman et al. 2016), stellt sich die Frage, ob die beobachteten Effekte tatsächlich auf die tVNS zurückzuführen sind. Das Ergebnis der vorliegenden Studie und das von Kania et al. (2021) fiel mit einer Erhöhung der Zytokine zumal gegensätzlich aus. Abgesehen von der Stimulationsmethode wählten Lerman et al. (2016) und Brock et al. (2017) auch unterschiedliche Untersuchungszeitpunkte. Deshalb ist unklar, ob nach dem Zytokinanstieg der vorliegenden Studie, der vermutlich Ausdruck einer Stressreaktion ist, womöglich ebenfalls ein Abfall nach 24 h zu beobachten wäre. Bei der kleinen Studienkohorte von Kania et al. (2021), die Speichelzytokine untersuchten, war dies jedoch nicht der Fall. Darüber hinaus waren bei der vibrotaktilen Stimulation die Reduktionen der Zytokine auch nach 1 h bereits messbar (Addorisio et al. 2019). Aufgrund dessen ist es notwendig, dass zukünftige Studien nicht nur größere Studienkohorten untersuchen, sondern auch die Stimulation mehrfach durch-

führen, um den Effekt einer möglichen Stressreaktion, ausgelöst durch ein neues und unbekanntes Gefühl, zu reduzieren. Ebenso sollte eine Blutabnahme auch zu einem späteren Zeitpunkt erfolgen, um eine mögliche Veränderung auf die Zytokinsynthese detektieren zu können.

4.6 Limitation

Die vorliegende Studie weist einige Limitationen auf. Diese beruhen insbesondere auf dem unverständlichen Mechanismus (Cakmak 2019), weshalb die derzeitige Forschung noch durch einen explorativen Charakter geprägt ist (Verma et al. 2021). Ferner ist zu berücksichtigen, dass in dieser Studie gesunde Proband*innen untersucht wurden. Daher ist es nicht auszuschließen, dass bei Patient*innen mit einer sympathovagalen Imbalance oder einer chronischen Entzündung die Ergebnisse anders ausfallen könnten. Auch wurde in dieser Studie nur eine Stimulation mit einer Dauer von 20 min durchgeführt. Aus diesem Grund ist es möglich, dass auch bei einer längerfristigen Stimulation die Ergebnisse anders ausfallen könnten.

4.6.1 Stimulationsprotokoll

Einen Konsens über ein allgemeingültiges Stimulationsprotokoll gibt es bislang noch nicht. Daher orientieren sich die Studienleiter*innen bei der Wahl der Stimulationsparameter häufig an den Parametern der iVNS (Verma et al. 2021). Überdies variiert die Methode bei der Wahl der Stromintensität, denn entweder legen die Untersucher*innen für alle Studienteilnehmer*innen die gleiche Intensität fest oder die Teilnehmenden wählen selbst eine Intensität aus. Diese umfasst, abhängig von der jeweiligen Studie, einen Bereich kurz unterhalb der Wahrnehmungsschwelle bis zur Schmerzschwelle (Verma et al. 2021). Außerdem kommen erschwerend die Vermutungen hinzu, dass erstens keine Linearität zwischen Dosis und Wirkung besteht (Borges et al. 2019) und zweitens zum Erzielen unterschiedlicher Effekte auch unterschiedliche Parameter benötigt werden könnten (Szulczewski 2022). Ferner kommt aufgrund des explorativen Charakters hinzu, dass die Elektroden bei manchen Studien modifiziert werden mussten, um sie am Ohr anwenden zu können (Clancy et al. 2014; Antonino et al. 2017). Eine Modifikation fand auch bei der vorliegenden Studie statt. Anschließend wurde überprüft, ob der vom Gerät angezeigte Strom mit dem applizierten übereinstimmte. Ob die anderen Studien auch eine Überprüfung vorgenommen hatten, ist unklar. Somit ist es möglich, dass mitunter angezeigter und applizierter Strom nicht übereinstimmte.

Auch herrscht momentan noch Unstimmigkeit über die optimale Stimulationsstelle (Yakunina et al. 2017). Zwar konnten Peuker und Filler (2002) bei der anatomischen Untersuchung einer kleinen Kohorte zeigen, dass u. a. der Tragus zu 45 % und die Cymba zu 100 % vom N. vagus

innerviert werden, doch aufgrund von inhaltlichen Differenzen zwischen Fließtext und Tabelle ist das Studienergebnis umstritten (Burger und Verkuil 2018). Nichtsdestotrotz konnte mittels fMRT bestätigt werden, dass diese beiden Stimulationsorte den NTS und den Locus coeruleus aktivierten. Bei besonders hochauflösender Untersuchung fiel jedoch auf, dass im Vergleich zur Kontrollstimulation am Ohrläppchen zwar beide Stellen den NTS aktivierten, aber nur die Stimulation der Cymba zusätzlich den Locus coeruleus. Daher ist der Letztere möglicherweise eher für die Stimulation geeignet (Yakunina et al. 2017). Weiter weist die Studie auf eine Intervariabilität hin, denn im Vergleich zur Kontrolle wurde bei Stimulation am Tragus der NTS lediglich bei 12 der 37 Proband*innen aktiviert. Ebenfalls waren es auch nur 16 Proband*innen bei der Stimulation der Cymba (Yakunina et al. 2017). Diskutiert wird, ob die Interindividualität nicht nur auf die individuelle Innervation zurückzuführen ist, sondern auch Hauteigenschaften wie Impedanz, Wassergehalt und Dicke des subkutanen Fettgewebes die Effektivität der tVNS beeinflussen könnten (Gauthey et al. 2020; Farmer et al. 2021).

Ferner wird diskutiert, ob das Ohrläppchen für die Kontrollstimulation geeignet ist (Badran et al. 2018; Butt et al. 2020), denn bei manchen Studien wie auch bei der vorliegenden Studie wurden bei dieser Stimulationsstelle einzelne Effekte sichtbar (Badran et al. 2018; Gauthey et al. 2020). Bei der anatomischen Untersuchung einer kleinen Kohorte wurde aber keine Innervation vom N. vagus nachgewiesen (Peucker und Filler 2002). Auch bei der Untersuchung mittels fMRT aktivierte die Stimulation des Ohrläppchens weder den NTS noch den Locus coeruleus (Yakunina et al. 2017).

Auch ist unbekannt, ob das linke oder das rechte Ohr stimuliert werden soll oder für einen Summationseffekt womöglich beide Ohren (Farmer et al. 2021). Über den zugrunde liegenden Mechanismus wird derzeit nämlich noch diskutiert (Cakmak 2019), einschließlich der Frage, ob eine einseitige Stimulation des aurikulären Astes nach Verschaltung eine beidseitige Aktivierung des efferentes Arms bewirken kann (Chen et al. 2015). Da der rechte N. vagus insbesondere den Sinusknoten innerviert und möglicherweise eine Bradykardie verursacht, wurde oftmals das linke Ohr stimuliert (Ardell und Randall 1986; Yap et al. 2020; Wolf et al. 2021). Doch Studien, die die tVNS am rechten Ohr oder an beiden Ohren durchführten, konnten zeigen, dass auch hier keine Nebenwirkungen auftraten (Clancy et al. 2014; De Couck et al. 2017). Beim Vergleich der beiden Ohren hinsichtlich der Effektivität der tVNS war kein Unterschied festzustellen (De Couck et al. 2017).

All diese offenen Fragen können die Ergebnisse der vorliegenden Studie sowie die der anderen Forschungsgruppen beeinflussen und die Vergleichbarkeit erschweren (Gauthey et al. 2020), weshalb eine baldige Klärung essentiell ist.

4.6.2 Untersuchungsmethode

Um die Effektivität der tVNS zu prüfen, wurde in dieser Studie u. a. die HRV untersucht. Obwohl dieser Biomarker sehr häufig genutzt wird (Wolf et al. 2021), herrscht Unklarheit über dessen Eignung. Einen besseren Parameter, um den vagalen oder noradrenergen Effekt der tVNS abzubilden, konnte bislang jedoch noch nicht gefunden werden (Burger et al. 2020b). Kürzlich wurde eine mikroneurographische Methode entwickelt, die die vagale Aktivität am Hals misst und vielversprechend erscheint (Ottaviani et al. 2020; Wolf et al. 2021). Die HRV unterliegt einer zirkadianen Rhythmik (Malik et al. 1996). Daher wäre es wünschenswert gewesen, alle Messungen zur gleichen Tageszeit durchzuführen. Dies war aus organisatorischen Gründen jedoch nicht möglich. Ebenfalls wird für die Aufzeichnung der HRV eine Dauer von 5 min empfohlen. Wenn das Studienprotokoll dies aber nicht zulässt, welches bei uns durch Kopplung mit der Taktatmung der Fall war, soll die Aufzeichnungsdauer mindestens 2 min betragen (Malik et al. 1996). Dieser Empfehlung wurde mit 3 min nachgekommen. Im Hinblick auf die BRS ist zu berücksichtigen, dass die Proband*innen der älteren Kohorte weniger Events hatten als die Proband*innen der jüngeren Kohorte. Auch mussten aufgrund von fehlenden Events die BRS-Daten mancher Proband*innen aus junger sowie alter Kohorte entfernt werden. Mit dem Ausschluss von insgesamt vier Proband*innen bei der Taktatmung 12/min (zwei junge und zwei alte Testpersonen) und einer jungen Probandin bei der Taktatmung 6/min war die Anzahl jedoch gering. Ebenfalls ist zu erwähnen, dass eine Probandin der älteren Kohorte an Fibromyalgie litt und somit chronische Schmerzen hatte. Daher wurde die statistische Untersuchung für alle hämodynamischen Parameter nochmals ohne diese Probandin durchgeführt. Es zeigte sich allerdings keine Änderung in den F-Tests. Ebenfalls waren auch die Zytokinveränderungen mit den anderen Proband*innen vergleichbar. Wie oben bereits diskutiert ergab der Vergleich zwischen den Konditionen der Gesamtkohorte einen signifikanten Nacheffekt beim SV, der insbesondere von der jungen Kohorte getragen wurde und durch das physiologische Modell nicht zu erklären ist. Mögliche Ursache für die wahrscheinliche Fehlermessung ist das Lösen der Elektroden. Dieses kann durch Transpiration oder auch durch kleine Bewegungen ausgelöst worden sein. Letzteres ist bei einer Untersuchungsdauer von ca. 2,5 h leider nicht gänzlich zu vermeiden. Warum die Fehlermessungen insbesondere bei der jüngeren Kohorte auftraten, lässt sich nicht eruieren. Denkbar ist, dass die jungen Proband*innen durch die leichten Schmerzen der Nervenerregbarkeitsuntersuchung zum Teil mehr schwitzten und sich auch mehr bewegten. Von einer zirkadianen Rhythmik wird auch bei den Zytokinen ausgegangen (Scheiermann et al. 2013). Daher wäre es auch für die Untersuchung dieses Parameters wünschenswert gewesen, alle Messungen zur gleichen Tageszeit durchzuführen. Auch wäre es rückblickend sinnvoll gewesen, die Blutabnahme zu einem späteren Zeitpunkt durchzuführen.

Ein Zeitraum von ca. 60 min zwischen Beginn der tVNS und Blutabnahme reicht wahrscheinlich nämlich nicht aus, um eine Aussage über eine veränderte Zytokinsynthese treffen zu können (Kuebler et al. 2015). Eine spätere Blutabnahme hätte das Studienprotokoll jedoch noch zeit- aufwendiger gestaltet, was die Rekrutierung der Proband*innen zusätzlich erschwert hätte. Ferner musste für die Blutabnahme am Anfang und am Ende jeder Sitzung eine Vene punktiert werden, sodass der Punktionschmerz als Stressor fungiert haben und zu einer erhöhten Zytokin- konzentration beigetragen haben könnte. Darüber hinaus ist zu bedenken, dass in dieser Studie gesunde Proband*innen untersucht wurden. Somit sind die Zytokinveränderungen ge- ring und kleine Fehlermessungen könnten das Ergebnis schon stark beeinflussen. Um dem vor- zubeugen, wurden die Proben aller Proband*innen doppelt aufgetragen. Die Berechnung des Variationskoeffizienten zeigte, dass die Abweichungen zwischen den Proband*innen gering wa- ren. Beim IL-1 β hatten 82 % der Proben einen Variationskoeffizienten kleiner 10 %, beim IL-8 waren es 73 %. Somit wird es unwahrscheinlicher, dass die Zytokinveränderungen auf eine Feh- lermessung zurückzuführen sind. Auch ist im Hinblick auf die Statistik anzumerken, dass die hier untersuchte Stichprobe, bestehend aus 20 jungen und 20 alten Proband*innen, nicht sehr groß war. Jedoch erhielt jede Testperson sowohl die Interventions- als auch die Kontrollstimu- lation, wodurch die Beeinflussung durch eine Intervariabilität minimiert wurde. Ferner ist zu berücksichtigen, dass die Verteilung der Datenpunkte oft leicht schief war. Es ist jedoch festzu- halten, dass die Schätzungen durch das LMM trotzdem recht unverzerrt wiedergegeben werden, möglicherweise nun aber etwas ungenauer sind (Jacqmin-Gadda et al. 2007; Schielzeth et al. 2020). Bei der jungen Kohorte war die BRS bei den Männern während des Treshold Tracking und der Taktatmung 12/min signifikant geringer als bei den Frauen. Die gleiche Tendenz zeigte sich auch bei der Taktatmung 6/min. Bei den Parametern SDNN, RMSSD, HF-HRV und HR waren hingegen keine geschlechtsspezifischen Unterschiede vorhanden. Ein geschlechtsspezi- fischer Unterschied in Abhängigkeit von der Konditionsbedingung war aber bei keinem dieser Parameter nachzuweisen (Veiz et al. 2021). Außerdem ist zu erwähnen, dass Interventions- und Kontrollstimulation zwar an zwei verschiedenen Tagen stattfanden, aber eine statistische Über- prüfung, ob eine Auswaschzeit von ca. 24 h ausreicht, nicht durchgeführt wurde. Allerdings lag die Auswaschzeit deutlich über derjenigen in einigen anderen Studien (De Couck et al. 2017; Gauthey et al. 2020). Als letztes sei noch darauf hingewiesen, dass bei der jungen Kohorte eine Nervenerregbarkeitsuntersuchung durchgeführt wurde. Auch wenn sich diese Untersuchung zwischen Interventions- und Kontrollsituation nicht unterschied, ist eine Beeinflussung des Er- gebnisses freilich nicht auszuschließen.

4.7 Bedeutung der Studie und Ausblick

In dieser randomisierten, einfach verblindeten sham-kontrollierten Cross-over-Studie erhielten 39 Probanden beider Geschlechter im Alter von 18 bis 30 bzw. von 40 bis 75 Jahren die tVNS. Aufgezeichnet wurden die kardiovaskulären und autonomen Parameter während der Taktatmung. Dabei wurden die Effekte nur innerhalb der langsamen bzw. innerhalb der schnellen Taktatmung miteinander verglichen. Außerdem wurden die Veränderungen der Plasmazytokine analysiert sowie eine Sicherheitsbeurteilung durchgeführt. Somit ist die vorliegende Studie den Forderungen anderer Arbeitsgruppen nachgekommen, die kleinere Kohorten untersuchten, keine Kontrollstimulation oder eine Stimulation ohne Strom durchführten, Speichelzytokine analysierten oder die Effekte der Spontanatmung mit denen der langsamen Taktatmung verglichen. Außerdem wurde von vielen eine Sicherheitsbeurteilung insbesondere der kardialen Nebenwirkungen gefordert, da einige Studien diesbezüglich keine Angaben machten.

Mit dem hier verwendeten Stimulationsprotokoll waren keine Effekte auf kardiovaskuläre und autonome Parameter nachzuweisen, wodurch diese Studie etwas mehr Licht in das noch neue Forschungsfeld bringt. Ferner konnte gezeigt werden, dass 60 min nach Beginn der tVNS die Konzentration der Zytokine nicht sank, sondern anstieg. Um eine bessere Aussage über eine Veränderung der Zytokinsynthese treffen zu können, ist daher die Empfehlung an zukünftige Studien, ein größeres Zeitintervall zu betrachten. Auch kann es ratsam sein, die tVNS bei denselben Proband*innen wiederholt durchzuführen, um den Einfluss einer möglichen Stressreaktion durch ein neues und bekanntes Gefühl zu reduzieren. Da in dieser Studie keine relevanten Nebenwirkungen nachweisbar waren, ist es für zukünftige Studien leichter, Proband*innen zu rekrutieren. Diese Studien können dann die offenen Fragen klären wie beispielsweise die Frage nach einem geeigneten Biomarker, einem geeigneten Stimulationsprotokoll einschließlich Stimulationsparameter, -stelle und -seite sowie die Frage nach einer geeigneten Kontrollstelle. Unsere Studie sowie die der anderen Arbeitsgruppen sind somit die Grundlage für einen möglichen therapeutischen Einsatz der tVNS. Denkbar wäre der Einsatz bei einer Vielzahl von Erkrankungen. Darunter fallen Erkrankungen, die mit einer sympathovagalen Imbalance einhergehen oder entzündlich bedingt sind wie Herzinsuffizienz, Bluthochdruck, Depression, Rheuma oder chronisch entzündliche Darmerkrankungen. Zuvor muss freilich die Wirksamkeit in weiteren Studien konsistenter als bislang gezeigt werden.

5 Zusammenfassung

Hintergrund: Verschiedene Erkrankungen, darunter kardiovaskuläre und entzündliche Erkrankungen, gehen mit einer Verschiebung des sympathovagalen Gleichgewichts in die sympathische Richtung einher. Die invasive Vagusnervstimulation ist eine Behandlungsmethode für therapieresistente Epilepsie und Depression und konnte auch bei der Behandlung kardiovaskulärer und entzündlicher Erkrankungen erste Erfolge zeigen. Das Problem dieser Methode sind jedoch die Nebenwirkungen, die mit einer Implantation verbunden sind, weshalb die transkutane Vagusnervstimulation (tVNS) entwickelt wurde. Über diese Methode ist bislang noch wenig bekannt. Zwar konnten manche der ersten Studien eine Verschiebung in die vagale Richtung sowie einen antientzündlichen Effekt nachweisen, doch sind diese Ergebnisse inkonsistent. Daher war es Ziel dieser Studie herauszufinden, ob die tVNS einen Effekt auf das autonome Nervensystem hat. Weiterhin sollte auch eine antiinflammatorische Wirkung überprüft und aufgrund des neuartigen Charakters dieser Methode eine Sicherheitsbeurteilung durchgeführt werden.

Methoden: Zu diesem Zweck wurde eine randomisierte, placebokontrollierte Cross-over-Studie bei 20 gesunden jungen (21 – 26 Jahre) und 19 älteren (40 – 70 Jahre) Proband*innen durchgeführt. Beide Kohorten bestanden aus gleich vielen Männern und Frauen. Stimuliert wurde bei der Intervention der linke Tragus, bei der Kontrolle das linke Ohrläppchen. Die Untersuchungen fanden an zwei verschiedenen Tagen statt. Stimuliert wurde jeweils mit 30 Hz, 250 μ s und 20 mA. Untersucht wurde der Effekt auf die Parameter Barorezeptorsensitivität (BRS), Standardabweichung aller RR-Intervalle (SDNN), Quadratwurzel des Mittelwerts der Summe aller quadrierter Differenzen aufeinanderfolgender RR-Intervalle (RMSSD), hochfrequente Herzratenvariabilität (HF-HRV), Herzrate (HR), Schlagvolumen (SV), totaler peripherer Widerstandsindex (TPRI) sowie systolischer (sBD) und diastolischer Blutdruck (dBD). Der Betrachtungszeitraum für die kontinuierliche Schlag-zu-Schlag-Aufzeichnung waren je drei-minütige Taktatmungen mit einer Atemfrequenz von 12/min und 6/min. Diese fanden am Ende der Ausgangs-, Stimulations-, und Erholungsphase statt. Jede dieser Phasen dauerte ca. 30 min. Für die Untersuchung der Zytokine IL-1 β und IL-8 wurde zu Sitzungsbeginn und -ende Blut abgenommen. Für die Sicherheitsbeurteilung wurde neben HR, sBD und dBD nach Unwohlsein und mittels visueller Analogskala nach Schmerzen gefragt. Nach einer Entspannungsveränderung wurde ebenfalls mittels visueller Analogskala gefragt.

Ergebnis: Der Vergleich zwischen Interventions- und Kontrollbedingung ergab für die Parameter BRS, SDNN, RMSSD, HF-HRV und HR keinen Unterschied für die junge und alte Kohorte sowie für die Gesamtkohorte. Letztere, bestehend aus den Proband*innen der jungen und alten

Kohorte, wurde zur Detektion kleinerer Effekte betrachtet. Auch konnte kein eindeutiger Unterschied für die Parameter TPRI und SV nachgewiesen werden. Die Untersuchung der Zytokine ergab einen Unterschied zwischen den Bedingungen bei der Gesamtkohorte (IL-1 β : $p < 0,001$; IL-8: $p = 0,035$), bei der alten Kohorte (IL-1 β : $p = 0,001$; IL-8: $p = 0,007$) und bei der jungen Kohorte (IL-1 β : $p = 0,012$). Es konnte gezeigt werden, dass die Konzentrationen unter der Interventionsbedingung anstiegen. Die Sicherheitsbeurteilung zeigte, dass bei Interventions- und Kontrollbedingung die Veränderungen von HR, sBD und dBD ähnlich waren. Der Mittelwert der Schmerzen betrug 8,63 % bei der Intervention und 7,08 % bei der Kontrolle. Ein Unwohlsein gab keiner der Testpersonen an. Ein Unterschied zwischen den Bedingungen hinsichtlich des Entspannungsgrads war nicht nachzuweisen.

Diskussion: Beim Vergleich zwischen den Bedingungen ließ sich bezüglich der kardiovaskulären und autonomen Parameter weder in der Stimulations- noch in der Erholungsphase ein Effekt der tVNS auf das autonome Nervensystem nachweisen. Ebenfalls hatte die tVNS keinen Einfluss auf den subjektiven Grad der Entspannung. Entgegen der Erwartung einer antiinflammatorischen Wirkung der tVNS war ein proinflammatorischer Effekt zu erkennen, der besonders groß in der alten Kohorte ausgeprägt war. Interpretieren lassen sich diese Veränderungen am ehesten im Sinne einer Stressreaktion. Diskutiert wird, ob für die alte Kohorte das Tragen der Clip-Elektrode am Tragus unangenehm war. Ebenso ist eine Reaktion auf die Stimulation des Nervus vagus an sich möglich. Bei der Sicherheitsbeurteilung waren nur moderate Veränderungen von HR, sBD und dBD nachzuweisen und diese Veränderungen waren wie die leichten Schmerzen zwischen den Bedingungen vergleichbar. Da außerdem ein Unwohlsein bei keiner Testperson auftrat, lässt sich die tVNS als sicher beurteilen. Weitere Studien sind somit möglich, um die vielen offenen Fragen zu dieser neuen Stimulationsmethode zu klären.

6 Literaturverzeichnis

Addoriso ME, Imperato GH, De Vos AF, Forti S, Goldstein RS, Pavlov VA, Van der Poll T, Yang H, Diamond B, Tracey KJ, Chavan SS (2019): Investigational treatment of rheumatoid arthritis with a vibrotactile device applied to the external ear. *Bioelectron Med* 5, 4

Antonino D, Teixeira AL, Maia-Lopes PM, Souza MC, Sabino-Carvalho JL, Murray AR, Deuchars J, Vianna LC (2017): Non-invasive vagus nerve stimulation acutely improves spontaneous cardiac baroreflex sensitivity in healthy young men: A randomized placebo-controlled trial. *Brain Stimul* 10, 875–881

Ardell JL, Randall WC (1986): Selective vagal innervation of sinoatrial and atrioventricular nodes in canine heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 251, 764–773

AWMF (2014): S2k-Leitlinie Nutzung der Herzschlagfrequenz und der Herzfrequenzvariabilität in der Arbeitsmedizin und der Arbeitswissenschaft. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/002-042.html>; abgerufen am 17.04.2021

Badran BW, Mithoefer OJ, Summer CE, LaBate NT, Glusman CE, Badran AW, DeVries WH, Summers PM, Austelle CW, McTeague LM, et al. (2018): Short trains of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (taVNS) have parameter-specific effects on heart rate. *Brain Stimul* 11, 699–708

Baggiolini M, Clark-Lewis I (1992): Interleukin-8, a chemotactic and inflammatory cytokine. *FEBS Lett* 307, 97–101

Bauer S, Baier H, Baumgartner C, Bohlmann K, Fauser S, Graf W, Hillenbrand B, Hirsch M, Last C, Lerche H, et al. (2016): Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation (tVNS) for Treatment of Drug-Resistant Epilepsy: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial (cMPsE02). *Brain Stimul* 9, 356–363

Baumann H, Gauldie J (1994): The acute phase response. *Immunol Today* 15, 74–80

Ben-Menachem E, Revesz D, Simon BJ, Silberstein S (2015): Surgically implanted and non-invasive vagus nerve stimulation: a review of efficacy, safety and tolerability. *Eur J Neurol* 22, 1260–1268

Berntson GG, Cacioppo JT, Binkley PF, Uchino BN, Quigley KS, Fieldstone A (1994): Autonomic cardiac control. III. Psychological stress and cardiac response in autonomic space as revealed by pharmacological blockades. *Psychophysiology* 31, 599–608

Berntson GG, Bigger JT, Eckberg DL, Grossman P, Kaufmann PG, Malik M, Nagaraja HN,

- Porges SW, Saul JP, Stone PH, Van der Molen MW (1997): Heart rate variability: Origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology* 34, 623–648
- Bertinieri G, Di Rienzo M, Cavallazzi A, Ferrari AU, Pedotti A, Mancia G (1988): Evaluation of baroreceptor reflex by blood pressure monitoring in unanesthetized cats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 254, 377–383
- Bertram D, Barrès C, Cuisinaud G, Julien C (1998): The arterial baroreceptor reflex of the rat exhibits positive feedback properties at the frequency of Mayer waves. *J Physiol* 513, 251–261
- Billman GE (2013): The LF/HF ratio does not accurately measure cardiac sympatho-vagal balance. *Front Physiol* 4, 26
- Body Clock Health Care Ltd (2018): Easy TENS+. <https://bodyclock.co.uk/content/manuals/EasyTENSplus.pdf>; abgerufen am 22.12.2022
- Borges U, Laborde S, Raab M (2019): Influence of transcutaneous vagus nerve stimulation on cardiac vagal activity: Not different from sham stimulation and no effect of stimulation intensity. *PLoS One* 14, e0223848
- Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, Yang H, Botchkina GI, Watkins LR, Wang H, Abumrad N, Eaton JW, Tracey KJ (2000): Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature* 405, 458–462
- Bretherton B, Atkinson L, Murray A, Clancy J, Deuchars S, Deuchars J (2019): Effects of transcutaneous vagus nerve stimulation in individuals aged 55 years or above: potential benefits of daily stimulation. *Aging (Albany NY)* 11, 4836–4857
- Brock C, Brock B, Aziz Q, Møller HJ, Pfeiffer Jensen M, Drewes AM, Farmer AD (2017): Transcutaneous cervical vagal nerve stimulation modulates cardiac vagal tone and tumor necrosis factor-alpha. *Neurogastroenterol Motil* 29, e12999
- Burger AM, Verkuil B (2018): Transcutaneous nerve stimulation via the tragus: are we really stimulating the vagus nerve? *Brain Stimul* 11, 945–946
- Burger AM, Van der Does W, Brosschot JF, Verkuil B (2020a): From ear to eye? No effect of transcutaneous vagus nerve stimulation on human pupil dilation: A report of three studies. *Biol Psychol* 152, 107863
- Burger AM, D'Agostini M, Verkuil B, Diest IV (2020b): Moving beyond belief: A narrative

review of potential biomarkers for transcutaneous vagus nerve stimulation. *Psychophysiology* 57, e13571

Burgess DE, Hundley JC, Li SG, Randall DC, Brown DR (1997): First-order differential-delay equation for the baroreflex predicts the 0.4-Hz blood pressure rhythm in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 273, 1878–1884

Butt MF, Albusoda A, Farmer AD, Aziz Q (2020): The anatomical basis for transcutaneous auricular vagus nerve stimulation. *J Anat* 236, 588–611

Cakmak YO (2019): Concerning Auricular Vagal Nerve Stimulation: Occult Neural Networks. *Front Hum Neurosci* 13, 421

Chen M, Yu L, Ouyang F, Liu Q, Wang Z, Wang S, Zhou L, Jiang H, Zhou S (2015): The right side or left side of noninvasive transcutaneous vagus nerve stimulation: Based on conventional wisdom or scientific evidence? *Int J Cardiol* 187, 44–45

Cívicos Sánchez N, Acera M, Murueta-Goyena A, Sagastibeltza N, Martínez R, Cuadrado M, Orueta A, Tijero B, Fernández T, Del Pino R, et al. (2021): Quantitative analysis of dysautonomia in patients with autonomic dysreflexia. *J Neurol* 268, 2985–2994

Clancy JA, Mary DA, Witte KK, Greenwood JP, Deuchars SA, Deuchars J (2014): Non-invasive Vagus Nerve Stimulation in Healthy Humans Reduces Sympathetic Nerve Activity. *Brain Stimul* 7, 871–877

Cleeland CS, Ryan KM (1994): Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singap* 23, 129–138

De Couck M, Cserjesi R, Caers R, Zijlstra WP, Widjaja D, Wolf N, Luminet O, Ellrich J, Gidron Y (2017): Effects of short and prolonged transcutaneous vagus nerve stimulation on heart rate variability in healthy subjects. *Auton Neurosci* 203, 88–96

De Ferrari GM (2014): Vagal Stimulation in Heart Failure. *J Cardiovasc Transl Res* 7, 310–320

De Herdt V, Bogaert S, Bracke KR, Raedt R, De Vos M, Vonck K, Boon P (2009): Effects of vagus nerve stimulation on pro- and anti-inflammatory cytokine induction in patients with refractory epilepsy. *J Neuroimmunol* 214, 104–108

DeGiorgio CM, Schachter SC, Handforth A, Salinsky M, Thompson J, Uthman B, Reed R, Collins S, Tecoma E, Morris GL, et al. (2000): Prospective Long-Term Study of Vagus Nerve Stimulation for the Treatment of Refractory Seizures. *Epilepsia* 41, 1195–1200

- Delius W, Hagbarth KE, Hongell A, Wallin BG (1972): General characteristics of sympathetic activity in human muscle nerves. *Acta Physiol Scand* 84, 65–81
- DeMers D, Wachs D: Physiology, Mean Arterial Pressure. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL) 2022
- Deuchars SA, Lall VK, Clancy J, Mahadi M, Murray A, Peers L, Deuchars J (2018): Mechanisms underpinning sympathetic nervous activity and its modulation using transcutaneous vagus nerve stimulation. *Exp Physiol* 103, 326–331
- Di Rienzo M, Parati G, Castiglioni P, Tordi R, Mancia G, Pedotti A (2001): Baroreflex effectiveness index: an additional measure of baroreflex control of heart rate in daily life. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 280, 744–751
- Dibué-Adjei M, Kamp MA, Vogelsang J, Wiltfang J, Wolff-Menzler C (2020): Vagusnervstimulation bei affektiven Störungen. *Fortschr Neurol Psychiatr* 88, 40–51
- DiFrancesco D, Tromba C (1988): Muscarinic control of the hyperpolarization-activated current (if) in rabbit sino-atrial node myocytes. *J Physiol* 405, 493–510
- DiFrancesco D, Ferroni A, Mazzanti M, Tromba C (1986): Properties of the hyperpolarizing-activated current (if) in cells isolated from the rabbit sino-atrial node. *J Physiol* 377, 61–88
- Dorr AE, Debonnel G (2006): Effect of Vagus Nerve Stimulation on Serotonergic and Noradrenergic Transmission. *J Pharmacol Exp Ther* 318, 890–898
- Dunston CR, Griffiths HR (2010): The effect of ageing on macrophage Toll-like receptor-mediated responses in the fight against pathogens. *Clin Exp Immunol* 161, 407–416
- Dutheil F, Trousselard M, Perrier C, Lac G, Chamoux A, Duclos M, Naughton G, Mnatzaganian G, Schmidt J (2013): Urinary Interleukin-8 Is a Biomarker of Stress in Emergency Physicians, Especially with Advancing Age — The JOBSTRESS* Randomized Trial. *PLoS One* 8, e71658
- Elliott RE, Morsi A, Kalhorn SP, Marcus J, Sellin J, Kang M, Silverberg A, Rivera E, Geller E, Carlson C, et al. (2011): Vagus nerve stimulation in 436 consecutive patients with treatment-resistant epilepsy: long-term outcomes and predictors of response. *Epilepsy Behav* 20, 57–63
- Farmer AD, Strzelczyk A, Finisguerra A, Gourine AV, Gharabaghi A, Hasan A, Burger AM, Jaramillo AM, Mertens A, Majid A, et al. (2021): International Consensus Based Review

and Recommendations for Minimum Reporting Standards in Research on Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation (Version 2020). *Front Hum Neurosci* 14, 568051

Food and Drug Administration (2022): 510(k) Premarket Notification. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpmn/pmn.cfm?ID=K014063>; abgerufen am 28.06.2022

Fortin J, Habenbacher W, Gruellenberger R, Wach P, Skrabal F (1998): Real-Time monitor for hemodynamic beat-to-beat parameters and power spectra analysis of the biosignals. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 20, 360–363

Fortin J, Haitchi G, Bojic A, Habenbacher W, Grüllenberger R, Heller A, Pacher R, Wach P, Skrabal F (2001): Validation and verification of the task force® monitor. *Results of Clinical Studies for FDA 510(k) n°: K014063* 1–7

Fortin J, Marte W, Grüllenberger R, Hacker A, Habenbacher W, Heller A, Wagner C, Wach P, Skrabal F (2006a): Continuous non-invasive blood pressure monitoring using concentrically interlocking control loops. *Comput Biol Med* 36, 941–957

Fortin J, Habenbacher W, Heller A, Hacker A, Grüllenberger R, Innerhofer J, Passath H, Wagner Ch, Haitchi G, Flotzinger D, et al. (2006b): Non-invasive beat-to-beat cardiac output monitoring by an improved method of transthoracic bioimpedance measurement. *Comput Biol Med* 36, 1185–1203

Frøkjær JB, Bergmann S, Brock C, Madzak A, Farmer AD, Ellrich J, Drewes AM (2016): Modulation of vagal tone enhances gastroduodenal motility and reduces somatic pain sensitivity. *Neurogastroenterol Motil* 28, 592–598

Gatti PJ, Johnson TA, Massari VJ (1996): Can neurons in the nucleus ambiguus selectively regulate cardiac rate and atrio-ventricular conduction? *J Auton Nerv Syst* 57, 123–127

Gauthey A, Morra S, Van de Borne P, Deriaz D, Maes N, Le Polain de Waroux JB (2020): Sympathetic Effect of Auricular Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation on Healthy Subjects: A Crossover Controlled Clinical Trial Comparing Vagally Mediated and Active Control Stimulation Using Microneurography. *Front Physiol* 11, 599896

Giordano F, Zicca A, Barba C, Guerrini R, Genitori L (2017): Vagus nerve stimulation: Surgical technique of implantation and revision and related morbidity. *Epilepsia* 58, 85–90

Giuseppe M, Grassi G, Giannattasio C, Seravalle G (1999): Sympathetic Activation in the Pathogenesis of Hypertension and Progression of Organ Damage. *Hypertension* 34, 724–

728

Goehler LE, Gaykema RPA, Hansen MK, Anderson K, Maier SF, Watkins LR (2000): Vagal immune-to-brain communication: a visceral chemosensory pathway. *Auton Neurosci* 85, 49–59

Gold MR, Van Veldhuisen DJ, Hauptman PJ, Borggrefe M, Kubo SH, Lieberman RA, Milasinovic G, Berman BJ, Djordjevic S, Neelagaru S, et al. (2016): Vagus Nerve Stimulation for the Treatment of Heart Failure: The INOVATE-HF Trial. *J Am Coll Cardiol* 68, 149–158

Gratze G, Fortin J, Holler A, Grasenick K, Pfurtscheller G, Wach P, Schönegger J, Kotanko P, Skrabal F (1998): A software package for non-invasive, real-time beat-to-beat monitoring of stroke volume, blood pressure, total peripheral resistance and for assessment of autonomic function. *Comput Biol Med* 28, 121–142

Grossman P, Van Beek J, Wientjes C (1990): A Comparison of Three Quantification Methods for Estimation of Respiratory Sinus Arrhythmia. *Psychophysiology* 27, 702–714

Guyenet PG (2006): The sympathetic control of blood pressure. *Nat Rev Neurosci* 7, 335–346

Hammer PE, Saul JP (2005): Resonance in a mathematical model of baroreflex control: arterial blood pressure waves accompanying postural stress. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 288, 1637–1648

Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M (2011): Measures of Adult Pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res* 63, 240–252

He W, Wang X, Shi H, Shang H, Li L, Jing X, Zhu B (2012): Auricular Acupuncture and Vagal Regulation. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012, e786839

He W, Jing XH, Zhu B, Zhu XL, Li L, Bai WZ, Ben H (2013): The auriculo-vagal afferent pathway and its role in seizure suppression in rats. *BMC Neurosci* 14, 85

Heinrich PC, Castell JV, Andus T (1990): Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J* 265, 621–636

Henry TR (2002): Therapeutic mechanisms of vagus nerve stimulation. *Neurology* 59, 3–14

- Herrmann C (1997): International experiences with the Hospital Anxiety and Depression Scale-A review of validation data and clinical results. *J Psychosom Res* 42, 17–41
- Herrmann C, Buss U, Snaith RP: HADS-D - Hospital Anxiety and Depression Scale - Deutsche Version: Ein Fragebogen zur Erfassung von Angst und Depressivität in der somatischen Medizin. Verlag Hans Huber, Bern 1995
- Herrmann-Lingen C, Buss U, Snaith RP: HADS-D Hospital Anxiety and Depression Scale Deutsche Version. 4. Auflage; Hogrefe Verlag, Bern 2018
- Hilgarter K, Schmid-Zalaudek K, Csanády-Leitner R, Mörtl M, Rössler A, Lackner HK (2021): Phasic heart rate variability and the association with cognitive performance: A cross-sectional study in a healthy population setting. *PLoS One* 16, e0246968
- Ilebekk A, Kiil F (1979): Role of preload and inotropy in stroke volume regulation at constant heart rate. *Scand J Clin Lab Invest* 39, 71–78
- Izzo PN, Deuchars J, Spyer KM (1993): Localization of cardiac vagal preganglionic motoneurons in the rat: Immunocytochemical evidence of synaptic inputs containing 5-hydroxytryptamine. *J Comp Neurol* 327, 572–583
- Jacqmin-Gadda H, Sibillot S, Proust C, Molina JM, Thiébaud R (2007): Robustness of the linear mixed model to misspecified error distribution. *Compu Stat Data Anal* 51, 5142–5154
- James TN (2003): Structure and function of the sinus node, AV node and his bundle of the human heart: Part II–function. *Prog Cardiovasc Dis* 45, 327–360
- Janszky I, Ericson M, Lekander M, Blom M, Buhlin K, Georgiades A, Ahnve S (2004): Inflammatory markers and heart rate variability in women with coronary heart disease. *J Intern Med* 256, 421–428
- Juel J, Brock C, Olesen SS, Madzak A, Farmer AD, Aziz Q, Frøkjær JB, Drewes AM (2017): Acute physiological and electrical accentuation of vagal tone has no effect on pain or gastrointestinal motility in chronic pancreatitis. *J Pain Res* 10, 1347–1355
- Kania AM, Weiler KN, Kurian AP, Opena ML, Orellana JN, Stauss HM (2021): Activation of the cholinergic antiinflammatory reflex by occipitoatlantal decompression and transcutaneous auricular vagus nerve stimulation. *J Osteopath Med* 121, 401–415
- Kawada T, Sonobe T, Nishikawa T, Hayama Y, Li M, Zheng C, Uemura K, Akiyama T, Pearson JT, Sugimachi M (2020): Contribution of afferent pathway to vagal nerve stimulation-induced myocardial interstitial acetylcholine release in rats. *Am J Physiol Regul Integr*

Comp Physiol 319, 517–525

Kemp AH, Quintana DS, Gray MA, Felmingham KL, Brown K, Gatt JM (2010): Impact of Depression and Antidepressant Treatment on Heart Rate Variability: A Review and Meta-Analysis. *Biological Psychiatry* 67, 1067–1074

Kim KN, Yao Y, Ju SY (2020): Heart rate variability and inflammatory bowel disease in humans: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 99, e23430

Kirchheim HR (1976): Systemic arterial baroreceptor reflexes. *Physiol Rev* 56, 176–177

Kirschbaum C, Pirke KM, Hellhammer DH (1993): The „Trier Social Stress Test“ – a Tool for Investigating Psychobiological Stress Responses in a Laboratory Setting. *Neuropsychobiology* 28, 76–81

Köhler CA, Freitas TH, Maes M, De Andrade NQ, Liu CS, Fernandes BS, Stubbs B, Solmi M, Veronese N, Herrmann N, et al. (2017): Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies. *Acta Psychiatr Scand* 135, 373–387

Koopman FA, Chavan SS, Miljko S, Grazio S, Sokolovic S, Schuurman PR, Mehta AD, Levine YA, Faltys M, Zitnik R, et al. (2016): Vagus nerve stimulation inhibits cytokine production and attenuates disease severity in rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 113, 8284–8289

Kozak W, Kluger MJ, Soszynski D, Conn CA, Rudolph K, Leon LR, Zheng H (1998): IL-6 and IL-1 β in Fever. Studies Using Cytokine-Deficient (Knockout) Mice. *Ann N Y Acad Sci* 856, 33–47

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. *J Neural Transm* 114, 1485–1493

Kreuzer PM, Landgrebe M, Husser O, Resch M, Schecklmann M, Geisreiter F, Poepl TB, Prasser SJ, Hajak G, Langguth B (2012): Transcutaneous vagus nerve stimulation: retrospective assessment of cardiac safety in a pilot study. *Front Psychiatry* 3, 70

Kreuzer PM, Landgrebe M, Resch M, Husser O, Schecklmann M, Geisreiter F, Poepl TB, Prasser SJ, Hajak G, Rupprecht R, Langguth B (2014): Feasibility, Safety and Efficacy of Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation in Chronic Tinnitus: An Open Pilot Study. *Brain Stimul* 7, 740–747

Kuebler U, Zuccarella-Hackl C, Arpagaus A, Wolf JM, Farahmand F, Von Känel R, Ehlert

- U, Wirtz PH (2015): Stress-induced modulation of NF- κ B activation, inflammation-associated gene expression, and cytokine levels in blood of healthy men. *Brain Behav Immun* 46, 87–95
- La Rovere MT, Specchia G, Mortara A, Schwartz PJ (1988): Baroreflex sensitivity, clinical correlates, and cardiovascular mortality among patients with a first myocardial infarction. A prospective study. *Circulation* 78, 816–824
- La Rovere MT, Mortara A, Schwartz PJ (1995): Baroreflex Sensitivity. *J Cardiovasc Electrophysiol* 6, 761–774
- Lache B: Beitrag psychometrischer und psychophysiologischer Diagnostik zur Vorhersage arrhythmischer Ereignisse bei Patienten mit implantiertem Defibrillator. *Med. Diss. Göttingen* 2006
- Laqua R, Leutzow B, Wendt M, Usichenko T (2014): Transcutaneous vagal nerve stimulation may elicit anti- and pro-nociceptive effects under experimentally-induced pain — A crossover placebo-controlled investigation. *Auton Neurosci* 185, 120–122
- Lerman I, Hauger R, Sorkin L, Proudfoot J, Davis B, Huang A, Lam K, Simon B, Baker DG (2016): Noninvasive Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation Decreases Whole Blood Culture-Derived Cytokines and Chemokines: A Randomized, Blinded, Healthy Control Pilot Trial. *Neuromodulation* 19, 283–291
- Magis D, Gérard P, Schoenen J (2013): Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation (tVNS) for headache prophylaxis: initial experience. *J Headache Pain* 14, 198
- Malik M, Bigger JT, Camm AJ, Kleiger RE, Malliani A, Moss AJ, Schwartz PJ (1996): Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J* 17, 354–381
- Medzhitov R (2010): Inflammation 2010: New Adventures of an Old Flame. *Cell* 140, 771–776
- Milovanovic B, Djajic V, Bajic D, Djokovic A, Krajnovic T, Jovanovic S, Verhaz A, Kovacevic P, Ostojic M (2021): Assessment of Autonomic Nervous System Dysfunction in the Early Phase of Infection With SARS-CoV-2 Virus. *Front Neurosci* 15, 640835
- Monahan KD (2007): Effect of aging on baroreflex function in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 293, 3–12

- Morris GL, Mueller WM, Andriola M, Ben-Menachem E, Kenneth FC, Collins S, DeGiorgio C, Handforth A, Henry T, Kramer RE, et al. (1999): Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. *Neurology* 53, 1731–1735
- Noé E, Ferri J, Colomer C, Moliner B, O’Valle M, Ugart P, Rodriguez C, Llorens R (2020): Feasibility, safety and efficacy of transauricular vagus nerve stimulation in a cohort of patients with disorders of consciousness. *Brain Stimul* 13, 427–429
- Nomura S, Mizuno N (1984): Central Distribution of Primary Afferent Fibers in the Arnold’s Nerve (the Auricular Branch of the Vagus Nerve): A Transganglionic HRP Study in the Cat. *Brain Res* 292, 199–205
- Olshansky B, Sabbah HN, Hauptman PJ, Colucci WS (2008): Parasympathetic Nervous System and Heart Failure: Pathophysiology and Potential Implications for Therapy. *Circulation* 118, 863–871
- Ottaviani MM, Wright L, Dawood T, Macefield VG (2020): In vivo recordings from the human vagus nerve using ultrasound-guided microneurography. *J Physiol* 598, 3569–3576
- Pavlov VA, Tracey KJ (2012): The vagus nerve and the inflammatory reflex—linking immunity and metabolism. *Nat Rev Endocrinol* 8, 743–754
- Pavlov VA, Tracey KJ (2015): Neural circuitry and immunity. *Immunol Res* 63, 38–57
- Peñáz J (1992): Criteria for Set Point Estimation in the Volume Clamp Method of Blood Pressure Measurement. *Physiol Res* 45, 5–10
- Peuker ET, Filler TJ (2002): The Nerve Supply of the Human Auricle. *Clin Anat* 15, 35–37
- Radbruch L, Loick G, Kiencke P, Lindena G, Sabatowski R, Grond S, Lehmann KA, Cleeland CS (1999): Validation of the German Version of the Brief Pain Inventory. *J Pain Symptom Manage* 18, 180–187
- Ravits JM (1997): AAEM minimonograph #48: autonomic nervous system testing. *Muscle Nerve* 20, 919–937
- Redgrave J, Day D, Leung H, Laud PJ, Ali A, Lindert R, Majid A (2018): Safety and tolerability of Transcutaneous Vagus Nerve stimulation in humans; a systematic review. *Brain Stimul* 11, 1225–1238
- Reis DJ, Morrison S, Ruggiero DA (1988): The C1 area of the brainstem in tonic and reflex control of blood pressure. State of the art lecture. *Hypertension* 11, 8–13

- Rink L, Cakman I, Kirchner H (1998): Altered cytokine production in the elderly. *Mech Ageing Dev* 102, 199–209
- Rosas-Ballina M, Olofsson PS, Ochani M, Valdés-Ferrer SI, Levine YA, Reardon C, Tusche MW, Pavlov VA, Andersson U, Chavan S, et al. (2011): Acetylcholine-Synthesizing T Cells Relay Neural Signals in a Vagus Nerve Circuit. *Science* 334, 98–101
- Rosenkranz MA, Davidson RJ, MacCoon DG, Sheridan JF, Kalin NH, Lutz A (2013): A comparison of mindfulness-based stress reduction and an active control in modulation of neurogenic inflammation. *Brain Behav Immun* 27, 174–184
- Ruffoli R, Giorgi FS, Pizzanelli C, Murri L, Paparelli A, Fornai F (2011): The chemical neuroanatomy of vagus nerve stimulation. *J Chem Neuroanat* 42, 288–296
- Salama M, Akan A, Mueller MR (2020): Transcutaneous Stimulation of Auricular Branch of the Vagus Nerve Attenuates the Acute Inflammatory Response After Lung Lobectomy. *World J Surg* 44, 3167–3174
- Salvadé A, Ryvlin P, Rossetti AO (2018): Impact of vagus nerve stimulation on sleep-related breathing disorders in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav* 79, 126–129
- Scheiermann C, Kunisaki Y, Frenette PS (2013): Circadian control of the immune system. *Nat Rev Immunol* 13, 190–198
- Schielzeth H, Dingemans NJ, Nakagawa S, Westneat DF, Allogue H, Teplitsky C, Réale D, Dochtermann NA, Garamszegi LZ, Araya-Ajoy YG (2020): Robustness of linear mixed-effects models to violations of distributional assumptions. *Methods Ecol Evol* 11, 1141–1152
- Schulz-Stübner S, Kehl F (2011): Treatment of persistent hiccups with transcutaneous phrenic and vagal nerve stimulation. *Intensive Care Med* 37, 1048–1049
- Sclocco R, Garcia RG, Kettner NW, Isenburg K, Fisher HP, Hubbard CS, Ay I, Polimeni JR, Goldstein J, Makris N, et al. (2019): The influence of respiration on brainstem and cardiovagal response to auricular vagus nerve stimulation: A multimodal ultrahigh-field (7T) fMRI study. *Brain Stimul* 12, 911–921
- Seabold S, Perktold J: Statsmodels: Econometric and Statistical Modeling with Python. In: Van der Walt S, Millman J (Hrsg.): Proceedings of the 9th Python in Science Conference (SciPy 2010). Austin 2010, 92-96
- Serlin RC, Mendoza TR, Nakamura Y, Edwards KR, Cleeland CS (1995): When is cancer

pain mild, moderate or severe? Grading pain severity by its interference with function. *Pain* 61, 277–284

Shamsuzzaman ASM, Gersh BJ, Somers VK (2003): Obstructive Sleep Apnea: Implications for Cardiac and Vascular Disease. *JAMA* 290, 1906–1914

Shields RW (1993): Functional Anatomy of the Autonomic Nervous System. *J Clin Neurophysiol* 10, 2–13

Shirazi LF, Bissett J, Romeo F, Mehta JL (2017): Role of Inflammation in Heart Failure. *Curr Atheroscler Rep* 19, 27

Slaaf DW, Vrieling HH, Tangelder GJ, Reneman RS (1988): Effective diameter as a determinant of local vascular resistance in presence of vasomotion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 255, 1240–1243

Stavrakis S, Humphrey MB, Scherlag BJ, Hu Y, Jackman WM, Nakagawa H, Lockwood D, Lazzara R, Po SS (2015): Low-Level Transcutaneous Electrical Vagus Nerve Stimulation Suppresses Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 65, 867–875

Stephens A, Hamer M, Chida Y (2007): The effects of acute psychological stress on circulating inflammatory factors in humans: a review and meta-analysis. *Brain Behav Immun* 21, 901–912

Sundlöf G, Wallin BG (1977): The variability of muscle nerve sympathetic activity in resting recumbent man. *J Physiol* 272, 383–397

Swiryn S, McDonough T, Hueter DC (1984): Sinus Node Function and Dysfunction. *Med Clin North Am* 68, 935–954

Szulcowski MT (2022): Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation Combined With Slow Breathing: Speculations on Potential Applications and Technical Considerations. *Neuromodulation* 25, 380–394

Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T (2014): IL-6 in Inflammation, Immunity, and Disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 6, a016295

Thayer JF, Åhs F, Fredrikson M, Sollers 3rd JJ, Wager TD (2012): A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: Implications for heart rate variability as a marker of stress and health. *Neurosci Biobehav Rev* 36, 747–756

Tobaldini E, Toschi-Dias E, Appratto de Souza L, Rabello Casali K, Vicenzi M, Sandrone

- G, Cogliati C, La Rovere MT, Pinna GD, Montano N (2019): Cardiac and Peripheral Autonomic Responses to Orthostatic Stress During Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation in Healthy Subjects. *J Clin Med* 8, 496
- Tracey KJ (2002): The inflammatory reflex. *Nature* 420, 853–859
- Tran N, Asad Z, Elkholey K, Scherlag BJ, Po SS, Stavrakis S (2019): Autonomic Neuro-modulation Acutely Ameliorates Left Ventricular Strain in Humans. *J Cardiovasc Transl Res* 12, 221–230
- Tsaava T, Datta-Chaudhuri T, Addorisio ME, Masi EB, Silverman HA, Newman JE, Imperato GH, Bouton C, Tracey KJ, Chavan SS, Chang EH (2020): Specific vagus nerve stimulation parameters alter serum cytokine levels in the absence of inflammation. *Bioelectron Med* 6, 8
- Vallbo ÅB (2018): Microneurography: how it started and how it works. *J Neurophysiol* 120, 1415–1427
- Vaschillo EG, Vaschillo B, Lehrer PM (2006): Characteristics of Resonance in Heart Rate Variability Stimulated by Biofeedback. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 31, 129–142
- Veiz E, Kieslich SK, Staab J, Czesnik D, Herrmann-Lingen C, Meyer T (2021): Men Show Reduced Cardiac Baroreceptor Sensitivity during Modestly Painful Electrical Stimulation of the Forearm: Exploratory Results from a Sham-Controlled Crossover Vagus Nerve Stimulation Study. *Int J Environ Res Public Health* 18, 11193
- Ventura-Bort C, Wirkner J, Genheimer H, Wendt J, Hamm AO, Weymar M (2018): Effects of Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation (tVNS) on the P300 and Alpha-Amylase Level: A Pilot Study. *Front Hum Neurosci* 12, 202
- Verma N, Mudge JD, Kasole M, Chen RC, Blanz SL, Trevathan JK, Lovett EG, Williams JC, Ludwig KA (2021): Auricular Vagus Neuromodulation—A Systematic Review on Quality of Evidence and Clinical Effects. *Front Neurosci* 15, 664740
- Von Borell E, Langbein J, Després G, Hansen S, Leterrier C, Marchant-Forde J, Marchant-Forde R, Minero M, Mohr E, Prunier A, et al. (2007): Heart rate variability as a measure of autonomic regulation of cardiac activity for assessing stress and welfare in farm animals — A review. *Physiol Behav* 92, 293–316
- Wang Y, Li SY, Wang D, Wu MZ, He JK, Zhang JL, Zhao B, Hou LW, Wang JY, Wang L,

- et al. (2021): Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation: From Concept to Application. *Neurosci Bull* 37, 853–862
- Warren CM, Tona KD, Ouwerkerk L, Van Paridon J, Poletiek F, Van Steenbergen H, Bosch JA, Nieuwenhuis S (2019): The neuromodulatory and hormonal effects of transcutaneous vagus nerve stimulation as evidenced by salivary alpha amylase, salivary cortisol, pupil diameter, and the P3 event-related potential. *Brain Stimul* 12, 635–642
- Watanabe K, Tubbs RS, Satoh S, Zomorodi AR, Liedtke W, Labidi M, Friedman AH, Fukushima T (2016): Isolated Deep Ear Canal Pain: Possible Role of Auricular Branch of Vagus Nerve—Case Illustrations with Cadaveric Correlation. *World Neurosurg* 96, 293–301
- Wehrwein EA, Orer HS, Barman SM (2016): Overview of the Anatomy, Physiology, and Pharmacology of the Autonomic Nervous System. *Compr Physiol* 6, 1239–1278
- Wolf V, Kühnel A, Teckentrup V, Koenig J, Kroemer NB (2021): Does transcutaneous auricular vagus nerve stimulation affect vagally mediated heart rate variability? A living and interactive Bayesian meta-analysis. *Psychophysiology* 58, e13933
- Wu C, Liu P, Fu H, Chen W, Cui S, Lu L, Tang C (2018): Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation in treating major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 97, e13845
- Yakunina N, Kim SS, Nam EC (2017): Optimization of Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation Using Functional MRI. *Neuromodulation* 20, 290–300
- Yap JYY, Keatch C, Lambert E, Woods W, Stoddart PR, Kameneva T (2020): Critical Review of Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation: Challenges for Translation to Clinical Practice. *Front Neurosci* 14, 284
- Yu L, Huang B, Po SS, Tan T, Wang M, Zhou L, Meng G, Yuan S, Zhou X, Li X, et al. (2017): Low-Level Tragus Stimulation for the Treatment of Ischemia and Reperfusion Injury in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Proof-of-Concept Study. *JACC Cardiovasc Interv* 10, 1511–1520
- Yuan H, Silberstein SD (2016): Vagus Nerve and Vagus Nerve Stimulation, a Comprehensive Review: Part II. *Headache* 56, 259–266
- Zhang Y, Popovic ZB, Bibevski S, Fakhry I, Sica DA, Van Wagoner DR, Mazgalev TN (2009): Chronic Vagus Nerve Stimulation Improves Autonomic Control and Attenuates Systemic Inflammation and Heart Failure Progression in a Canine High-Rate Pacing Model.

Circ Heart Fail 2, 692–699

Zhao YX, He W, Jing XH, Liu JL, Rong PJ, Ben H, Liu K, Zhu B (2012): Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation Protects Endotoxemic Rat from Lipopolysaccharide-Induced Inflammation. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012, 627023

Ziemssen T, Süß M, Reichmann H (2001): Funktionsdiagnostik des autonomen Nervensystems – eine interdisziplinäre Herausforderung. *Ärztebl Sachs* 363–379

Ziemssen T, Süß M, Reichmann H (2002): Die kardiovaskuläre Funktionsdiagnostik des autonomen Nervensystems - eine Einführung. *Neurophysiol Lab* 24, 57–77

Zigmond AS, Snaith RP (1983): The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand* 67, 361–370

Danksagung

Zuallererst möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Herrmann-Lingen für die Vergabe des Themas und die Betreuung bedanken. Er hat kurze Fragen sofort beantwortet und sich auch für längere Besprechungstermine Zeit genommen. Zudem möchte ich mich auch bei meinem Zweitbetreuer Herrn PD Dr. Czesnik für die organisatorische Unterstützung bedanken.

Ein großes Dankeschön gilt ebenfalls Herrn Prof. Dr. mult. Meyer und seiner Abteilung der Molekularen Psychokardiologie. Namentlich möchte ich auch Frau Anke Gregus und Frau Dr. Staab für die Hilfestellung beim experimentellen Teil dieser Dissertation Dank sagen.

Ganz herzlich möchte ich mich besonders bei Frau Elisabeth Veiz für die Unterstützung bei der Erhebung der Statistik, der kollegialen Zusammenarbeit und dem motivierenden Austausch bedanken.

Mein Dank gilt auch allen Probanden, die trotz zum Teil langer Anfahrtswege auch noch am späten Nachmittag an der Studie teilgenommen sowie bei der Rekrutierung weiterer Probanden mitgewirkt haben. Sie haben die Studie erst ermöglicht.

Ich sage allen Danke, die mich auf dem Weg meiner Dissertation begleitet haben.

Lebenslauf

Mein Name ist Susann-Kristin Kieslich, geboren am 3. Juli 1997 in Bad Driburg. Die Schulzeit schloss ich im Juni 2016 mit dem Abitur am Gymnasium St. Xaver in Bad Driburg ab.

Im Oktober 2016 begann ich mit dem Studium der Humanmedizin an der Georg-August-Universität in Göttingen. Geweckt wurde dieser Studienwunsch durch das Sozialpraktikum in der Klinik Rosenberg Bad Driburg im Januar 2014 sowie durch die Hospitation im Juli 2015 in der Kinderklinik St. Vinzenz Paderborn.

Nach dem Physikikum im August 2018 begann im Oktober mein klinischer Studienabschnitt. Begeistert vom Wahlfach „Wissenschaftliches Arbeiten und Therapie in der Kinder- und Jugendpsychiatrie“ belegte ich im Sommersemester 2019 das Wahlfach „Psychosomatik im klinischen Alltag“. Dies weckte mein Interesse an der Psychosomatik sowie den Wunsch, in diesem Teilbereich der Medizin zu promovieren. Durch Herrn Prof. Dr. Herrmann-Lingen bin ich auf die Studie zur „transkutanen Vagusnervstimulation“ aufmerksam geworden.

Klinische Erfahrungen sammelte ich bei den ersten beiden Famulaturen im Frühjahr 2019 in den Abteilungen Gastroenterologie und Pulmologie sowie in der chirurgischen Ambulanz des Brüderkrankenhaus St. Josef Paderborn. Zudem famulierte ich im September 2019 in der Anästhesie des St. Vinzenz Krankenhaus Paderborn und im Februar 2020 in einer Hausarztpraxis mit diabetologischem Schwerpunkt in Bad Driburg.

Ein Teilnahme- bzw. Reisestipendium zum Diabetes Kongress der Deutschen Diabetes Gesellschaft in Berlin erhielt ich 2021 und 2022.

Neben meinem Studium engagierte ich mich im Februar 2018 als studentische Hilfskraft in der Anatomie, als studentische Tutorin von April 2019 bis Dezember 2021 in der Klinischen Chemie und von April bis Mai 2022 als studentische Tutorin beim Studentenkurs „Problemorientiertes Lernen“ der Universität Göttingen.

Nach dem Zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung im April 2022 begann ich im Mai 2022 mein Praktisches Jahr. Dieses startete ich mit dem chirurgischen Tertial in der Allgemeinchirurgie der Universität Göttingen und im Spital Linth in der Schweiz. Anschließend absolvierte ich als Wahlfach Pädiatrie in der Kinderklinik St. Vinzenz Paderborn. Mit dem Tertial Innere Medizin schloss ich mein Praktisches Jahr im Brüderkrankenhaus St. Josef Paderborn ab.