

Aus der Klinik und Poliklinik für Radiologie  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. Jens Ricke

**Einfluss der  
transkutanen Vagusnervstimulation  
auf die funktionelle Konnektivität bei  
chronischen Schmerzpatienten:  
Eine fMRT-basierte Pilotstudie**



DISSERTATION

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Paul Luca Reidler

aus

München

2019

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München**

Berichterstatterin:	Prof. Dr. med. Birgit Ertl-Wagner
Mitberichterstatter/innen:	PD Dr. Janusch Blautzik Prof. Dr. Michael Ewers
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. hum. biol. Daniel Keeser
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung:	11.07.2019

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1	Vagusnervstimulation .....	1
1.1.1	Geschichtliches zur Vagusnervstimulation .....	1
1.1.2	Anatomie und Funktion des Nervus Vagus .....	2
1.1.3	Verfahren zur Vagusnervstimulation .....	4
1.1.4	Mechanismen der Vagusnervstimulation.....	5
1.1.5	Schmerzmodulation durch Invasive und Transkutane Vagusnervstimulation .....	6
1.1.6	Bildgebende Studien zur Invasiven Vagusnervstimulation.....	7
1.1.7	Bildgebende Studien zur Transkutanen Vagusnervstimulation .....	7
1.2	Schmerz und Chronischer Schmerz .....	9
1.2.1	Chronischer Lumbaler Rückenschmerz.....	9
1.2.2	Mechanismen der Schmerzwahrnehmung .....	10
1.2.3	Funktionelle Veränderungen des Gehirns bei Chronischen Schmerzerkrankungen.....	11
1.3	Funktionelle Magnetresonanztomographie.....	14
1.3.1	Physikalische Grundlagen .....	14
1.3.2	BOLD-Effekt.....	15
1.3.3	General Linear Model.....	16
1.3.4	Independent Component Analysis .....	17
1.4	Funktionelle Konnektivität und Ruhenetzwerke des Gehirns .....	18
<b>2</b>	<b>Zielsetzung der Arbeit</b> .....	<b>21</b>
<b>3</b>	<b>Material und Methoden</b> .....	<b>22</b>
3.1	Studiendesign .....	22
3.2	Studienkollektiv .....	22
3.3	Transkutane Vagusnervstimulation .....	24
3.4	Quantitativ sensorische Testung und Schmerzreizung .....	25
3.5	Magnetresonanztomographie .....	26
3.6	Versuchsaufbau.....	26
3.7	Untersuchungsablauf .....	27
3.8	Datenauswertung.....	28
3.8.1	Auswertung Funktioneller MRT Daten.....	28
3.8.2	Statistische Auswertung der Quantitativ Sensorischen Testung.....	32

<b>4</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>33</b>
4.1	Transkutane Vagusnervstimulation und Quantitativ Sensorische Testung .....	33
4.1.1	Stimulationsintensität der Transkutanen Vagusnervstimulation.....	33
4.1.2	Reizschwellenmessung .....	33
4.1.1	Schmerzbewertung.....	35
4.2	BOLD-Signaländerungen während transkutaner Vagusnervstimulation .....	37
4.2.1	BOLD-Signaländerungen durch Transkutane Vagusnervstimulation mit 25Hz .....	37
4.2.2	BOLD-Signaländerungen durch Transkutane Vagusnervstimulation mit 1Hz .....	40
4.3	Ergebnisse der Resting State Analyse .....	43
4.3.1	Änderungen der Funktionellen Konnektivität zum Default Mode Netzwerk durch Transkutane Vagusnervstimulation mit 25Hz .....	43
4.3.2	Änderungen der Funktionellen Konnektivität zum Default Mode Netzwerk durch Transkutane Vagusnervstimulation mit 1Hz .....	44
4.3.3	Unterschiede in der Beeinflussung der Funktionellen Konnektivität zwischen Transkutaner Vagusnervstimulation mit 25Hz und 1Hz .....	47
<b>5</b>	<b>Ergebnisse des Subkollektivs ohne MRT-Artefakte .....</b>	<b>50</b>
5.1	Transkutane Vagusnervstimulation und Quantitativ Sensorische Testung im Subkollektiv .....	50
5.1.1	Stimulationsintensität der Transkutanen Vagusnervstimulation.....	50
5.1.1	Reizschwellenmessung im Subkollektiv.....	50
5.1.1	Schmerzbewertung.....	52
5.2	BOLD-Signaländerungen während transkutaner Vagusnervstimulation im Subkollektiv .....	54
5.2.1	BOLD-Signaländerungen durch Transkutane Vagusnervstimulation mit 25Hz im Subkollektiv .....	54
5.2.1	BOLD-Signaländerungen durch Transkutane Vagusnervstimulation mit 1Hz im Subkollektiv .....	56
5.3	Ergebnisse der Resting State Analyse im Subkollektiv.....	58
5.3.1	Änderungen der Funktionellen Konnektivität zum Default Mode Netzwerk durch Transkutane Vagusnervstimulation mit 25Hz im Subkollektiv .....	58
5.3.2	Änderungen der Funktionellen Konnektivität zum Default Mode Netzwerk durch Transkutane Vagusnervstimulation mit 1Hz im Subkollektiv.....	58
5.3.3	Unterschiede in der Beeinflussung der Funktionellen Konnektivität zwischen Transkutaner Vagusnervstimulation mit 25Hz und 1Hz im Subkollektiv .....	59

<b>6</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>61</b>
6.1	Diskussion des Einflusses der Transkutanen Vagusnervstimulation auf Reizschwellen und Schmerzbewertung.....	61
6.2	Datenqualität der fMRT-Untersuchung.....	63
6.3	Diskussion der Cerebralen Aktivierungen und Deaktivierungen während Transkutaner Vagusnervstimulation .....	63
6.3.1	Vergleich unserer Ergebnisse mit anderen Studien .....	67
6.4	Diskussion des Einflusses der Transkutanen Vagusnervstimulation auf das Default Mode Netzwerk .....	68
<b>7</b>	<b>Zusammenfassung und Ausblick.....</b>	<b>73</b>
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>75</b>
<b>9</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>85</b>
9.1	Abkürzungsverzeichnis.....	85
9.2	Abbildungsverzeichnis.....	87
9.3	Tabellenverzeichnis.....	89
9.4	Danksagung.....	91
9.5	Eidesstattliche Versicherung.....	92



# 1 Einleitung

## 1.1 Vagusnervstimulation

### 1.1.1 Geschichtliches zur Vagusnervstimulation

Der erste dokumentierte Versuch zur Stimulation des Nervus (N.) vagus fand 1884 durch den amerikanischen Neurologen James Corning zur Epilepsiebehandlung statt. Er entwarf eine Konstruktion, welche beidseitig mit äußeren Elektroden den N. Vagus stimulieren und gleichzeitig beide Carotiden komprimieren sollte. Dies hatte zum Ziel, einen erhöhten cerebralen Blutfluss zu beseitigen, welcher nach damaliger Ansicht Ursache einer Epilepsie war. Erst in der Mitte des 20. Jahrhunderts wurde der Gedanke einer elektrischen Stimulation des N. Vagus wieder aufgegriffen und in zahlreichen Tierstudien untersucht. 1985 konnte die antikonvulsive Wirkung der Vagusnervstimulation (VNS) erstmals an Hunden nachgewiesen werden, worauf wenig später – im Jahre 1988 – die erste Implantation eines Vagusnervstimulators am Menschen erfolgte. Nach mehreren Pilotstudien sowie einer großangelegten doppelblinden Studie wurde das Verfahren 1997 durch die Food and Drug Administration der Vereinigten Staaten (FDA) zur klinischen Anwendung bei therapierefraktärer Epilepsie zugelassen. Als Folgestudien auch einen von der antikonvulsiven Wirkung unabhängigen stimmungsaufhellenden Effekt zeigten, wurde eine weitere Zulassung im Jahr 2005 zur Behandlung therapieresistenter Depressionen ausgesprochen. Insgesamt wurden bisher etwa 75.000 Patienten mit einem implantierbaren VNS System behandelt, was aufgrund der Invasivität stets einer strengen Indikationsstellung bedarf. Um der VNS ein weiteres Feld zu erschließen, suchte man daher nach einfacheren Möglichkeiten zur Stimulation des Vagusnerves. Ausgehend von den Erkenntnissen der Anatomie sowie Erfahrungen mit der Akkupunktur der Ohrmuschel wurde zuerst im Jahr 2000 ein Verfahren zur elektrischen Stimulation des Ramus auricularis Nervi vagi (Auricular branch of the vagus nerve, ABVN) beschrieben (Ventureyra, 2000). Aktuell gibt es bereits mehrere kommerziell verfügbare Geräte, welche eine transkutane elektrische Stimulation des N. Vagus ermöglichen. Obwohl den genannten Verfahren bisher eine klinische Zulassung fehlt, zeigen sie als Gegenstand der aktuellen Forschung in den Bereichen der Psychologie, Immunologie, Kardiologie, sowie Schmerz- oder Plastizitätsforschung ein großes Potential zur medizinischen Anwendung (Chakravarthy et al., 2015; Clancy et al., 2013; George et al., 2004; Yuan and Silberstein, 2016a).

### 1.1.2 Anatomie und Funktion des Nervus Vagus

Seinen Namen, der sich vom lateinischen *vagus* (weit umherschweifend) herleitet, verdankt der Nervus vagus seinem verschlungenen und weitreichenden Verlauf im Körper, der ihn vom Hirnstamm, über Hals und Mediastinum bis in das Abdomen führt. Wie die restlichen Hirnnerven ist auch der Nervus Vagus beidseits paarig angelegt und steht in deren Systematik an zehnter Stelle, weshalb er auch „zehnter Hirnnerv“ genannt wird. Der Nervus Vagus bietet das anatomische Korrelat der größten Teile des parasympathischen Nervensystems, dessen Effekte vorwiegend durch den Neurotransmitter Acetylcholin vermittelt werden und u.a. Herzfrequenz, Darmmotilität und Verdauung sowie Transmission immunologischer Signale zwischen Körper und Gehirn regulieren (Pavlov and Tracey, 2012; Trepel, 2008, s. 81).

Die vagalen Kerngebiete liegen beidseits symmetrisch im Bereich des Pons und der Medulla oblongata und tragen zu den verschiedenen afferenten und efferenten Fasertypen des Hirnnerven bei. Zu ihnen zählen der Nucleus (Ncl.) tractus solitarii (allgemein- und speziell-viscerosensibel), die Ncll. dorsales n. vagi (allgemein-visceromotorisch) und Ncl. spinalis n. trigemini (allgemein-somatosensibel) sowie der Ncl. ambiguus (speziell-visceromotorisch) (Trepel, 2008, s.138).

Die Fasern des N. vagus welche an der seitlichen Medulla oblongata zwischen N. glossopharyngeus und N. accessorius entspringen, bilden zwei Bündel, welche sich im Verlauf zu einem Nerven vereinen. Er verlässt das Cranium durch das Foramen jugulare und bildet dabei an dessen Eingang ein somatosensibles Ganglion sowie kurz unterhalb des Foramens ein viszerosensibles Ganglion, welches man als Ganglion superius bzw. inferius bezeichnet. Allgemein somatosensible Informationen, etwa aus Meatus acusticus externus und Ohrmuschel werden über das obere Ganglion zum Ncl. spinalis n. trigemini weitergeleitet und dort umgeschaltet. Allgemein- und speziell-viszeroafferente Informationen gelangen auf gleiche Weise über das untere Ganglion zur Umschaltung im Ncl. tractus solitarii (Patesta and Gartner, 2006, s. 274 ff, Trepel, 2008, s.81).

In das obere Ganglion superius münden die Rami meningeus und auricularis, welche für die sensible Innervation im Bereich der hinteren Schädelgrube bzw. des äußeren Gehörganges und der Ohrmuschel sorgen. Der Ramus auricularis ist für die tVNS von essentieller Bedeutung und wird im nächsten Abschnitt genauer betrachtet.

Der Nerv verläuft im weiteren Abschnitt mit der Arteria carotis und Vena jugularis in der Vagina carotica und tritt über die obere Thoraxapertur in das Mediastinum und über den Hiatus oesophageus in das Abdomen ein. Um Pharynx, Ösophagus, Herz und Magen

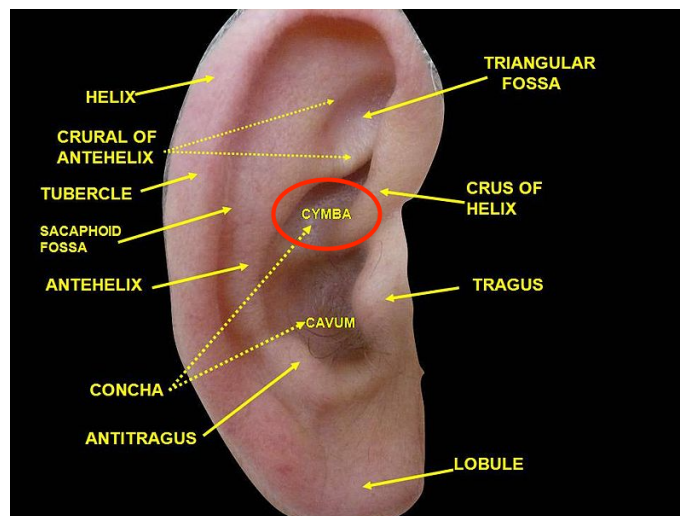


bilden sich hierbei zahlreiche afferente und efferente Nervengeflechte aus, welche etwa für die Innervation der Pharynx- und Larynxmuskulatur (über den N. laryngeus recurrens) und Regulation des AV- und Sinusknotens (Herzfrequenz), der Atemwege und des Verdauungstraktes (Tonus und Motilität) bis zur linken Colonflexur (Cannon-Böhm-Punkt) verantwortlich sind (Joachim and Frank, 2007, s. 623, s. 1000). Bei der kardialen Innervation ist zu beachten, dass der rechte Ast des N. vagus den AV und der linke den Sinusknoten versorgt (Trepel, 2008, s.81). Um Herzrhythmusstörungen vorzubeugen, wird aus diesem Grund meistens der linke und nicht der rechte Nerv stimuliert (Steven and Dieter, 2002, s. 142). Hinweise auf eine weitere Innervation der Geschlechtsorgane durch den Vagusnerv lassen vermuten, dass noch immer nicht sämtliche Funktionen und Verbindungen des N. Vagus offengelegt und verstanden sind (Komisaruk et al., 2004).

#### 1.1.2.1 Ramus Auricularis Nervi Vagi

Essentiell für die Durchführung der tVNS am Ohr ist die sensible Innervation von Teilen der Ohrmuschel durch den R. auricularis nervi vagi. Ausgehend vom Ganglion superius kurz oberhalb des Foramen iugulare zieht der R. auricularis nervi vagi, auch genannt Arnold's Nerv, durch ein knöchernes Ostium in das Felsenbein und lagert sich dem N. facialis im Canalis nervi facialis an. Nach Austritt aus der tympanomastoidalen Fissur oberhalb des Foramen styloideum spaltet sich der Nerv auf und verläuft einerseits zur Hinterwand des äußeren Gehörganges, andererseits mit Fasern des N. trigeminus und facialis zur Ohrmuschel (Leblanc, 1992; Nomura and Mizuno, 1984; Tekdemir et al., 1998). Diese Anteile tragen gemeinsam mit Fasern des N. glossopharyngeus und Fasern aus dem Plexus cervicalis zur sensiblen Innervation der Ohrmuschel bei, wobei eine gewisse Topographie der Innervationsgebiete vorliegt. Neben der erwähnten Hinterseite des äußeren Gehörganges erfolgt auch die sensible Innervation der Cymba conchae durch den R. auricularis nervi vagi, weshalb hauptsächlich diese beiden Stellen für eine tVNS ausgewählt werden (Aumüller, 2006, s.995, s. 1082; Peuker and Filler, 2002; Tekdemir et al., 1998). Die Innervation des Gehörganges durch den Vagusnerv ist zusätzlich für das Phänomen des Arnold-Reflexes verantwortlich, welches einen unwillkürlichen Hustenreflex durch Stimulation des R. auricularis nervi vagi, z. B. bei mechanischer Manipulation, beschreibt (Tekdemir et al., 1998). Die zentrale Verteilung der Afferenzen des R. auricularis nervi vagi wurde in Tierstudien untersucht. In einer Studie an Katzen konnten Nomura und Mizuno ausgehend vom R. auricularis nervi vagi-Anteil, der dem Ganglion superius entspringt, zahlreiche Verbindungen zum Hirnstamm, v. a. zum Ncl.

tractus solitarius (NTS) nachweisen, der im Zentrum der mechanistischen Ansätze der VNS steht (Nomura and Mizuno, 1984).



**Abbildung 1.** Anatomie der Ohrmuschel. Rotes Oval: Cymba Conchae, Stimulationsort der tVNS. (Wikimedia, Creative Commons Lizenz)

Anatomische Region	Innervation durch den ABVN in %
Helix - Crus	20%
Antihelix	73%
Tragus	45%
Cymba Conchae	100%
Cavitas Conchae	45%

**Tabelle 1.** Innervation der Ohrmuschel durch den Ramus auricularis Nervi vagi. Nach Peuker und Filler, 2002. Abkürzungen: ABVN, Auricular branch of the vagus nerve, Ramus auricularis Nervi vagi.

### 1.1.3 Verfahren zur Vagusnervstimulation

Das ursprünglich klinisch eingesetzte Verfahren zur VNS, die invasive VNS (iVNS) für die Epilepsitherapie, besteht aus der Implantation mehrerer Elektroden am linken N. vagus im Verlauf zwischen A. carotis communis und V. iugularis interna, sowie eines versorgenden Stromaggregats im Brustbereich. Der Eingriff wird unter Vollnarkose ausgeführt und beinhaltet das Risiko von Blutungen, Gefäß- und Nervenläsionen mit zusätzlichen Vaguseffekten wie Bradykardie oder Asystolie. Als langfristige Folgen können Herzrhythmusstörungen, eine einseitige Stimmlippenparese mit Dyspnoe – oder längerfristig, durch die Stimulation – eine Veränderung der Stimmlage resultieren. Eine Stimulation des rechten N. vagus, welcher stärker zur kardialen Innervation beiträgt, wird zur Behandlung der Herzinsuffizienz erprobt. Über externe Empfänger lassen sich Parameter der elektrischen Stimulation wie Stromstärke, Frequenz und Stimulationsdauer einstellen. Ebenfalls kann das ganze Gerät so bei Bedarf ausgeschaltet werden. Nichtinvasive, transkutane Stimulationsverfahren nutzen transzervikale oder

transaurikuläre Ansätze. Beim gammaCore® Verfahren werden Stromstöße im Bereich des cervikalen N. vagus neben dem M. sternocleidomastoideus abgegeben. Primär wurde das Gerät zur Behandlung chronischer Kopfschmerzen untersucht. Als Nebenwirkungen des Verfahrens entstehen ein unangenehmes Zucken und Schmerzen im Halsbereich während der Anwendung. Die Stimulation des R. auricularis N. vagi wurde mittlerweile häufig in Studien verwendet und wird oft synonym als transkutane Vagusnervstimulation (tVNS) bezeichnet. Hierbei wird etwa beim Nemos® System (Cerbomed, Erlangen) die elektrische Stimulation über Elektroden im Bereich der Cyma Conchae appliziert. An einem externen Stromgenerator können Patienten selbstständig eine deutlich spürbare, aber nicht unangenehme Stromstärke auswählen. Weitere Stimationsparameter wie Impulsfrequenz oder Stimationsintervalle werden je nach Indikation festgelegt. Relevante Nebenwirkungen wurden bisher nicht berichtet (Chakravarthy et al., 2015; Clancy et al., 2013; Yuan and Silberstein, 2016a).



**Abbildung 2.** Gerät zur transkutanen Vagusnervstimulation (Nemos®, Cerbomed, Erlangen).

#### **1.1.4 Mechanismen der Vagusnervstimulation**

Essentiell für die Möglichkeit einer Modulation zentraler Hirnstrukturen durch Stimulation des N. Vagus vagus ist die Faserarchitektur, welche bis zu 80% aus afferenten Fasern besteht. (Agostoni et al., 1957; Foley and Dubois, 1936; George et al., 2004). Die Wirkung von VNS wird dabei vor allem von der Rekrutierung von A- und B-Fasern nach Erlanger und Gassner und nicht, wie früher angenommen, von C-Fasern getragen (Yuan and Silberstein, 2016b, 2016a). Als wichtigster Umschaltpunkt der Vagusafferenzen gelten Synapsen im Ncl. tractus solitarius (NTS). Wiederholt konnte gezeigt werden, dass invasive VNS eine Zunahme des neuronalen Aktivitätsmarkers c-Fos im NTS bewirkt (Bohotin et al., 2003; Cunningham et al., 2008). Von dort ausgehend werden nach Erkenntnissen aus

Tierstudien mehrere Pfade postuliert. Neben direkten Verbindungen zu Hypothalamus und Amygdala verbinden zusätzliche Bahnen, mit Verlauf über den Ncl. parabrachialis und Locus coeruleus (LC) den NTS mit Hirnstrukturen wie Hypothalamus, Amygdala und Thalamusarealen, welche wiederum u.a. mit Insula, orbitofrontalem oder prefrontalem Kortex in Verbindung stehen. Zusammenfassend bestehen über den NTS also Verbindungen des N. vagus zu zentralen Arealen welche nicht nur mit Epilepsie, sondern auch mit neuropsychiatrischen Krankheiten in Zusammenhang gebracht werden (George et al., 2004). Eine mögliche Erklärung für die Prozesse im NTS durch VNS liefert eine Studie von Walker et al., welche zeigte, dass die Auslösbarkeit epileptischer Anfälle im Rattenmodell durch eine Erhöhung des Neurotransmitters gamma-Aminobuttersäure (GABA) oder eine Erniedrigung von Glutamat im NTS vermindert werden konnte (Walker et al., 1999). Zusätzlich greift VNS auch in das GABAerge System höherer Hirnareale ein. Mittels SPECT (Single photon emission computed tomography) konnte nachgewiesen werden, dass ein Jahr nach VNS-Implantation die kortikale Rezeptordichte von GABA-A-Rezeptoren zunahm und mit der Abnahme der Anfallsfrequenz korrelierte (Marrosu et al., 2003). Weitere Hinweise für die Wichtigkeit der GABA-vermittelten Inhibition durch VNS fand sich im Liquor von iVNS Patienten, in welchem man eine signifikante Zunahme von GABA, sowie Abnahme verschiedener Aminosäuren beobachten konnte (Ben-Menachem et al., 1995). Abgesehen davon scheint auch der LC mit seinen zahlreichen noradrenergen Projektionen, eine notwendige Struktur für die antiepileptogene Wirkung der VNS zu sein. Da Läsionen des LC im Tiermodell die Effekte durch iVNS aufheben konnten, geht man von einer Aktivierung des LC durch VNS, mit einer konsekutiven Zunahme der zentralen NoradrenalinKonzentration aus. Durch den Einfluss auf das Zusammenspiel weiterer zentraler Neurotransmitter wie Acetylcholin, Serotonin und Glutamat steigert VNS neuronale Plastizität und erleichtert somit Reorganisationsprozesse, wie sie in der Entstehung, aber auch in der Therapie neuropsychiatrischer Erkrankungen vorkommen (Fornai et al., 2011; Hays et al., 2013; Krahl and Clark, 2012; Krahl et al., 1998).

### **1.1.5 Schmerzmodulation durch Invasive und Transkutane Vagusnervstimulation**

Da schmerzlindernde Effekte von Morphin durch eine bilaterale Vagotomie abgeschwächt werden, geht man von einer physiologischen Funktion des N. vagus im Rahmen der Nozizeption aus. Weitere Tiermodelle bestätigten den antinozizeptiven Effekt der VNS. Obwohl genauere Mechanismen ungeklärt verbleiben, scheint VNS die neuronale Aktivität im Trigemuskern zu senken und einen Einfluss auf spinale Neurone zu haben (Bohotin et al., 2003; Multon and Schoenen, 2005; Randich and Gebhart, 1992). Klinisch zeigten

Patienten mit iVNS zur Epilepsitherapie ein vermindertes Auftreten von Kopfschmerzen und teils erhöhte oder erniedrigte Schwellen für Hitze oder mechanischen Schmerz, was zusätzlich auf einen Einfluss der Stimulationsparameter und -dauer hindeutet (Multon and Schoenen, 2005). Unabhängig von der Indikation zur Implantation zeigte VNS eine Frequenz- und Intensitätsreduktion von Kopfschmerzen bei Cluster-Kopfschmerz- und Migränepatienten (Hord et al., 2003; Mauskop, 2005). Auch bei Fibromyalgiepatienten scheint ein positiver Effekt auf chronische Schmerzen zu bestehen (Lange et al., 2012). Ähnliches wurde für die tVNS bestätigt. Bereits eine einstündige Stimulation reduzierte die Bewertung mechanischer Schmerzreize bei gleichzeitiger Zunahme der Schmerzschwelle (Busch et al., 2013). Weitere Langzeitstudien bei Migränepatienten zeigten ebenfalls eine Abnahme der Frequenz und Intensität von Kopfschmerzen durch tVNS (Barbanti et al., 2015; Straube et al., 2015).

### **1.1.6 Bildgebende Studien zur Invasiven Vagusnervstimulation**

Zentrale Einflüsse der iVNS am Menschen konnten durch verschiedene bildgebende Methoden nachgewiesen werden. Frühe Studien wurden hierzu mittels PET (Positronen Emissions Tomographie) oder SPECT durchgeführt, welche mit radioaktiven Tracer-Substanzen arbeiten und eine geringe zeitliche Auflösung besitzen. Nachdem man die Sicherheit der iVNS-Systeme in der MR Umgebung untersucht hatte, eröffnete sich auch die Möglichkeit für die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT), mit einer deutlich höheren zeitlichen und räumlichen Auflösung stimulationssynchrone Daten zu akquirieren. Langzeit-Studien konnten eine zeitliche Dynamik mit veränderter Tracer-Verteilung bzw. BOLD-Aktivierung belegen, welche sich mit der Dauer nach Implantation ändert (Henry, 2000; Henry et al., 1998). Resultate zur genaueren Lokalisierung der iVNS-Effekte gehen jedoch auseinander. Wie aufgrund der weitreichenden NTS-Projektionen zu erwarten ist, beeinflusst iVNS zahlreiche Strukturen. Man geht von einigen Schlüsselregionen aus, etwa Thalamus, Kleinhirn, limbisches System oder Rückenmark, welche durch verschiedene Stimulationsparameter mehr oder weniger aktiviert bzw. deaktiviert werden (Chae et al., 2003). Resting state fMRT-Analysen zur Erforschung der iVNS wurden bisher nicht durchgeführt.

### **1.1.7 Bildgebende Studien zur Transkutanen Vagusnervstimulation**

Mehrere Studien konnten eine Modulation des BOLD Signals durch tVNS belegen, allerdings wurden hierbei teilweise unterschiedliche Stimulationsorte der Ohrmuschel gewählt, was die Vergleichbarkeit der Ergebnisse einschränkt. In zwei Studien untersuchten

Kraus et al. zentrale Effekte durch die Stimulation von Bereichen des Meatus acusticus externus (Kraus et al., 2013, 2007). Als Sham-Stimulation wurde in beiden Fällen das Ohrläppchen gewählt. In der ersten Studie wurde der innere Tragus elektrisch stimuliert. Hierbei zeigten sich in der fMRT ein Mischbild von Deaktivierungen v. a. limbischer Strukturen und Aktivierungen, etwa von Thalamus oder Insula. Das Aktivierungsmuster blieb auch beim Vergleich mit einer erhöhten Stimulationsintensität im Wesentlichen unverändert. Gegensätzlich zur Sham-Kondition zeigte tVNS zusätzlich einen stimmungsaufhellenden Effekt (Kraus et al., 2007). Dietrich et al. wählten wenig später ebenfalls den inneren Tragus für die Stimulation. Dies erbrachte eine ähnliche Modulation des BOLD-Signals. Zusätzlich konnte hier zuerst auch eine Aktivierung im Hirnstamm, genauer im Locus coeruleus, gezeigt werden (Dietrich et al., 2008). In der zweiten Studie von Kraus et al. wurde die Stimulation des vorderen Meatus acusticus externus, also des Tragus und des hinteren Meatus acusticus externus verglichen. Die Effekte beider Stimulationsorte waren für die untersuchten Regionen meist umgekehrt, wobei die vordere Stimulation deutlichere Effekte zeigte. Wiederum konnte durch die Stimulation des Tragus eine Modulation des LC und nun auch des NTS gezeigt werden, allerdings mit negativem Vorzeichen (Kraus et al., 2013). Die Stimulation der Cymba conchae wurde von Frangos et al. hinsichtlich der Aktivierung von Hirnstammstrukturen untersucht. V. a. der ipsilaterale NTS, die wichtigste Schaltstelle vagaler Afferenzen, zeigte Aktivierungen gegenüber Sham- und Baseline-Bedingungen. Während Stimulation wurden sowohl eine stetige Zunahme, als auch ein Überhangseffekt nach Stimulation für die Aktivierung des NTS festgestellt. Ferner zeigten sich eine Deaktivierung limbischer Strukturen sowie weitreichende Aktivierungen (Frangos et al., 2015). Eine Modulation intrinsischer BOLD Fluktuationen, den sogenannten Ruhenetzwerken oder resting-state networks, wurde ebenfalls für die Stimulation der Cymba conchae belegt. In einem Kollektiv von Patienten mit schwerer Depression reduzierte tVNS nach 4-wöchiger Therapie die funktionelle Konnektivität von Insula und dorsalem anteriorem cingulärem Cortex (ACC) zum Default Mode Netzwerk (DMN), wobei diese Effekte mit einer Besserung der klinischen Symptomatik korrelierten (Fang et al., 2015). In einer ergänzenden Studie konzentrierte man sich auf die funktionelle Konnektivität zwischen Amygdala und dorsolateralem präfrontalem Cortex (DLPFC), welche durch tVNS gesteigert wurde. Der Effekt korrelierte ebenfalls mit klinischen Parametern. Dies wurde im Sinne einer erhöhten emotionalen Kontrolle durch den DLPFC interpretiert, welche bei Depression beeinträchtigt sein kann. (Liu et al., 2016). Insgesamt ergeben sich hinreichende Belege für eine zentrale Beeinflussung über die Afferenzen des ABVN, welche jedoch in ihrer Lokalisation eine große Varianz aufweisen.

## 1.2 Schmerz und Chronischer Schmerz

Unter Schmerz versteht man laut Definition der International Association for the Study of Pain (IASP) „ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit aktueller oder potenzieller Gewebsschädigung verknüpft ist oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird“ (Merskey and Bogduk, 1994). Er ist rein subjektiv und muss daher auch nicht an einen Stimulus gebunden sein. Vom Schmerz begriff, der einen psychologischen Zustand widerspiegelt, gilt es daher die Nozizeption abzugrenzen, welche das mechanistische Konzept der Weiterleitung und Modulation akuter schädigender Reize beschreibt (Merskey and Bogduk, 1994). Die zahlreichen Formen schmerzhafter Zustände machen eine Einteilung notwendig, etwa nach Lokalisation, Intensität, unterliegender Pathologie und Zeitverlauf. Letzterer Aspekt setzt sich vereinfacht aus akuten und chronischen Schmerzen zusammen und ist für sämtliche Schmerzarten von Bedeutung (Boswell et al., 2006, s. 29f.). Aus evolutionsbiologischer Sicht stellen akute Schmerzen dabei eine Motivation dar, Gefahren, welche den Körper verletzen, von vornherein zu meiden oder in akuten Situationen eine möglichst rasche Beendigung schädigender Einflüsse herbeizuführen. Sie spielen also eine protektive Rolle zum Schutz des Körpers (Nesse, 1991). Im Gegensatz hierzu entbehren chronische Schmerzen einer klaren Funktion und somit einer einfachen Zugänglichkeit. Es existieren teils uneinheitliche Definitionen, welche sie als durchgehende oder wiederkehrende Schmerzen beschreiben, die über den zeitlichen Rahmen eines normalen Heilungsprozesses hinausgehen (meist 3 oder 6 Monate) (Harstall and Ospina, 2003). Oft werden sie durch das Fehlen einer somatischen Schmerzursache oder eines klaren Stimulus charakterisiert. Zusätzlich besteht das Krankheitsbild nicht nur aus einer körperlichen Wahrnehmung, sondern ist in einem bio-psycho-sozialen Kontext zu betrachten. (Gatchel et al., 2007).

### 1.2.1 Chronischer Lumbaler Rückenschmerz

Rückenschmerzen sind weltweit die häufigste Ursache für Lebensjahre mit Einschränkung (Years lived with disability, YLDs). Chronischer lumbaler Rückenschmerz lieferte 2010 hierzu einen Anteil an 83 Millionen von 770 Millionen Jahren aller berücksichtigten Krankheiten (Vos et al., 2012). Täglich leiden  $23,2 \pm 9\%$  der Bevölkerung weltweit an lumbalen Schmerzen bei einer Lebenszeitprävalenz von 38,9%. Besonders betroffen sind hierbei Frauen zwischen 40-80 Jahren. (Hoy et al., 2012). Es gilt allerdings zu beachten, dass Rückenschmerzen erst ab einer Dauer von länger als 12 Wochen als chronisch eingestuft werden (Furlan et al., 2009). Andere Definitionen fordern zusätzlich eine Schmerzfrequenz von mehr als der Hälfte aller Tage in einem 6 monatigen Zeitraum (Deyo

et al., 2014). Das Auftreten von chronischen Rückenschmerzen wird durch Veranlagung und Umwelt begünstigt. Am häufigsten werden mechanische Ursachen der Schmerzentstehung beschrieben, wie etwa Fehlstellungen, degenerative Prozesse, Frakturen oder Bandscheibenvorfall. Letztlich bleibt die Schmerzursache in etwa 70% der Fälle ungeklärt. Neben körperlicher Belastung durch Sport oder Beruf tragen auch psychische Faktoren wie Stress oder Depressivität zur weiteren Pathogenese bei (Campbell and Muncer, 2005; Juniper, 2009; Pincus et al., 2002). Die Wichtigkeit der psychologischen Erkrankungskomponente wird durch das etwa doppelt so hohe Risiko unterstrichen, auch an einer Depression oder Angststörung zu leiden (Demyttenaere et al., 2007). Nach Schmerz-Chronifizierung nehmen Patienten mit chronischem Rückenschmerz, verglichen mit der Normalbevölkerung, häufiger ärztliche Behandlung oder Pharmakotherapie in Anspruch und werden ebenfalls häufiger arbeitsunfähig. Dies führt zu hohen direkten und indirekten Kosten, die für Deutschland mit ca. 7000€ pro Patient/Jahr beziffert werden (Juniper, 2009).

## **1.2.2 Mechanismen der Schmerzwahrnehmung**

### **1.2.2.1 Nozizeption**

Das nozizeptive System des Menschen setzt sich aus Teilen des zentralen und peripheren Nervensystems zusammen, welche in ihrer Gesamtheit die Fähigkeit besitzen, schmerzhafte Reize zu detektieren, weiterzuleiten, zu modulieren und zu integrieren. Während hierfür im peripheren Nervensystem und im Rückenmark nur auf Schmerz spezialisierte Funktionseinheiten existieren, entsteht der Schmerzindruck im Gehirn erst durch das Zusammenspiel verschiedener Strukturen (Marchand, 2008). Peripher werden freie Nervenendigungen, sogenannte Nozizeptoren, durch mechanische, chemische oder thermische Einflüsse mittels Ionenkanälen oder G-Protein gekoppelten Rezeptoren depolarisiert. Die Weiterleitung erfolgt über langsame, nicht myelinisierte C-Fasern und schnellere, myelinisierte A $\delta$ -Fasern zu den Laminae I, II, V und VII des Hinterhorns, wo eine synaptische Umschaltung stattfindet (Craig, 2003; Marchand, 2008; Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, et al., 2001). Von dort wechseln die Afferenzen auf Segmentebene zur Gegenseite und steigen im Tractus spinothalamicus zu Synapsen im Thalamus auf. Hier beginnt die Aufteilung in ein laterales und mediales Schmerzsystem. Neurone der lateralen Thalamuskern projizieren zu den primären und sekundären somatosensorischen Cortices (S-I, S-II), wohingegen mediale Kerne Verbindungen zur Insula und dem ACC aufweisen (Almeida et al., 2004; Marchand, 2008). Daneben bestehen mit dem Tractus spinoreticularis und spinomesencephalicus weitere Bahnsysteme, welche



eine Rolle für die homeostatische und autonome Wahrnehmung von Schmerzreizen spielen (Dostrovsky, 2000).

#### 1.2.2.2 Kortikale und Subkortikale Schmerzverarbeitung

Das Wissen um die zentrale Repräsentation von Schmerzreizen hat sich über die Zeit gemeinsam mit den technischen Möglichkeiten zur Darstellung neuronaler Aktivität weiterentwickelt. Mittels PET, SPECT und fMRT durchgeführte Studien konnten zeigen, dass Schmerzreize stets mehrere kortikale Bereiche ansprechen und somit ein dediziertes Schmerzzentrum im Gehirn nicht nachzuweisen ist. Als Schlussfolgerung daraus, entsteht das Schmerzempfinden erst durch das Zusammenspiel somatosensorischer, limbischer und assoziativer Regionen, entsprechend der Neuromatrix bzw. Schmerz-Matrix Theorie von Melzack (Melzack, 2001; Tracey and Mantyh, 2007). In einer großen Metaanalyse von Apkarian und Kollegen wurden für diese Schmerz-Matrix folgende Kern-Strukturen identifiziert, die auf Applikation mechanischer, thermischer und elektrischer Schmerzreize Aktivierungen zeigen (Apkarian et al., 2005):

<b>Anteriorer Cingulärer Kortex</b>
<b>Primärer Somatosensorischer Kortex</b>
<b>Sekundärer Somatosensorischer Kortex, S2</b>
<b>Insulärer Kortex</b>
<b>Thalamus</b>
<b>Präfrontaler Kortex</b>

**Tabelle 2.** Kortikale Schmerzrepräsentation. Beteiligte Strukturen, nach Apkarian 2005.

Mit dieser Aufzählung kann jedoch nicht von einem kompletten Bild der Schmerzverarbeitung gesprochen werden. Auch Hirnstamm, periaquäduktales Grau, Amygdala, Hippocampus, parietaler sowie temporaler Cortex und Cerebellum zeigen schmerzassoziierte Aktivierungen (Iannetti and Mouraux, 2010; Lee et al., 2013; Tracey and Mantyh, 2007).

#### 1.2.3 Funktionelle Veränderungen des Gehirns bei Chronischen Schmerzkrankungen

Mittels PET und fMRT können bei chronischen Schmerzpatienten Veränderungen der kortikalen Reaktion auf externe Schmerzreize gezeigt werden. Oft überschneiden sich betroffene Areale mit Regionen in denen auch strukturelle schmerz-assoziierte

Veränderungen auftreten, was eine eindeutige Interpretation erschwert (Apkarian et al., 2011). In einem genutzten Ansatz bewerteten Rückenschmerzpatienten während einer fMRT Messung kontinuierlich ihre spontanen Schmerzen. Anschließend wurden Episoden gleichbleibender starker und ansteigender Schmerzen verglichen sowie externe Reize appliziert. Während konstanter Schmerzen zeigte sich eine Aktivitätssteigerung des medialen präfrontalen Cortex (MPFC) und anterioren cingulären Cortex (ACC), wohingegen bei ansteigenden Schmerzen Aktivierungen vergleichbar mit externen Schmerzreizen auftraten. Dies deutet auf eine wichtige Funktion emotionaler Hirnbereiche bei der Verarbeitung chronischer Schmerzen hin (Baliki et al., 2006). Baliki et. al konnten in einer der ersten Studien zu funktioneller Konnektivität und chronischem Schmerz bei Rückenschmerzpatienten eine reduzierte Deaktivierung des DMN während eines Aufmerksamkeitstasks zeigen (Baliki et al., 2008). Im Vergleich zu gesunden Kontrollen zeigen chronische Schmerzpatienten eine veränderte räumliche Ausdehnung des DMN. Schmerzrelevante Bereiche wie der MPFC, ACC oder Insula wiesen bei ihnen eine verringerte Konnektivität zum DMN auf, gleichzeitig konnte eine gesteigerte funktionelle Konnektivität von MPFC und Insula nachgewiesen werden, welche zusätzlich mit der Schmerzintensität zum Zeitpunkt der Untersuchung korrelierte (Baliki et al., 2014). Zahlreiche weitere Studien zeigen teils übereinstimmende, teils abweichende Änderungen in der funktionellen Konnektivität zum DMN, beziehen sich aber ebenfalls auf die Elemente der Schmerz-Matrix (Cauda et al., 2009b; Loggia et al., 2013; Napadow et al., 2010; Tagliazucchi et al., 2010).

Des Weiteren ist bekannt, dass der Anteil hochfrequenter BOLD-Oszillationen des DMN bei Schmerzpatienten erhöht ist und eine positive Korrelation zur Dauer der Schmerzerkrankung besteht (Baliki et al., 2014; Otti et al., 2013). Der mediale präfrontale Cortex weist bei chronischen Rückenschmerzpatienten ebenfalls vermehrt Hochfrequenz-Anteile auf, welche zusätzlich im Zusammenhang mit aktuell empfundenem Schmerz stehen (Baliki et al., 2011).

Eine andauernde Schmerzwahrnehmung verursacht also deutliche Veränderungen im Zusammenspiel verschiedener Hirnregionen, hier im Sinne einer gestörten Organisation funktioneller Netzwerke bzw. deren Ausprägung, Ausdehnung und zeitlichen Eigenschaften. Man vermutet, dass diese Aspekte, vor allem durch die pathologische Aktivität schmerzrelevanter Strukturen gestört werden (Farmer et al., 2012). Zusätzlich erscheint die intrinsische funktionelle Konnektivität auch ein prädisponierender Faktor für die Chronifizierung von Schmerzen darzustellen. Patienten mit chronifizierendem Rückenschmerz scheinen bereits vor einer Chronifizierung eine höhere funktionelle

Konnektivität zwischen MPFC und Nucleus accumbens aufzuweisen, als Patienten deren Schmerzen nicht chronifizieren (Baliki et al., 2012). Auch im Verlauf einer Schmerzerkrankung stellen sich Änderungen in der funktionellen Konnektivität dar. So verringerte sich die funktionelle Konnektivität zwischen DMN und Insula bei Schmerzpatienten nach therapeutischer Intervention, was mit einer verbesserten Symptomatik korrelierte. (Napadow et al., 2012). Gegensätzlich zeigte sich bei Schmerz-Exazerbation eine erhöhte funktionelle Konnektivität von Insula und DMN (Loggia et al., 2013).

Bestrebungen, die genannten Ergebnisse und Verfahren zum Therapiemonitoring oder zur Verifizierung von Schmerzerkrankungen in arbeits- und versicherungsrechtlichen Verfahren zuzulassen, dürfen als äußerst fragwürdig angesehen werden (Reardon, 2015).

## 1.3 Funktionelle Magnetresonanztomographie

### 1.3.1 Physikalische Grundlagen

Die Magnetresonanztomographie (MRT) beruht auf der Ausnutzung der physikalischen Eigenschaften des Wasserstoffkerns, welcher aus einem einzelnen Proton besteht. Dieses Proton weist eine Rotationsbewegung oder Spin  $P$  um eine feste Achse auf, wodurch ein richtungsgleiches magnetisches Moment  $\mu$  entsteht. Zeigt dieses regelhaft eine willkürliche Orientierung, so richtet es sich in einem äußeren Magnetfeld  $B_0$  parallel zu dessen Feldlinien aus. Mehrere Wasserstoffatome bilden auf diese Weise gemeinsam einen Summationsvektor  $M$ . Die Protonen verhalten sich im Magnetfeld jedoch nicht statisch, sondern beschreiben eine Drehbewegung, genannt Präzession, mit einer Achse parallel zu  $B_0$  und einem Winkel von  $54,7^\circ$ . Die Frequenz  $\omega$  dieser Präzession wird als Larmor-Frequenz bezeichnet und ist direkt proportional zur Magnetfeldstärke.

$$\omega = \gamma B_0$$

Wirkt nun von außen ein Radiofrequenzpuls mit der Frequenz  $\omega$  auf den Wasserstoffkern, so wird der Präzessionswinkel entsprechend dem Phänomen der Magnetresonanz weiter in Richtung x-y-Achse oder darüber hinaus verschoben (Exzitation). Der entstehende „flip angle“ ist direkt proportional zur Magnetfeldkomponente des Radiofrequenzpulses  $B_1$  und der Wirkungsdauer  $\tau_{B1}$ .

$$\alpha = \gamma B_1 \tau_{B1}$$

Der entstehende Hauptvektor der Magnetisierung lässt sich entsprechend der drei Raumrichtungen in eine  $M_x$ -,  $M_y$ - und  $M_z$ - Komponente zerlegen. Nach Anregung kehrt  $M$  wieder in seine Ausgangslage zurück ( $M=M_z$ ) und gibt die Energiedifferenz in Form von Radiofrequenzwellen ab. Dieser Energieverlust wird durch zwei unterschiedliche Phänomene verursacht. Die Spin-Gitter-Relaxation beschreibt die Wiederherstellung der Längsmagnetisierung entsprechend der Bloch-Gleichungen.

$$M_z(t) = M_0 \cos \alpha + (M_0 - M_0 \cos \alpha) (1 - e^{-t/T_1})$$

Sie ist abhängig von der Zeitkonstante  $T_1$ , welche für verschiedene Gewebe charakteristische Werte annimmt. Die Spin-Spin Relaxation bezeichnet die Abnahme der Quermagnetisierung  $M_x$  und  $M_y$  bis zum Nullwert entsprechend der Zeitkonstante  $T_2$ , ebenfalls mit gewebecharakteristischen Werten.

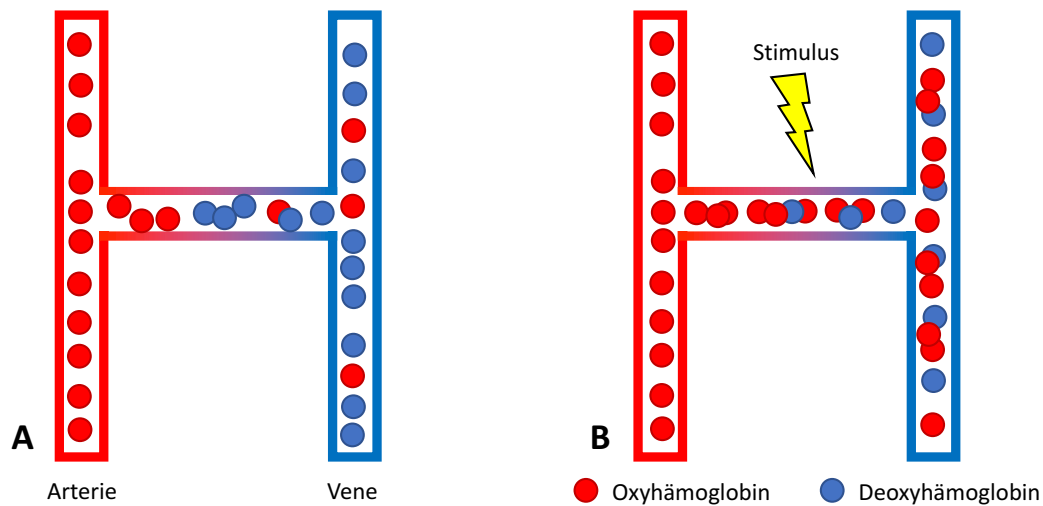
$$M_x(t) = M_0 \cos\alpha e^{-t/T_2}$$

$$M_y(t) = M_0 \sin\alpha e^{-t/T_2}$$

Veränderungen der Längs und Quermagnetisierung können von Detektionsspulen über induzierte Ströme gemessen werden, um Rückschlüsse auf T1 und T2 zu ziehen. Zur Ortskodierung des Relaxationssignals werden neben dem statischen Magnetfeld drei kleinere Magnetfeldgradienten G entsprechend der Raumhauptrichtungen genutzt. Zur Mittelung werden Messungen mehrfach durchgeführt und als sogenannte MRT Sequenz bezeichnet. Diese werden durch die Zeit zwischen den Wiederholungen TR (Time to Repetition) und Zeit zwischen Anregung und Signalauslesung TE (Time to Echo) charakterisiert. Die beiden Werte beeinflussen die T1- und T2-Wichtung einer Sequenz. Je nach ermittelten T1- oder T2-Werten werden verschiedene Gewebe signalreich oder signalarm dargestellt. Da stets Volumina zum gemessenen Signal beitragen werden die Bilduntereinheiten als Voxel bezeichnet (Huettel, 2008; Weishaupt et al., 2014).

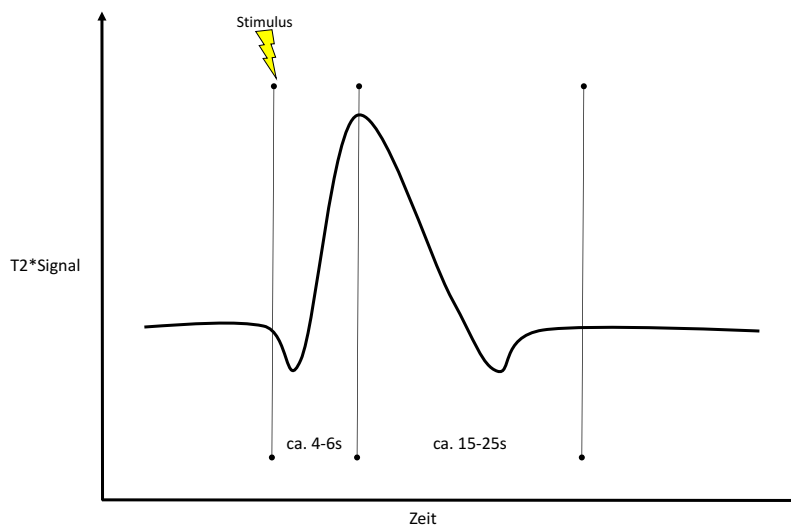
### 1.3.2 BOLD-Effekt

Zusätzlich zur genannten reinen T2 Zeitkonstante lässt sich eine zusätzliche Zeitkonstante T2\* beschreiben, welche neben der reinen Spin-Spin Relaxation eine weitere Verkürzung der Querrelaxation durch zusätzliche Feldinhomogenitäten berücksichtigt. Die T2\* Zeit und somit das empfangene Signal ändert sich so zum Beispiel durch perivaskuläre Magnetfelder, welche durch die magnetischen Eigenschaften von Hämoglobin entstehen und von dessen verschiedenen Oxygenierungszuständen abhängen. Sauerstoffreiches Blut zeigt hierbei eine geringere Feldänderung als deoxygeniertes Blut, wodurch die Verkürzung von T2\* geringer ausfällt und sich das gemessene Signal erhöht. Entsprechende Signaländerungen wurden zuerst von Ogawa et al. als „blood oxygen level dependent“ (BOLD) beschrieben (Ogawa et al., 1990). Logothetis et. al bestätigen den Zusammenhang von neuronalen Potentialen und dem BOLD Signal (Logothetis et al., 2001). Dieser wird durch den Prozess der neurovaskulären Kopplung erklärt, welcher besagt, dass bei neuronaler Aktivität eine vaskuläre Überkompensation stattfindet und sich der fraktionelle Anteil von oxygeniertem Hämoglobin innerhalb eines Voxels erhöht und durch den messbaren Signalanstieg die Grundlage für die funktionelle MRT (fMRT) darstellt.



**Abbildung 3.** Schematische Darstellung des Blood Oxygen Level Dependent (BOLD) Effektes (nach Kim and Ogawa, 2012).

Die sogenannte BOLD-Antwort lässt sich jedoch nicht durch einen einfachen Signalanstieg beschreiben, sondern folgt einem charakteristischen Verlauf. Auf einen Stimulus folgt nach geringer Latenz eine kurze Signalabnahme, wonach etwa 4-6s nach Stimulus das Signal sein Maximum erreicht. Nach einem weiteren Abfall erreicht das Signal nach ca. 20-30s seinen Ausgangswert (Kim and Ogawa, 2012).



**Abbildung 4.** Verlauf des T2\*-Signals (Y-Achse) nach einem Stimulus über die Zeit (X-Achse) entsprechend dem Blood Oxygen Level Dependent (BOLD) Effekt (nach Kim and Ogawa, 2012).

### 1.3.3 General Linear Model

Durch die Kenntnis des BOLD-Effektes und seiner Konfiguration lässt sich durch die a priori Information zur zeitlichen Abfolge und Intensität eines externen Stimulus die neuronale Aktivität während einer fMRT-Untersuchung mit der sogenannten hämodynamischen Antwortfunktion (hemodynamic response function) modellieren. Das

„general linear model“ (GLM) bietet ein statistisches Verfahren um Zusammenhänge zwischen gemessenen Daten und dem genannten Modell zu quantifizieren. Entsprechend einer Regressionsanalyse werden die Zeitreihen von Voxeln  $y$  durch beliebig viele Modellparameter  $X$  mit dem Koeffizienten  $b$  und dem Fehler  $e$  beschrieben.  $B$  bzw.  $b^{\wedge}$  wird durch die Methode der generalized least squares geschätzt wodurch das Quadrat des Fehlers  $e$  minimiert wird. Für  $b^{\wedge}$  kann für beliebige Kontraste entsprechend einer Nullhypothese, es gebe keinen Unterschied zum Ruhezustand, eine t-Statistik errechnet werden. Je höher t-/ oder z-Werte, desto besser stimmt die Zeitreihe eines Voxels mit dem Modell überein. In Abhängigkeit eines Schwellenwertes kann das Signifikanzniveau bestimmt werden. T-Werte und korrespondierende z-Werte werden zur Visualisierung für jedes Voxel als Farbwert angegeben. Darüber hinaus eignet sich das GLM auch zur statistischen Analyse mehrerer fMRT-Untersuchungen, etwa zwischen verschiedenen Gruppen oder bei wiederholten Messungen (higher level analysis) (Huettel, 2008).

#### 1.3.4 Independent Component Analysis

Im Gegensatz zum GLM bietet die unabhängige Komponentenanalyse (independent component analysis, ICA) die Möglichkeit einer modellfreien Analyse von vierdimensionalen fMRT Daten, etwa im Ruhezustand. Unter der Annahme die Matrix des Gesamtsignals sei eine lineare Kombination  $X$  aus mehreren räumlichen und zeitlichen Komponenten  $C$  mit statistischer Unabhängigkeit.

$$X=MC$$

$M$  beschreibt die unbekannte „mixing matrix“ welche den Anteil einzelner Komponenten zu den gemessenen Zeitpunkten bestimmt. Algorithmen berechnen die sogenannte „unmixing matrix“  $W$ , wodurch wiederum die Komponentenmatrix durch das Gesamtsignal beschrieben wird.

$$C=WX$$

Häufig verwendete Algorithmen sind der Infomax oder FastICA Algorithmus (Huettel, 2008; Langlois et al., 2010). Für fMRT Daten lassen sich somit unabhängige Signalquellen beschreiben, welche in der örtlichen oder zeitlichen Domäne liegen. Komponenten werden nach der durch sie erklärten Varianz der Gesamtdaten geordnet. Bei der räumlichen ICA erhält jedes Voxel einen z-Wert entsprechend dem Beitrag zum Zeitverlauf einer Komponente. Wiederum bestimmt ein Schwellenwert das Signifikanzniveau (Calhoun and Ica, 2013; Li et al., 2009). Neben Signalen neuronalen Ursprungs werden auch weitere physiologische Störkomponenten wie Herzzyklus oder Atmung als unabhängige

Komponenten beschrieben und können so ggf. aus den Daten entfernt werden (Griffanti et al., 2014). Über verschiedene Methoden erlaubt die ICA auch eine Gruppen- und Inter-Gruppenanalyse. So können Daten aus mehreren Sitzungen und von mehreren Probanden für eine spatial ICA konsekutiv aneinandergereiht werden (concatenation). Die ICA kann hier analog unabhängige Komponenten einer gesamten Messpopulation trennen. Um Gruppen miteinander zu vergleichen, werden räumliche Komponenten einer Gruppe extrahiert. Mittels GLM werden über die erhaltenen Zeitverläufe die korrespondierenden Komponenten innerhalb der einzelnen Probanden identifiziert. Diese Methode wird als duale Regression bezeichnet. Anschließend können die erhaltenen Komponenten mittels nicht-parametrischer Tests verglichen werden (Beckmann et al., 2009).

#### **1.4 Funktionelle Konnektivität und Ruhenetzwerke des Gehirns**

Die zahlreichen Verbindungen von Neuronen und neuronalen Prozessen des Gehirns machen eine Einteilung dieser Konnektivität notwendig. Man unterscheidet anatomische, effektive und funktionelle Konnektivität, welche unter dem Begriff des Konnektoms zusammengefasst werden. Unter anatomischer Konnektivität werden neurale Verbindungen über Axone und Synapsen verstanden. Effektive Konnektivität beschreibt den direkten Einfluss von einem auf andere neuronale Systeme. Der Begriff funktionelle Konnektivität wurde u. a. von Friston et al. als zeitliche Korrelation zwischen örtlich getrennten neuronalen Aktivitäten definiert (Friston et al., 1993). Diese ursprünglich aus der PET-Forschung stammende Definition wurde erstmals von Biswal et al. mittels fMRT beschrieben. Die Zeitreihen des linken Motorcortex unter Ruhebedingung wurden extrahiert und als Modell einer GLM Analyse verwendet, entsprechen dem Ansatz der seed based analysis. Dabei zeigte sich bilateral eine Koaktivierung im Sinne einer funktionellen Konnektivität (Biswal et al., 1995). Diese Koaktivierungen werden durch niederfrequente spontane Oszillationen des BOLD-Signals  $<0,1\text{Hz}$  charakterisiert, vergleichbar mit einem Hintergrundrauschen. Zusätzliche Alterationen des BOLD-Signals durch Herzzyklus und Atmung erschweren die Analyse und es mussten zuerst anfängliche Zweifel, ob es sich hierbei um neuronale Korrelate handelte, ausgeräumt werden (Lowe, 2010). Später konnte auch die modellfreie Analyse mittels ICA Koaktivierungen und physiologische Artefakte als Komponenten trennen (Beckmann et al., 2005). Neben dem genannten primär motorischen Netzwerk wurden folgend zahlreiche weitere topographisch spezifische Koaktivierungen in Ruhe- (Augen geschlossen, keine besondere geistige Aktivität) und unter Aufgabenbedingung als Netzwerke beschrieben. Diese werden unter dem Begriff Ruhenetzwerke (resting state networks) zusammengefasst und als fundamentale Prozesse

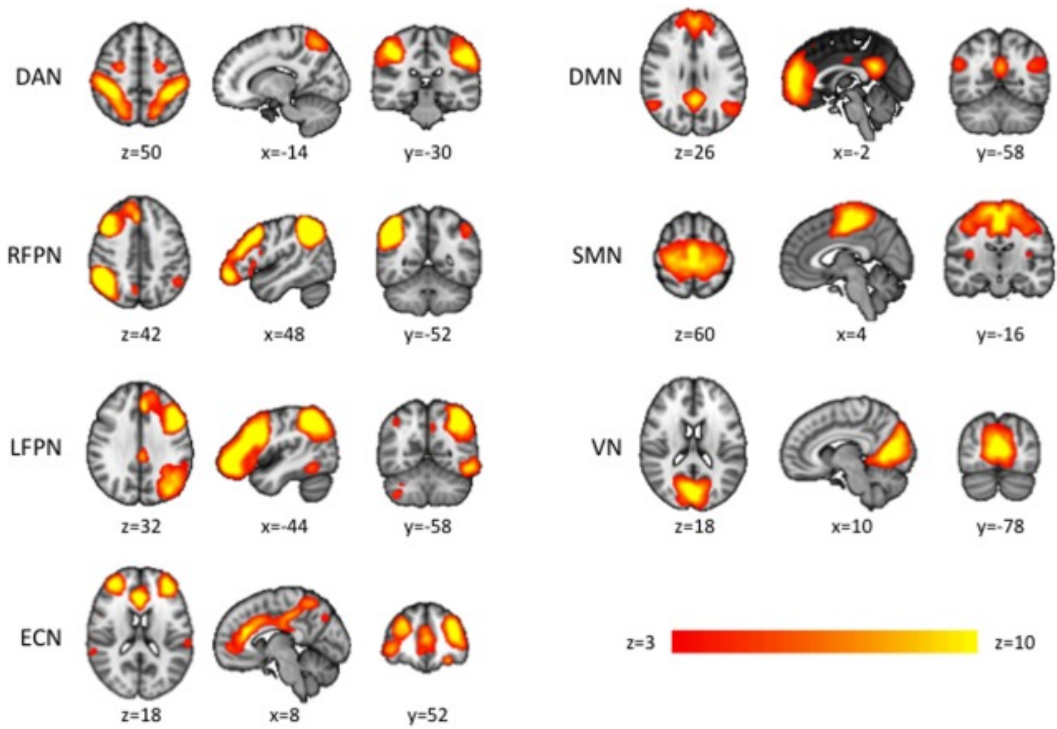


der zentralen neuronalen Organisation verstanden (Heuvel and Pol, 2010). Ruhenetzwerke zeigen intra- und interindividuell eine beeindruckende Reproduzierbarkeit und lassen sich auch mit biopsychologischen Eigenschaften und neuropsychiatrischen Erkrankungen assoziieren (Laird et al., 2011). Zum Teil spiegelt diese funktionelle Konnektivität die anatomische Konnektivität der beteiligten Strukturen wieder, was jedoch nicht als Voraussetzung funktioneller Koaktivierungen angesehen werden darf, da auch eine Vermittlung über „dritte“ Strukturen möglich ist (Damoiseaux and Greicius, 2009). Besondere Aufmerksamkeit genießt das default mode network (DMN), welches im Gegensatz zu den anderen Netzwerken im Ruhezustand eine stärkere Ausprägung zeigt als bei Aufgaben. Dieses wurde primär in PET-Studien durch eine Abnahme der Stoffwechselaktivität charakteristischer Gehirnregionen während verschiedener Aufgaben beschrieben (Raichle et al., 2001). Später wurde dieses Netzwerk auch mittels fMRT dargestellt, indem man den posterioren cingulären Cortex als seed-region benutzte (Greicius et al., 2003). Anatomisch besteht das System aus kortikalen und subkortikalen Komponenten.

<b>Ventromedialer prefrontaler Cortex</b>
<b>Posteriorer cingulärer Cortex</b>
<b>Lobulus parietalis inferior</b>
<b>Lateraler temporaler Cortex</b>
<b>Dorsomedialer prefrontaler Cortex</b>
<b>Hippocampus</b>

**Tabelle 3.** Anatomische Komponenten des Default Mode Netzwerks (DMN) (nach Buckner et al., 2008).

Dem DMN wird ein introzeptiver Charakter verliehen, da es insbesondere beim Nachdenken über zukünftige Ereignisse oder Selbstreflektion Aktivierung zeigt. Seine Komponenten ermöglichen eine Beteiligung des DMN bei zahlreichen Erkrankungen wie Demenz, Depression, chronischem Schmerz oder Schizophrenie. Pathologische Veränderungen werden als Diskonnektivität bezeichnet und bieten die Möglichkeit fMRT Daten als Biomarker dieser Erkrankungen zu erforschen (Heuvel and Pol, 2010).



**Abbildung 5.** Funktionelle Ruhenetzwerke des Gehirns, Auswahl unter radiologischer Konvention. Abkürzungen: DAN, Dorsales Aufmerksamkeitsnetzwerk; RFPN, Rechtes frontoparietales Netzwerk; LFPN, Linkes frontoparietales Netzwerk; ECN, Exekutives Kontrollnetzwerk; DMN, Default-Mode Netzwerk; SMN, Somatomotorisches Netzwerk; VN, Visuelles Netzwerk. (mit freundlicher Genehmigung aus Mueller et al., 2014)

## 2 Zielsetzung der Arbeit

Beschreibung des Einflusses der tVNS auf die akute Schmerzwahrnehmung, auf das BOLD-Signal während Stimulation und auf das DMN von chronischen Rückenschmerzpatienten und gesunden Probanden.

1. Vergleich der nozizeptiven Reizschwelle und der subjektiven Bewertung elektrischer Schmerzreize vor und nach Stimulationskondition a) tVNS mit 25Hz (Verum) und b) tVNS mit 1Hz (Sham) in beiden Gruppen.
2. Charakterisierung von BOLD-Signalveränderungen während der Stimulationskondition a) 25Hz (Verum) und b) 1Hz (Sham).
3. Vergleich des DMN vor und nach Stimulationskondition a) 25Hz (Verum) und b) 1Hz (Sham) in beiden Gruppen.

### Hypothesen:

1. tVNS führt zu einer niedrigeren Schmerzwahrnehmung bei akuten Schmerzreizen (Busch et al., 2013).
2. tVNS verursacht kortikale und subkortikale Veränderungen des BOLD-Signals (Kraus et al., 2007).
3. tVNS beeinflusst die funktionelle Konnektivität, bzw. das DMN (Fang et al., 2015).

## 3 Material und Methoden

### 3.1 Studiendesign

Für die Durchführung der Studie wurde ein doppelt-verblindetes, pseudo-randomisiertes und sham-kontrolliertes Design mit gesunder Kontrollgruppe verwendet. Gesunde Probanden und Patienten mit chronischem Rückenschmerz wurden zu je zwei Untersuchungen im Abstand von mindestens einer Woche eingeladen, wobei Stimulationen jeweils mit 25Hz-tVNS (Verum) oder mit 1Hz-tVNS (Sham), letztere initial als Kontrollkondition, durchgeführt wurden. Aufgrund zwischenzeitlich beschriebener klinischer Effekte durch tVNS mit 1Hz, erfolgte eine vollständige Auswertung beider Konditionen (Straube et al., 2015). Die Untersuchung wurde doppelt-verblindet durchgeführt, das heißt die Probanden und der Versuchsleiter hatten keine Informationen über die verwendete Stimulation. Zur Sham- und Verumstimulation wurden zwei identisch aussehende Geräte verwendet welche mit den Buchstaben „X“ und „Y“ zur Verblindung gekennzeichnet wurden. Die Stimulationskondition der verschiedenen Geräte war lediglich einem Studienleiter ohne direkte Betreuung des Messaufbaus bekannt und wurde nach Beendigung aller Untersuchungen offengelegt. Welche Stimulation zuerst verwendet wurde, wurde mittels einer Pseudorandomisierungsliste festgelegt, welche darauf ausgerichtet war, in beiden Gruppen eine gleiche Anzahl mit „X“ und „Y“ beginnender Untersuchungen durchzuführen um sequentielle Effekte zu vermeiden.

### 3.2 Studienkollektiv

Das Studienkollektiv setzt sich aus 20 Probanden mit chronischen Rückenschmerzen und 20 gesunden Probanden zusammen. In beiden Gruppen galten folgende Ausschlusskriterien:

- Alter < 18 Jahre
- Linkshänder
- Vorbekannte strukturelle Hirnschädigung
- Schwangerschaft oder Stillzeit
- Kontraindikationen gegen eine MRT-Untersuchung, etwa inkompatible Metallimplantate
- Schwere internistische oder psychiatrische Erkrankungen
- Veränderungen im Bereich der linken Ohrmuschel

Für die Gruppe chronischer Rückenschmerzpatienten galten zusätzlich folgende Kriterien:

- Klinisch nachvollziehbare Lumbago oder Lumboischialgie
- Schmerzdauer länger als 3 Monate
- Mittlere Schmerzintensität auf der numerischen rating Skala (NRS)  $\geq 4$
- Neurologische Defizite durften lediglich im Rahmen der Schmerzerkrankung auftreten
- Keine zugrundeliegende maligne Erkrankung

Die 20 Schmerzpatienten setzen sich aus Patienten aus der Abteilung für Anästhesie, Intensivmedizin und Schmerztherapie des Klinikum Traunstein, der Abteilung für physikalische Medizin des Klinikums Großhadern sowie über Anzeigen rekrutierte Patienten zusammen. Letztere wurden vor Einschluss in die Studie von der Studienleitung (PD. Dr. Ruth Ruscheweyh) zur Verifizierung der Schmerzerkrankung untersucht. Die 20 gesunden Probanden wurden über Anzeigen und Ansprache rekrutiert und nach Geschlecht und Alter in Bezug auf ein vergleichbares Kollektiv selektiert.

	Total (N=40)		Rückenschmerz- patienten (n=20)		Gesunde Kontrollprobanden (n=20)	
<b>Alter (Jahre)</b>	50,0	(44,5-59,0)	51,3	(44,5-59,0)	49,0	(45,5-60,0)
<b>Weiblich</b>	20	(50%)	10	(50%)	10	(50%)
<b>CBP Dauer</b>			13	(5,0-25,0)		
<b>NRS Ruhe</b>			4,5	(3,0-5,8)		
<b>NRS Belastung</b>			7,3	(6,0-8,3)		
<b>NRS 14 Tage</b>			5,2	(4,0-6,0)		

**Tabelle 4.** Charakteristika des Studienkollektivs. CBP Dauer = Dauer der Schmerzsymptome in Jahren; NRS erhoben für Ruhesituationen, Belastung und als Durchschnittswert der letzten 14 Tage; Skalierte Werte werden als Median und Interquartilsabstand angegeben; Nominale Werte werden als Anzahl und prozentualer Anteil angegeben. Abkürzungen: CBP, chronic back pain, bzw. chronische Rückenschmerzpatienten; HC, gesunde Kontrollprobanden; NRS, numerische Schmerzskala.

Aufgrund von Radiofrequenzartefakten in zahlreichen fMRT Datensätzen wurde ein zweites Kollektiv mit unbeeinträchtigten Datensätzen aus derselben Population erhoben. Die betroffenen Datensätze waren hierdurch lediglich in ihrer Qualität eingeschränkt und nicht gänzlich unbrauchbar. Die beiden Kollektive sollen in der Zusammenschau eine Plausibilitätsprüfung der Ergebnisse in der Gesamtstudiengruppe erlauben.

	Total (N=18)		Rückenschmerz- patienten (n=9)		Gesunde Kontrollprobanden (n=9)	
<b>Alter (Jahre)</b>	45,5	(39,0-58,0)	45,0	(39,0-58,0)	46,0	(42,0-58,0)
<b>Weiblich</b>	10	(55,6%)	5	(55,6%)	5	(55,6%)
<b>CBP Dauer</b>			7,0	(4,0-23,0)		
<b>NRS Ruhe</b>			5,0	(3,0-5,5)		
<b>NRS Belastung</b>			6,5	(6,0-8,0)		
<b>NRS 14 Tage</b>			4,5	(4,0-6,0)		

**Tabelle 5.** Charakteristika des Subkollektivs mit unbeeinträchtigter fMRT Datenqualität. CBP Dauer = Dauer der Schmerzsymptome in Jahren; NRS erhoben für Ruhesituationen, Belastung und als Durchschnittswert der letzten 14 Tage; Skalierte Werte werden als Median und Interquartilsabstand angegeben; Nominale Werte werden als Anzahl und prozentualer Anteil angegeben. Abkürzungen: CBP, chronic back pain, bzw. chronische Rückenschmerzpatienten; HC, gesunde Kontrollprobanden; NRS, numerische Schmerzskala.

### 3.3 Transkutane Vagusnervstimulation

Zur Durchführung der 25Hz- und 1Hz-Stimulation wurde jeweils ein zugewiesenes Nemos®-Gerät der Firma Cerbomed verwendet (Cerbomed, Erlangen, Germany). Es besteht aus einer Stimulatoreinheit und einer Stimulationselektrode mit Kabel. Die Stimulationselektrode wird ähnlich einem Kopfhörer in der linken Ohrmuschel platziert. Die Elektroden an der Spitze haben Kontakt zur Cymba conchae welche vom N. auricularis N. vagi innerviert wird (Peuker and Filler, 2002). Da man von einer Innervation des Sinusknoten durch den rechten Nervus ausgeht, wird von einer Stimulation der rechten Cymba Conchae abgeraten (Steven and Dieter, 2002).



**Abbildung 6.** Beispiel einer angelegten tVNS-Elektrode. Die metallischen Stimulationselektroden befinden sich in den oberen Anteilen und haben Kontakt zur Cymba Conchae.

Für die einstellbare Stromstärke wurde durch langsames individuelles Steigern um 0,1mA ein Wert gewählt, der für den Probanden gut spürbar jedoch nicht schmerzhaft ist. Die Reizfrequenz lag, wie erwähnt, bei 25Hz oder bei 1Hz. Durch die niedrigere Reizfrequenz war die 1Hz-Stimulation initial als Shamkontrolle zur Verumstimulation mit 25Hz vorgesehen. Die Impulsdauer bzw. Impulsweite betrug bei beiden Stimulationen 250µs. Um eine Habituation zu vermeiden, wurde nach 60-sekündiger Stimulation für weitere 60 Sekunden pausiert. Zu Beginn der Stimulationsphasen wurde über ein 3-sekündiges Intervall die Stromstärke sukzessive auf den gewählten Wert gesteigert. Die Stimulationsdauer im MRT während einer 20-minütigen Messung betrug damit insgesamt 10 Minuten.

### 3.4 Quantitativ sensorische Testung und Schmerzreizung

Die quantitativ sensorische Testung (QST) und Schmerzreizung wurden mittels eines Gleichstromstimulators (DS7A, Digitimer Ltd., England) durchgeführt. Die Stimulationselektrode wurde nach Reinigung mittels eines Alkoholschwammes auf der volaren Seite des mittleren Unterarms mit einem Pflaster befestigt. Für sämtliche Reize wurde ein Rechtecks-Impuls mit einer Pulsweite von 500µs verwendet. Zur Bestimmung der Reizschwelle wurde der Reizstrom ausgehend von einem Wert von 0,5mA in Schritten von 0,1mA erhöht und nach jedem Schritt der Proband befragt, ob ein spürbarer Reiz vorlag. War dies der Fall, wurde der Reizstrom wiederum in Schritten von 0,1mA erniedrigt bis er nicht mehr spürbar war, wonach er wieder bis zur Spürbarkeit gesteigert wurde. Diese sogenannte up-and-down-Methode wurde fünfmal durchgeführt. Die Werte der erstmals spürbaren bzw. nicht-spürbaren Reize wurden zur Berechnung eines geometrischen Mittelwertes verwendet. Dieser Mittelwert wurde mit dem Faktor 3 multipliziert und die Stromstärke entsprechend angepasst. Anschließend wurde mit dieser Stromstärke eine Schmerzreizung mit Einzelreizen und sequentiellen Reizen durchgeführt. Die sequentielle Reizung beinhaltete 5 Reize, welche im Abstand von einer Sekunde folgten. Nach erfolgter einzelner oder sequentieller Reizung wurden die verursachten Schmerzen auf der numerischen Rating-Skala von 0 bis 10 bewertet, wobei 0 keinem Schmerz und 10 dem schlimmsten vorstellbaren Schmerz entspricht. Das Vorgehen wurde dreimal wiederholt und die Mittelwerte der Bewertungen der Einzelreize und der sequentiellen Reize gebildet. Der Quotient  $\frac{\text{Mittelwert der sequentiellen Reize}}{\text{Mittelwert der Einzelreize}}$  entspricht der sogenannten Wind-up ratio, einem Maß für zentrale Hypersensitivität (Rolke et al., 2006).



**Abbildung 7.** Gleichstromstimulator DS7A der Firma Digitimer Ltd., England.

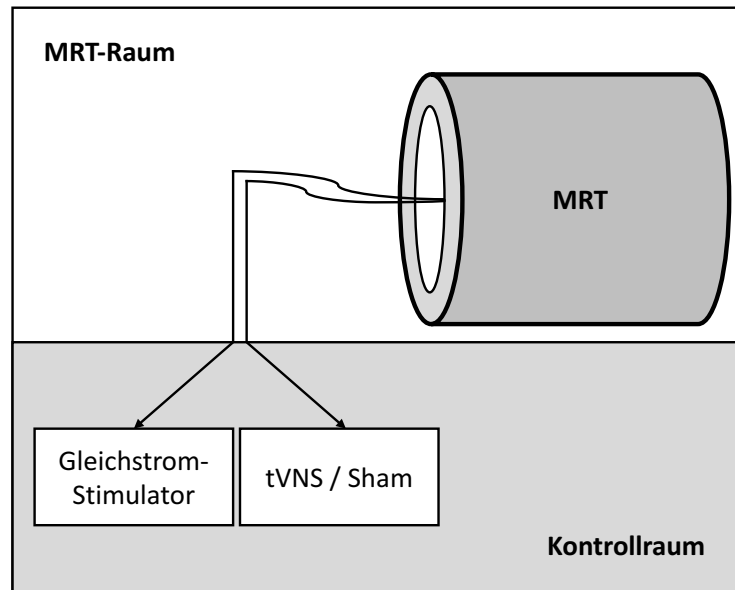
### 3.5 Magnetresonanztomographie

Die MRT Untersuchungen wurden am Verio Modell aus der Magnetom-Serie der Firma Siemens (Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) mit 3T Feldstärke durchgeführt. Zur Akquirierung anatomischer Daten wurde eine T1-gewichtete Sequenz verwendet (TR=2100ms, TE=4,37ms, Matrix=256x256). Funktionelle MRT Daten wurden mittels einer T2\*-gewichteten Echoplanar Imaging (EPI)-Sequenz aufgezeichnet (TR=3000ms, TE=30ms, Voxelgröße=3x3x3mm, Anzahl der gemessenen Schichten=46, Flip Angle=80°, Matrix=64x64, Akquirierte Volumen=400 [simultan zur tVNS Stimulation im MRT Scanner, 20min] oder 200 [vor und nach der tVNS im MRT, 10min]). Vor jeder EPI-Sequenz wurden 3 „Dummy“-Volumenscans verworfen, um einen gleichbleibenden Dauerzustand (steady-state) der Magnetisierung zu erreichen. Die Sequenz bildet in jeder TR das gesamte Gehirn dreidimensional ab. Durch die zusätzliche zeitliche Dimension spricht man von 4D Daten.

### 3.6 Versuchsaufbau

Gleichstromstimulator und tVNS-/Sham-stimulator wurden neben der Kontrollkonsole des MRT aufgebaut. Die zum Probanden führenden Kabel wurden durch einen vorhandenen Kabelschacht geleitet. Nach regelrechter Anbringung der Elektroden und Lagerung der Probanden wurden beide Kabel entlang der Feldlinien aus der MRT Öffnung (Gantry) geführt.



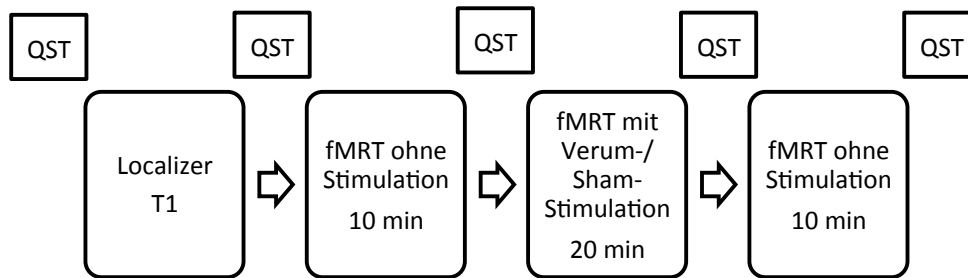


**Abbildung 8.** Schematischer Versuchsaufbau inklusive MRT, (25Hz) tVNS- bzw. (1Hz) Sham-Stimulation und Gleichstromstimulation zur QST und Schmerzreizung. Abkürzungen: MRT, Magnetresonanztomograph; tVNS, transkutane Vagusnervstimulation; QST, quantitativ sensorische Testung.

### 3.7 Untersuchungsablauf

Sämtliche Probanden wurden mittels standardisierter Fragebögen bezüglich der Tauglichkeit für eine MRT-Untersuchung überprüft. Im MRT-Raum wurde die Elektrode in der linken Ohrmuschel angebracht und eine kurze Stimulation durchgeführt. Dabei wurde am Stimulationsgerät eine Stromstärke gewählt, welche für den Probanden gut spürbar, jedoch nicht unangenehm war. Eine weitere Stimulationselektrode zur Schmerzreizapplikation wurde nach Reinigung des entsprechenden Bereiches auf der volaren Seite des linken Unterarmes platziert. Hier wurde anschließend wie beschrieben die Reizschwelle bestimmt und eine überschwellige Stimulation mit Schmerzbewertung durchgeführt. Anschließend wurden die Probanden mit adäquatem Gehörschutz im MRT gelagert. Der Kopf wurde zur Vermeidung von Bewegungsartefakten mittels Schaumstoffkissen in der Empfängerspule unterpolstert. Ein Notfall-Knopf wurde den Probanden locker in eine Hand gelegt. Der Proband wurde nun mitsamt Tisch in die MRT-Öffnung (Gantry) gefahren. Mittels Sprechanlage wurde stets Kontakt gehalten. Zunächst wurde eine Dislokation der aurikulären Stimulationselektrode mittels kurzer Stimulation ausgeschlossen. Anschließend wurde eine weitere QST durchgeführt. Zur Festlegung der Messbereiche wurde die MRT-Untersuchung mit einer Localizer-Sequenz begonnen. Nach der folgenden T1-Sequenz erfolgte erneut eine QST, um danach eine zehnmünütige resting-state Untersuchung mittels EPI-Sequenz zu beginnen. Vor jeder EPI-Sequenz wurden die

Patienten aufgefordert die Augen geschlossen zu halten, an nichts Bestimmtes zu denken und nicht einzuschlafen. Nach einer weiteren QST wurde eine zwanzigminütige resting-state Untersuchung mittels EPI-Sequenz während 25Hz- bzw. 1Hz-Stimulation durchgeführt (on-off-design: 60 Sekunden an, 60 Sekunden aus). Die Stimulation wurde manuell synchron zum Beginn der Messung gestartet. Eine weitere zehnminütige EPI-Sequenz ohne Stimulation erfolgte nach erneuter QST. Danach wurde die Untersuchung mit einer letzten QST beendet. Die Gesamtdauer belief sich auf etwa 45 Minuten.



**Abbildung 9.** Schematischer Untersuchungsablauf im MRT. Abkürzungen: QST, quantitativ sensorische Testung; fMRT, Funktionelle Magnetresonanztomographie; min, Minuten.

## 3.8 Datenauswertung

### 3.8.1 Auswertung Funktioneller MRT Daten

#### 3.8.1.1 Präprozessierung

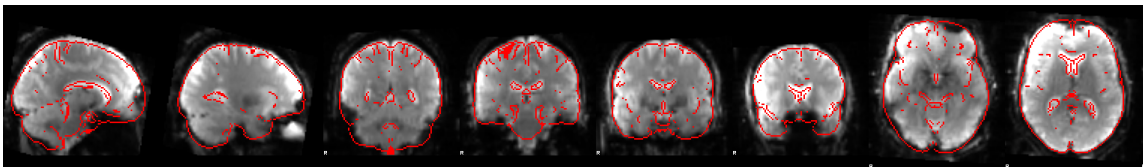
Die gewonnenen MRT-Daten wurden im DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) -Format gespeichert und auf einen Wissenschaftsserver übertragen. Zur Konvertierung in das NIFTI (Neuroimaging Informatics Initiative) -Format wurde das Programm dcm2nii (Rorden C., <http://www.cabiatl.com/mricro/mricron/dcm2nii.html>) verwendet. Anschließend konnten die Daten mittels des Functional Magnetic Imaging of the Brain Software Library (FSL) -Softwarepakets verarbeitet und ausgewertet werden (Functional Magnetic Imaging of the Brain Software Library [FSL], Version 5.0.9, Oxford, UK; <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl>).

##### 3.8.1.1.1 Brain Extraction

Um lediglich jene Voxel zu untersuchen, welche das Gehirn repräsentieren, werden Schädel und Halsweichteile mittels automatischer Erkennung aus anatomischen T1 und funktionellen Echoplanar Imaging (EPI)-Sequenzen entfernt. Das BET (Brain Extraction) -Tool schätzt hierzu mithilfe eines Voxel Histogramms die Gehirnmitte (center of gravity) ab. Anschließend wird die Gehirnoberfläche mittels iterativer Teilung dreieckiger Oberflächen angenähert (Smith, 2002).

### 3.8.1.1.2 Registrierung

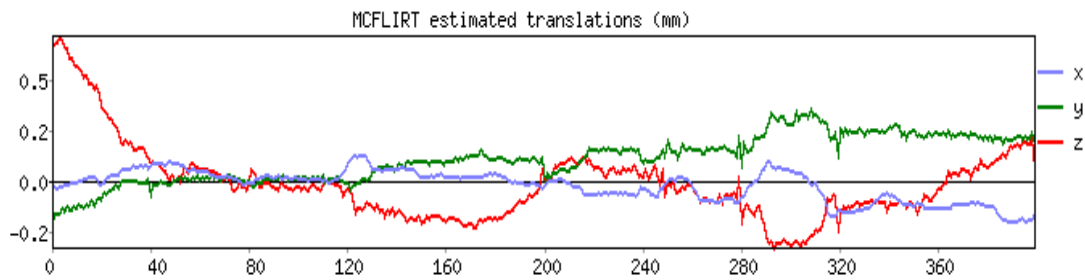
Um trotz der eingeschränkten räumlichen Auflösung der T2\*-EPI-Sequenz eine anatomische Zuordnung zu ermöglichen, werden diese Bilder mit dem T1-Datensatz koregistriert. Ferner lassen sich die erhaltenen Daten auf ein „Standard-Gehirn“, dem MNI (Montreal Neurological Institute) – Standard template, projizieren und so zwischen verschiedenen Probanden vergleichen (Mazziotta et al., 2001). Es wurden Transformationen der T2\* Daten in FLIRT (FMRIB [Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain Centre]’s Image Registration Tool) mit 12 Freiheitsgraden (degrees of freedom) durchgeführt. Über eine Kostenfunktion wird hierbei die Passgenauigkeit der entstandenen Transformation optimiert. (Jenkinson et al., 2002). Zusätzlich wurde eine boundary based registration (BBR) zur Koregistrierung von T2\*- und T1-Daten durchgeführt, welche die Grenzen zwischen grauer und weißer Substanz von T1 Aufnahmen errechnet und diese mit T2\* Aufnahmen abgleicht. Die Ergebnisse wurden anschließend visuell überprüft.



**Abbildung 10.** Beispiel einer Registrierung von individuellen fMRT Daten zur Transformation auf den MNI Standard Raum.

### 3.8.1.1.3 Bewegungskorrektur (Motion Correction)

Zur Korrektur von Bewegungsartefakten, welche meist durch unwillkürliche Kopfbewegungen im MRT entstehen wird der gesamte 4D-Datensatz über eine Rigid Transformation mit sechs Freiheitsgraden auf das Volumen eines beliebigen Zeitpunktes registriert. In FSL wird hierzu das zeitlich in der Mitte liegende Volumen als Referenz verwendet und alle weiteren Volumen entsprechend korrigiert. Errechnet werden hierbei die absolute und die relative Bewegung in 6 Raumrichtungen. Die gewonnenen Daten wurden zusätzlich in späteren Auswertungsschritten als Regressor verwendet, um Bewegungseffekte zu minimieren (Motion Correction using FMRIB’s Image Registration Tool[MCFLIRT], Jenkinson et al., 2002).



**Abbildung 11.** Bewegungsanalyse eines 4D Datensatzes mit MCFLIRT; Berechnung der Bewegung in x, y und z Richtung in mm (y-Achse) über die Dauer des fMRT-Scans (x-Achse). Abkürzungen: MCFLIRT, Motion Correction using FMRIB's Image Registration Tool; mm, Millimeter

#### 3.8.1.1.4 Spatial smoothing

Durch eine örtliche Glättung der fMRT Daten wird eine verbesserte Signal-to-Noise Ratio (SNR) erreicht. Hierzu wird einem Voxel in Abhängigkeit der Intensität benachbarter Voxel ein neuer Wert zugeteilt. Verwendet wurde ein Gaußscher Filter mit einem full width half maximum (FWHM) von 5mm. Aktivierungen kleiner des gewählten FWHM werden nicht mehr erkannt (Poldrack et al., 2011).

#### 3.8.1.1.5 Temporal Filtering

Um niederfrequente Störsignale wie etwa Atmung oder Aliasing aus den Daten zu entfernen, wurde ein Hochpassfilter von 120s für die paradigma-basierte Analyse und von 100s für die ICA Analyse verwendet.

#### 3.8.1.1.6 Pre-whitening

In FSL werden die Residuen nach der GLM Analyse mit dem tool FILM (FMRIB Improved Linear Model) analysiert und partiell entfernt. Im Anschluss wird erneut eine GLM Analyse durchgeführt, um so den Einfluss von Korrelationen innerhalb der Daten zu verringern (Woolrich et al., 2001).

#### 3.8.1.1.7 Slice Timing Correction

Durch die sequentielle Aufnahme einzelner Schichten pro TR entsteht ein zeitlicher Unterschied jeder einzelnen Schicht zum Gesamtvolumen. Dieser wird unter Vorkennntnis der Aufnahme-richtung korrigiert, um die zeitliche Konsistenz eines Volumens zu erreichen. Hierzu wurde entsprechend der verwendeten Scanner-Einstellung die Korrektur für versetzte Aufnahmen (interleaved) in FEAT (FMRI Expert Analysis Tool) durchgeführt, bei der die Einzelnen Voxelzeitreihen in Relation zur Mitte einer TR verschoben werden (FSL-Dokumentation, <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FEAT/UserGuide>, abgerufen am 12.05.2015).

### 3.8.1.2 Paradigma-basierte Auswertung mittels GLM

Die fMRT Daten während der 20-minütigen Stimulation mit tVNS oder Sham wurden in einer GLM Analyse verarbeitet. Hierzu wurde der zeitliche Verlauf der Stimulation in einem 3-Säulen Format angegeben. Die Dummy Scans wurden hierbei berücksichtigt, da die Stimulation manuell zum Beginn der gesamten Messung gestartet wurde. Die Ramp-up Phase wurde durch eine Steigerung des erwarteten Signals von 0 auf 1 in Schritten von 0.25 über 3 Sekunden modelliert. Zusätzlich wurden 6 Bewegungsregressoren verwendet. Der Cluster-Threshold betrug  $z \geq 2,3$  und  $p \leq 0,05$ . Als Kontrast wurden eine Zunahme und Abnahme des BOLD-Signals während Stimulation im Vergleich zu den Intervallen ohne Stimulation errechnet.



**Abbildung 12.** Design Matrix des GLM (erwarteter Verlauf des BOLD-Signals) zur Analyse auf Subjektebene. X-Achse: qualitativer Zeitverlauf, Y-Achse: qualitative Effektstärke. Helle Bereiche stehen für Phasen mit, dunkle Bereiche für Phasen ohne Stimulation. Abkürzungen: GLM; general linear model; BOLD, blood oxygen level dependent.

Die gewonnenen Daten der einzelnen Probanden wurden innerhalb der jeweiligen Kondition einer Gruppen-Analyse zugeführt. Hier wurden die einzelnen Aktivierungskarten im MNI-Standardraum verglichen. Berechnet wurde die Durchschnittliche Aktivierung/Deaktivierung in beiden Probandengruppen während aktiver tVNS oder Sham tVNS (one sample t test), sowie Unterschiede zwischen aktiver tVNS und Sham tVNS in jeder Gruppe (two sample paired t test). Hierfür wurde eine Analyse mittels FLAME (FMRIB Local Analysis of Mixed effects) durchgeführt was zufällige Effekte abschätzt und berücksichtigt. Der Cluster-Threshold im Sinne eines Signifikanzniveaus betrug hierbei  $z \geq 2,3$  und  $p \leq 0,05$ .

### 3.8.1.3 Auswertung von resting-state Daten

Es wurden die fMRT Daten der Messungen vor und nach Stimulation ausgewertet. Mit dem Tool MELODIC (Multivariate Exploratory Linear Optimized Decomposition into Independent Components) aus FSL wurde eine unabhängige Komponentenanalyse aller Datensätze entsprechend einer Gruppen ICA durchgeführt. Aus den erhaltenen Komponenten wurde das DMN ausgewählt und in einem zweiten Schritt mittels dualer Regression zwischen der prä- und post-stimulations-Bedingungen in der Gesamtgruppe und beiden Gruppen für Sham und Verum verglichen (two sample paired t test)

(Beckmann et al., 2009). Das Signifikanzniveau wurde auf  $z \geq 2,3$  und  $p \leq 0,05$  gesetzt. Der Cluster-Threshold betrug 20 Voxel.

#### 3.8.1.4 Visualisierung

Sämtliche Ergebnisse wurden bezogen auf den MNI Standard Raum dargestellt und entsprechende MNI Koordinaten mittels dem FSL Cluster Tool ermittelt. Grafiken wurden mittels FSLView (FMRIB, Oxford, UK; <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FslView>) angefertigt.

### 3.8.2 Statistische Auswertung der Quantitativ Sensorischen Testung

Zur Auswertung der QST wurden verschiedene Analysen in SPSS Statistics 24 (IBM, Armonk/NY, USA) durchgeführt. Mittels paired t test wurden die durchschnittlichen Reizschwellen der beiden Untersuchungen vor und nach Stimulation sowie die Reizschwellen der einzelnen Untersuchungen direkt vor und direkt nach Stimulation in den einzelnen Gruppen verglichen. Auf gleiche Weise wurde die Bewertung von Schmerzreizen für einzelne und sequentielle Reize untersucht. Zusätzlich wurden die durchschnittlichen Reizschwellen vor und nach Stimulation sowie die einzelnen Reizschwellen direkt vor und nach Stimulation zwischen gesunden Probanden und Probanden mit chronischem Rückenschmerz mit einem paired-t-test verglichen. Die Korrektur für multiple Vergleiche wurde nach der Bonferroni-Methode vollzogen.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Transkutane Vagusnervstimulation und Quantitativ Sensorische Testung

#### 4.1.1 Stimulationsintensität der Transkutanen Vagusnervstimulation

Die folgende Tabelle stellt die verwendeten Stromstärken für die tVNS in beiden Gruppen und im gesamten Kollektiv dar. Es stellen sich signifikante Unterschiede zwischen den gewählten Stromstärken bei 20Hz und 1Hz dar. Hierbei wurden stets höhere Stromstärken bei der 1Hz Stimulation verwendet.

	Total (N=40)		Patientengruppe (n=20)		Kontrollgruppe (n=20)	
<b>25Hz-tVNS (Verum)</b>						
Stromstärke [mA]	0,70	(0,50-1,20)	0,65	(0,45-1,10)	0,80	(0,60-1,20)
<b>1Hz-tVNS (Sham)</b>						
Stromstärke [mA]	1,35	(0,90-2,05)	1,65	(0,90-2,30)	1,00	(0,80-1,80)
P-Wert	<b>&lt;0.001</b>		<b>0.008</b>		<b>0.030</b>	

**Tabelle 6.** Aufstellung der für die tVNS gewählten Stromstärken in [mA]. Die Werte wurden als Median und Interquartilenabstand dargestellt. P-Wert für Paired Samples T-Test; Signifikanzniveau  $P < 0.05$ . Keine signifikanten Ergebnisse für Independent Samples T-Test zum Vergleich zwischen der Patienten- und Kontrollgruppe. Abkürzungen: tVNS, transkutane Vagusnervstimulation; Hz, Hertz; mA, Milliampere.

#### 4.1.2 Reizschwellenmessung

Die Reizschwellen gemessen in mA zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen Kontrollprobanden und Patienten für alle Messzeitpunkte (Independent t-test,  $p > 0,05$ ). Dies gilt sowohl in der Gesamtpopulation als auch im Unterkollektiv der Probanden mit artefaktfreien MRT Daten.

Vergleicht man zwischen den beiden Messzeitpunkten vor und nach Stimulation lässt sich kein signifikanter Unterschied in beiden Gesamt-Gruppen und Stimulationskonditionen feststellen (paired t-test,  $p > 0,05$ ). Selbiges Ergebnis zeigt sich, wenn die Mittelwerte der beiden Messzeitpunkte vor und nach Stimulation betrachtet werden (paired t-test,  $p > 0,05$ ). Die Ergebnisse werden in Tabelle 7 und 8 aufgeführt.

	Patientengruppe (n=20)				Kontrollgruppe (n=20)				Total (n=40)			
	MW	Median (IQR)			MW	Median (IQR)			MW	Median (IQR)		
<b>25Hz-Stimulation (Verum)</b>												
<b>QST 1 (mA)</b>	1.05	1.06	( 0.83 - 1.20 )	0.91	0.89	( 0.70 - 1.10 )	0.97	0.97	( 0.74 - 1.15 )			
<b>QST 2 (mA)</b>	0.95	0.79	( 0.62 - 1.17 )	0.71	0.59	( 0.49 - 0.77 )	0.83	0.68	( 0.54 - 1.09 )			
<b>QST 3 (mA)</b>	0.86	0.71	( 0.55 - 1.25 )	0.72	0.66	( 0.47 - 0.88 )	0.79	0.68	( 0.49 - 1.04 )			
<b>QST 4 (mA)</b>	0.84	0.71	( 0.52 - 1.14 )	0.70	0.65	( 0.56 - 0.80 )	0.77	0.68	( 0.55 - 0.95 )			
<b>QST 5 (mA)</b>	0.89	0.73	( 0.53 - 1.26 )	0.69	0.68	( 0.55 - 0.79 )	0.79	0.69	( 0.55 - 0.85 )			
<b>1Hz-Stimulation (Sham)</b>												
<b>QST 1 (mA)</b>	0.94	0.94	( 0.65 - 1.24 )	0.87	0.86	( 0.70 - 0.97 )	0.90	0.88	( 0.70 - 1.14 )			
<b>QST 2 (mA)</b>	0.94	0.85	( 0.65 - 1.05 )	0.75	0.71	( 0.45 - 0.93 )	0.85	0.75	( 0.51 - 0.97 )			
<b>QST 3 (mA)</b>	0.86	0.80	( 0.54 - 0.95 )	0.72	0.66	( 0.49 - 0.81 )	0.79	0.72	( 0.52 - 0.94 )			
<b>QST 4 (mA)</b>	0.85	0.73	( 0.53 - 1.11 )	0.68	0.63	( 0.46 - 0.80 )	0.76	0.66	( 0.49 - 0.94 )			
<b>QST 5 (mA)</b>	0.95	0.83	( 0.61 - 1.16 )	0.75	0.68	( 0.45 - 0.83 )	0.85	0.74	( 0.54 - 0.97 )			

**Tabelle 7.** Ergebnisse der QST zur Bestimmung der Reizschwelle zu den Messzeitpunkten 1-5 in mA. Keine signifikanten Gruppenunterschiede (t-test, korrigiert für multiple Vergleiche). Abkürzungen: MW, Mittelwert; IQR, Interquartilenabstand; QST, quantitativ sensorische Testung; mA, Milliampere; Hz, Hertz.

	Patientengruppe (n=20)			Kontrollgruppe (n=20)			Total (n=40)		
	Vor Stimulation	Nach Stimulation	P	Vor Stimulation	Nach Stimulation	P	Vor Stimulation	Nach Stimulation	P
<b>25Hz-Stimulation (Verum)</b>									
<b>Einzelwerte (mA)</b>	0.86 (0.40)	0.84 (0.40)	0.400	0.72 (0.30)	0.72 (0.23)	0.533	0.79 (0.36)	0.77 (0.33)	0.288
<b>Mittelwerte (mA)</b>	0.91 (0.41)	0.86 (0.41)	0.185	0.71 (0.31)	0.69 (0.19)	0.616	0.81 (0.37)	0.78 (0.33)	0.205
<b>1Hz-Stimulation (Sham)</b>									
<b>Einzelwerte (mA)</b>	0.86 (0.46)	0.85 (0.43)	0.866	0.72 (0.27)	0.68 (0.33)	0.265	0.79 (0.40)	0.76 (0.37)	0.507
<b>Mittelwerte (mA)</b>	0.90 (0.47)	0.90 (0.45)	0.933	0.74 (0.31)	0.71 (0.34)	0.586	0.82 (0.40)	0.81 (0.41)	0.656

**Tabelle 8.** Ergebnisse Paired-t-Test zur Änderung der Reizschwellen vor und nach Stimulation. Angegeben werden Mittelwerte und (Standardabweichung). Verwendet wurden jeweils die einzelnen Messwerte (Einzelwerte) sowie die Mittelwerte der beiden Messwerte vor und nach Stimulation (Mittelwerte). Keine signifikanten Unterschiede ( $p > 0.05$ , paired t-Test). Abkürzungen: mA, Milliampere; Hz, Hertz.



#### **4.1.1 Schmerzbewertung**

Die Schmerzbewertungen auf der NRS von 0-10 in Stufen von 0,1 zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen Rückenschmerzpatienten und gesunden Kontrollen zu sämtlichen Messzeitpunkten und in allen Untergruppen ( $p > 0,05$ , Bonferroni korrigiert). In der gesunden Gesamtpopulation ergibt sich eine Reduktion zwischen der Bewertung serieller Reize zu den Messzeitpunkten vor und nach Sham-Stimulation ( $p = 0.014$ ) welcher einer Korrektur für multiple Vergleiche (Bonferroni-Methode), jedoch nicht standhält. Die übrigen Messparameter zeigen in allen Gruppen vor und nach Stimulation keine signifikanten Änderungen.

	Patientengruppe (n=20)		p	Kontrollgruppe (n=20)		p	Total (n=40)		p
	Vor Stimulation	Nach Stimulation		Vor Stimulation	Nach Stimulation		Vor Stimulation	Nach Stimulation	
<b>25Hz-Stimulation (Verum)</b>									
<b>NRS Einzelreize</b>	2.31 (1.52)	2.32 (1.57)	0.945	1.79 (1.19)	1.69 (1.20)	0.163	2.05 (1.37)	2.01 (1.42)	0.426
<b>NRS Serie</b>	2.99 (1.73)	2.87 (1.76)	0.347	2.24 (1.42)	2.11 (1.41)	0.129	2.61 (1.61)	2.49 (1.62)	0.092
<b>Windup-Ratio</b>	1.39 (0.46)	1.36 (0.62)	0.697	1.35 (0.40)	1.42 (0.65)	0.550	1.37 (0.43)	1.39 (0.63)	0.810
<b>1Hz-Stimulation (Sham)</b>									
<b>NRS Einzelreize</b>	2.19 (1.26)	2.16 (1.32)	0.788	1.80 (0.99)	1.54 (0.99)	0.063	1.99 (1.13)	1.85 (1.19)	0.109
<b>NRS Serie</b>	2.77 (1.54)	2.78 (1.75)	0.970	2.22 (1.21)	1.87 (1.11)	0.014	2.49 (1.39)	2.32 (1.51)	0.130
<b>Windup-Ratio</b>	1.35 (0.44)	1.36 (0.53)	0.807	1.27 (0.25)	1.29 (0.36)	0.817	1.30 (0.35)	1.32 (0.49)	0.739

**Tabelle 9.** Ergebnisse Paired-t-Test zur Änderung der Schmerz Wahrnehmung auf der NRS vor und nach Stimulation. Angegeben werden Mittelwerte und (Standardabweichung). Untersuchung wurden die Bewertungen von Einzelreizen und schnellen Reizen auf der NRS sowie die daraus berechnete Windup-Ratio (Mittelwert sequentielle Reize / Mittelwert Einzelreize). Keine signifikanten Unterschiede ( $p > 0.05$ , paired t-Test). Abkürzungen: NRS, numerische Rating Skala zur Bewertung von Schmerzreizen von 0-10; Hz, Hertz.

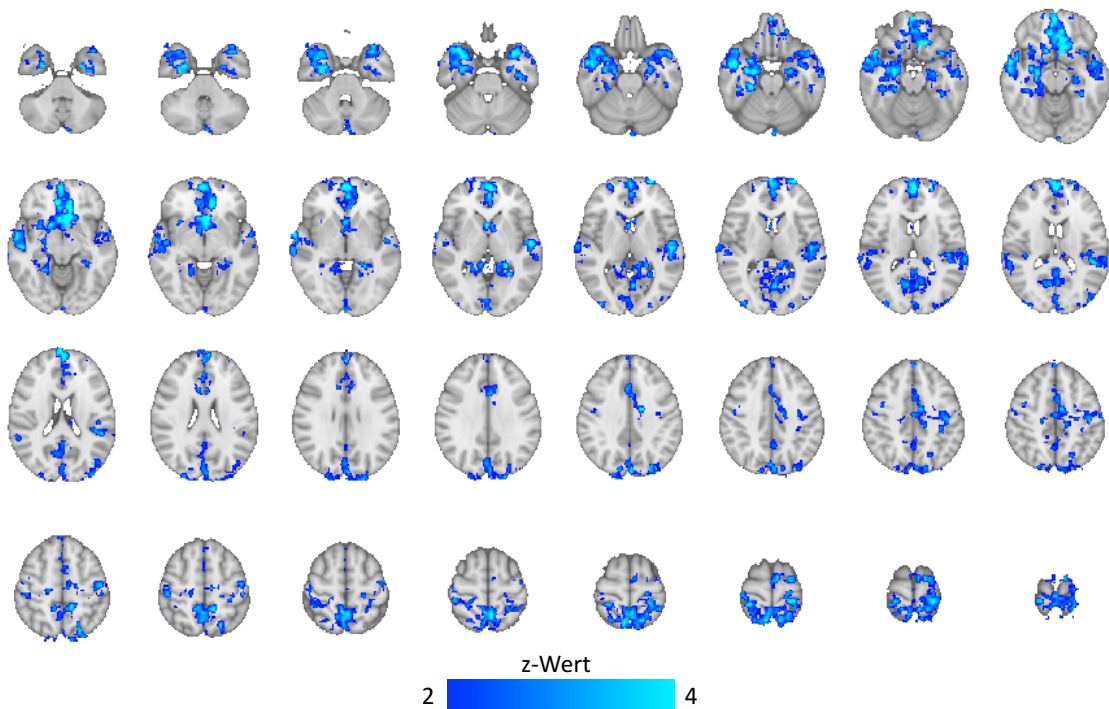
## 4.2 BOLD-Signaländerungen während transkutaner Vagusnervstimulation

### 4.2.1 BOLD-Signaländerungen durch Transkutane Vagusnervstimulation mit 25Hz

In beiden Gruppen stellen sich während 25Hz-Stimulation keine signifikanten ( $z > 2.3$ ) Aktivierungen, jedoch Areale mit geringerem BOLD-Signal als im Ruhezustand dar, sodass von einer signifikanten Deaktivierung durch tVNS mit einer Reizfrequenz von 25Hz ausgegangen werden kann.

#### 4.2.1.1 Gesamte Studienpopulation

Unter Einbeziehung beider Gruppen stellen sich bilateral große symmetrische Areale mit signifikant geringerem BOLD-Signal während Stimulation dar. Signifikante Steigerungen des BOLD-Signals zeigen sich nicht.



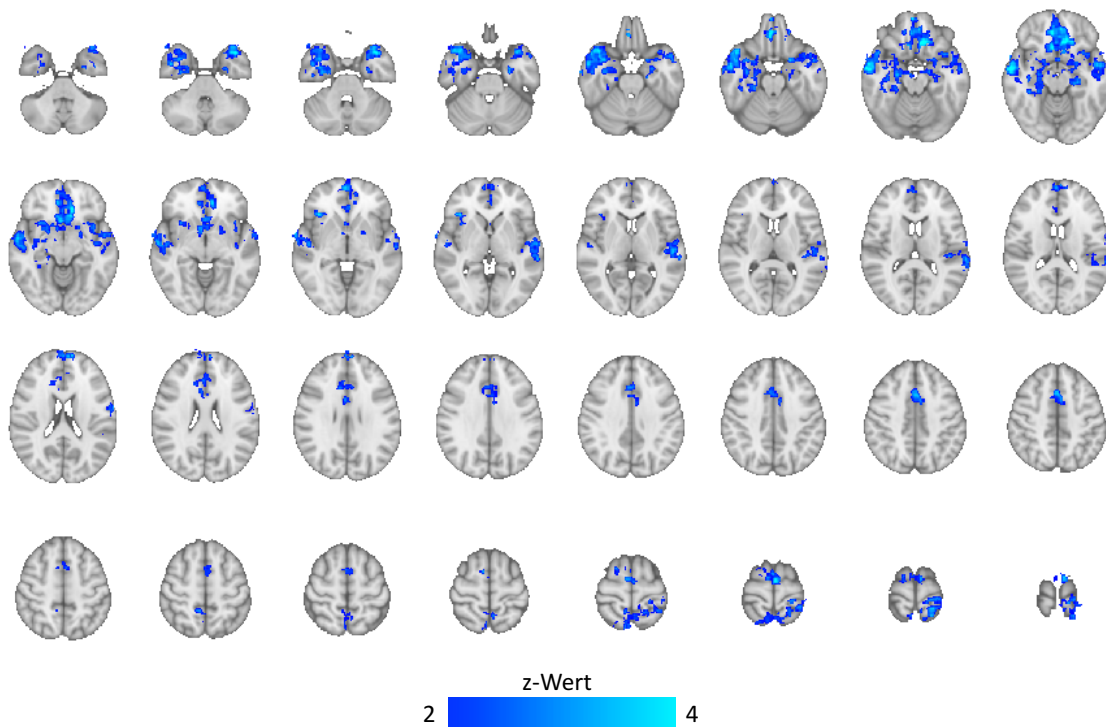
**Abbildung 13.** Gruppenstatistik der BOLD-Signalminderungen (blau) der Gesamtgruppe (Patienten + Kontrollen) während 25Hz Stimulation (Verum) gegenüber Ruhe. Seitendarstellung unter radiologischer Konvention.

25Hz-tVNS		MNI Koordinaten (mm)			
BOLD-Signalminderungen					
Anatomische Region	x	y	z	Voxel	Z-Max
Beidseits: Temporalpol, Insula, Amygdala / Hippocampus, Insula, anteriores Cingulum, Frontalpol, subkallosaler Kortex, Lobulus parietalis inferior, somatosensorischr Cortex	-0.063	-15.6	13.4	25344	5.73
Rechts: Lobulus parietalis superior, Insula, sekundärer somatosensorische Cortex	57.5	-34.5	13.7	332	3.56

**Tabelle 10.** Signifikante Cluster der Gruppenstatistik zu BOLD-Signalminderungen in der Gesamtgruppe (Patienten + Kontrollen) während 25Hz Stimulation (Verum) gegenüber Ruhe. Anzahl der zugehörigen Voxel (Voxel). MNI-Koordinaten des Cluster-Zentrums in [mm]. Maximaler Z-Wert (Z-Max).

#### 4.2.1.2 Patientengruppe

Unter Einbeziehung der Patientengruppe stellen sich bilateral symmetrische Areale mit signifikant geringerem BOLD-Signal während Stimulation dar. Signifikante Steigerungen des BOLD-Signals zeigen sich nicht.



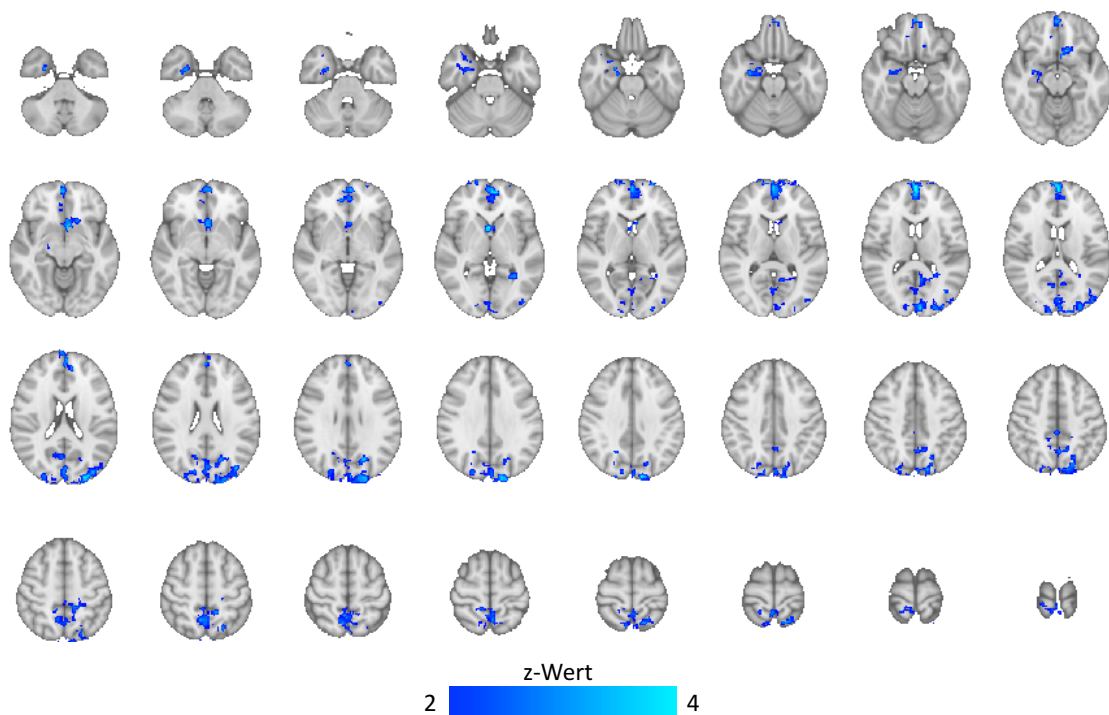
**Abbildung 14.** Gruppenstatistik der BOLD-Signalminderungen (blau) in der Patientengruppe während 25Hz Stimulation (Verum) gegenüber Ruhe. Seitendarstellung unter radiologischer Konvention.

25Hz-tVNS BOLD-Signalminderungen		MNI Koordinaten (mm)			
Anatomische Region	x	y	z	Voxel	Z-Max
Rechts: Temporalpol, Insula, Amygdala / Hippocampus	25.5	12.3	-16.5	5916	4.57
Links: Temporallappen, Insula	-42.2	-4.21	-12.4	2613	4.4
Linkes und rechtes anteriores Cingulum	1.95	9.84	47.1	1350	3.97
Links: Gyrus postcentralis, Lobulus parietalis superior, Precuneus	-11.3	-46.6	69.9	1106	3.75
Linker und rechter Frontalpol / Gyrus paracinguli / Subkallosaler Cortex	-0.487	61.4	20.6	304	3.75

**Tabelle 11.** Signifikante Cluster der Gruppenstatistik zu BOLD-Signalminderungen in der Patientengruppe während 25Hz Stimulation (Verum) gegenüber Ruhe. Anzahl der zugehörigen Voxel (Voxel), MNI-Koordinaten des Cluster-Zentrums in [mm]. Maximaler Z-Wert (Z-Max).

#### 4.2.1.3 Kontrollgruppe

Analog zur Gesamt- und Patientengruppe zeigen sich signifikante Verringerungen des BOLD-Signals der gesunden Kontrollprobanden während 25Hz-Stimulation, jedoch keine signifikanten Aktivierungen.



**Abbildung 15.** Gruppenstatistik der BOLD-Signalminderungen (blau) in der Kontrollgruppe während 25Hz Stimulation (Verum) gegenüber Ruhe. Seitendarstellung unter radiologischer Konvention.

25Hz-tVNS BOLD-Signalminderungen		MNI Koordinaten (mm)			
Anatomische Region	x	y	z	Voxel	Z-Max
Linker Cuneus	-9.72	-81.9	24.3	2898	4.1
Linker Precuneus	-0.759	-51.8	59.1	1257	3.68
Linker und rechter Frontalpol / Gyrus paracinguli	-0.475	57.9	4.46	1202	4.21
Rechte Amygdala / Hippocampus	27.5	-4.22	-26.4	419	3.39
Linker subcallosaler Cortex	-4.64	15.6	-6.92	358	4.05

**Tabelle 12.** Signifikante Cluster der Gruppenstatistik der BOLD-Signalminderungen in der Kontrollgruppe während 25Hz Stimulation (Verum) gegenüber Ruhe. Anzahl der zugehörigen Voxel (Voxel). MNI-Koordinaten des Cluster-Zentrums in [mm]. Maximaler Z-Wert (Z-Max).

#### 4.2.1.4 Gruppenunterschiede

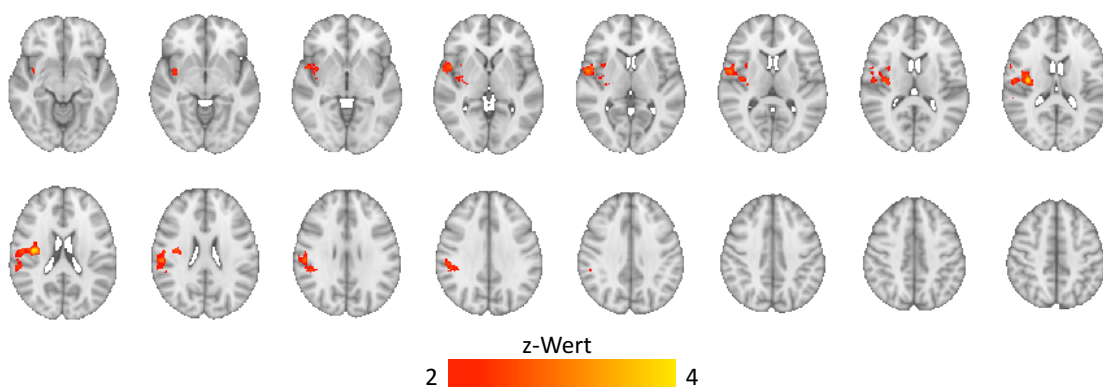
Zwischen den Gruppen ergeben sich keine signifikanten Unterschiede während 25Hz-Stimulation (Verum).

### 4.2.2 BOLD-Signaländerungen durch Transkutane Vagusnervstimulation mit 1Hz

Während 1Hz-Stimulation stellen sich lediglich in der Gesamt- und Kontrollgruppe signifikante Aktivierungen und Deaktivierungen mit entsprechend signifikanten Unterschieden zwischen den Gruppen dar.

#### 4.2.2.1 Gesamte Studienpopulation

Unter Einbeziehung beider Gruppen ergeben sich einseitige Aktivierungen somatosensorischer Areale. Signifikante Verringerungen des BOLD-Signals zeigen sich nicht.



**Abbildung 16.** Gruppenstatistik der BOLD-Signalsteigerungen in der Gesamtgruppe (Patienten + Kontrollen) während 1Hz Stimulation (Sham) gegenüber Ruhe. Seitendarstellung unter radiologischer Konvention.

1Hz-tVNS	MNI Koordinaten (mm)				
BOLD-Signalsteigerungen					
Anatomische Region	x	y	z	Voxel	Z-Max
Rechter primärer und sekundärer somatosensorischer Cortex / parietales Operculum	47.6	-11.6	14.7	1150	4.91

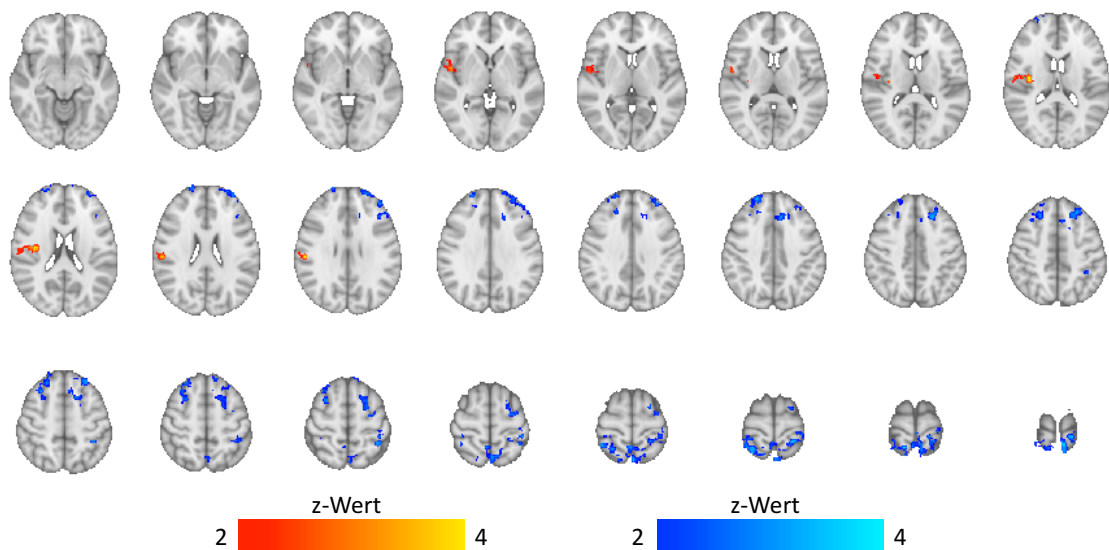
**Tabelle 13.** Signifikante Cluster der Gruppenstatistik der BOLD-Signalsteigerungen in der gesamten Studienpopulation (Patienten + Kontrollen) während 1Hz Stimulation (Sham) gegenüber Ruhe. Anzahl der zugehörigen Voxel (Voxel). MNI-Koordinaten des Cluster-Zentrums in [mm]. Maximaler Z-Wert (Z-Max).

#### 4.2.2.2 Patientengruppe

In der Gruppe der Rückenschmerzpatienten lassen sich keine signifikanten BOLD-Signaländerungen während Stimulation feststellen.

#### 4.2.2.3 Kontrollgruppe

In der Gruppe der gesunden Kontrollen lassen sich signifikante BOLD-Signalsteigerungen und -Signalminderungen während Stimulation feststellen.



**Abbildung 17.** Gruppenstatistik der BOLD-Signalsteigerungen (rot) und -Signalminderungen (blau) in der Kontrollgruppe während 1Hz Stimulation (Sham) gegenüber Ruhe. Seitendarstellung unter radiologischer Konvention.

1Hz-tVNS	MNI Koordinaten (mm)				
BOLD-Signalsteigerungen					
Anatomische Region	x	y	z	Voxel	Z-Max
Rechter sekundärer somatosensorischer Cortex / parietales Operculum	49.2	-11	15.1	395	4.26

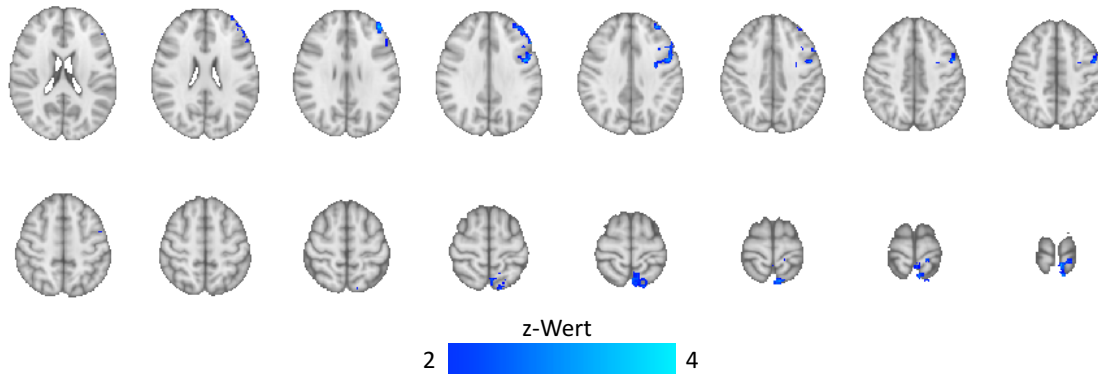
**Tabelle 14.** Signifikante Cluster der Gruppenstatistik der BOLD-Signalsteigerungen in der Kontrollgruppe während 1Hz Stimulation (Sham) gegenüber Ruhe. Anzahl der zugehörigen Voxel (Voxel). MNI-Koordinaten des Cluster-Zentrums in [mm]. Maximaler Z-Wert (Z-Max).

1Hz-TVNS		MNI Koordinaten (mm)			
BOLD-Signalminderungen					
Anatomische Region	x	y	z	Voxel	Z-Max
Linker Gyrus frontalis superior	-24	28.4	43.7	1008	3.67
Rechter Lobulus parietalis superior / Precuneus	8.55	-52.9	69	896	3.69
Rechter Gyrus frontalis superior	25.2	36.8	43.6	616	3.59
Linker primärer somatosensorischer Cortex	-29	-39.7	66.3	410	3.67

**Tabelle 15.** Signifikante Cluster der Gruppenstatistik der BOLD-Signalminderungen in der Kontrollgruppe des Subkollektivs während 1Hz Stimulation (Sham) gegenüber Ruhe. Anzahl der zugehörigen Voxel (Voxel). MNI-Koordinaten des Cluster-Zentrums in [mm]. Maximaler Z-Wert (Z-Max).

#### 4.2.2.4 Gruppenunterschiede

Bei gesunden Probanden zeigen sich signifikant stärker ausgeprägte Deaktivierungen während 1Hz-Stimulation.



**Abbildung 18.** Gruppenstatistik der Unterschiede der BOLD-Signalminderungen während 1Hz Stimulation (Sham) gegenüber Ruhe (blau: Kontrollgruppe > Patientengruppe). Seitendarstellung unter radiologischer Konvention.

1Hz-tVNS		MNI Koordinaten (mm)			
Kontrollen > Patienten					
Anatomische Region	x	y	z	Voxel	Z-Max
Linker Gyrus präcentralis / Gyrus frontalis medius	-43.4	20	34.2	395	3.64
Linker lobulus parietalis superior / Primär somatosensorischer Cortex	9.31	-56.8	70.2	380	3.61

**Tabelle 16.** Signifikante Cluster der Gruppenstatistik der Unterschiede der BOLD-Signalminderungen zwischen den Gruppen (Kontrollgruppe > Patientengruppe) während 1Hz Stimulation (Sham) gegenüber Ruhe. Anzahl der zugehörigen Voxel (Voxel). MNI-Koordinaten des Cluster-Zentrums in [mm]. Maximaler Z-Wert (Z-Max).



## 4.3 Ergebnisse der Resting State Analyse

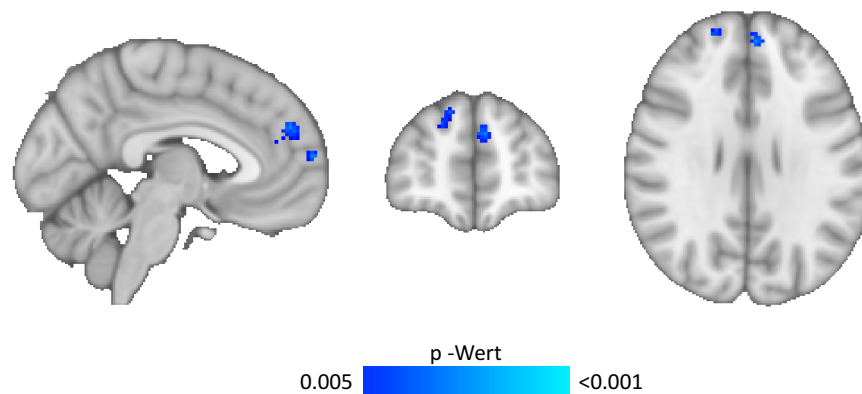
### 4.3.1 Änderungen der Funktionellen Konnektivität zum Default Mode Netzwerk durch Transkutane Vagusnervstimulation mit 25Hz

#### 4.3.1.1 Gesamte Studienpopulation

Unter Berücksichtigung aller Datensätze ergeben sich keine signifikanten Veränderungen der funktionellen Konnektivität zum bzw. innerhalb des DMN nach 25Hz-Stimulation.

#### 4.3.1.2 Patientengruppe

Unter Berücksichtigung aller Datensätze in der Patientengruppe ergeben sich unkorrigiert signifikante Veränderungen der funktionellen Konnektivität zum bzw. innerhalb des DMN nach 25Hz-Stimulation und nach 1Hz-Stimulation.



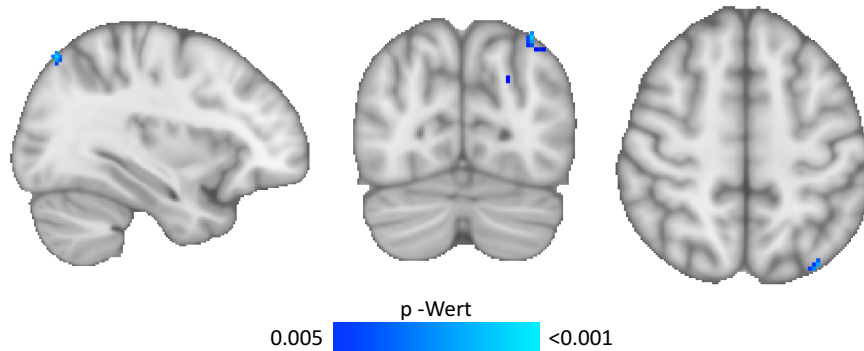
**Abbildung 19.** Signifikante Cluster ( $p < 0.005$ , unkorrigiert) der Gruppenstatistik nach 25Hz-Stimulation (Verum) mit verringerter funktioneller Konnektivität (blau) zum Default Mode Netzwerk unter Berücksichtigung aller Datensätze in der Gruppe der Rückenschmerzpatienten. Darstellung unter radiologischer Konvention.

25Hz-tVNS post vs. pre		MNI Koordinaten (mm)					
Anatomische Region	Kontrast P Wert	x	y	z	Voxel	P min	
Linker Gyrus frontalis superior, präfrontaler / paracingulärer Cortex	pre > post	0.005	-3.49	55	20.7	105	0.002
Rechter Gyrus frontalis superior, präfrontaler / paracingulärer Cortex	pre > post	0.005	16.8	53.9	31.9	46	0.002

**Tabelle 17.** Signifikante Cluster ( $p < 0.005$ , unkorrigiert) der Gruppenstatistik aus allen Datensätzen der Patientengruppe nach 25Hz Stimulation (Verum). Kontraste: vor (pre) und nach (post) Stimulation. MNI-Koordinaten in [mm]. Anzahl der zugehörigen Voxel (Voxel). Minimaler P Wert des Clusters (P min).

#### 4.3.1.3 Kontrollgruppe

Unter Berücksichtigung aller Datensätze in der Patientengruppe ergeben sich unkorrigiert signifikante Veränderungen der funktionellen Konnektivität zum bzw. innerhalb des DMN nach 25Hz-Stimulation.



**Abbildung 20.** Signifikante Cluster ( $p < 0.005$ , unkorrigiert) der Gruppenstatistik nach 25Hz-Stimulation (Verum) mit verringerter funktioneller Konnektivität (blau) zum Default Mode Netzwerk unter Berücksichtigung aller Datensätze in der Gruppe der gesunden Kontrollen. Darstellung unter radiologischer Konvention.

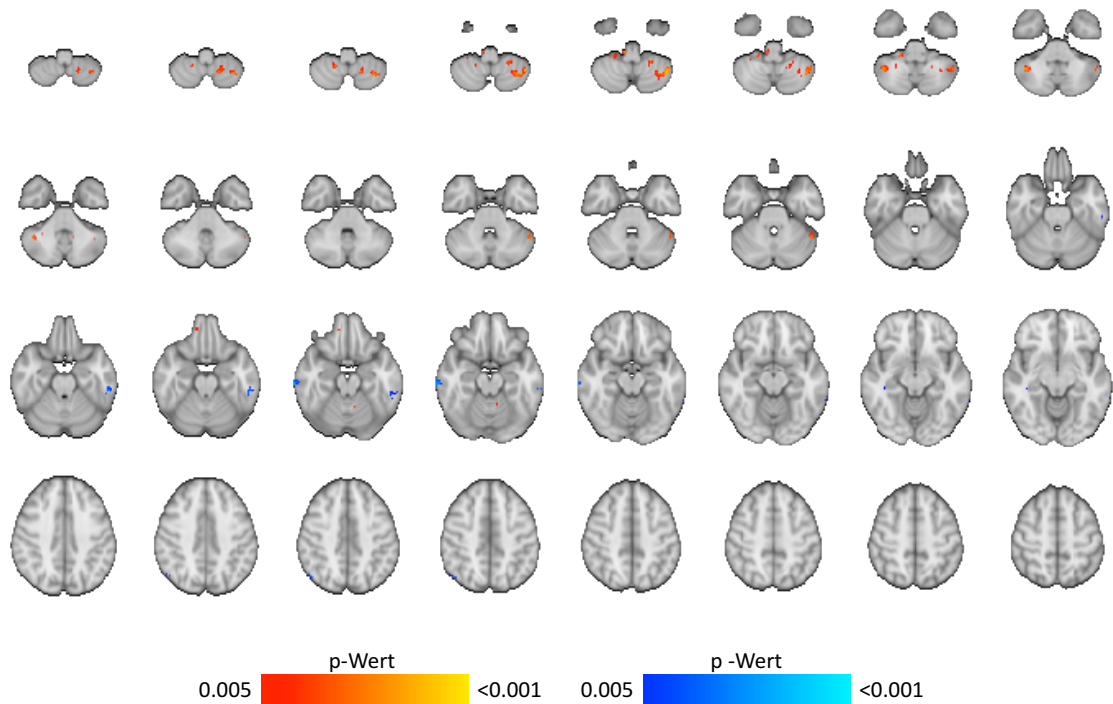
25Hz-tVNS post vs. pre		MNI Koordinaten (mm)				
Anatomische Region	Kontrast P Wert	x	y	z	Voxel	P min
Linker Lobulus parietalis inferior	pre > post 0.005	-33.7	-74.2	51.8	23	0.001

**Tabelle 18.** Signifikante Cluster ( $p < 0.005$ , unkorrigiert) der Gruppenstatistik aus allen Datensätzen der Kontrollgruppe nach 25Hz Stimulation (Verum). Kontraste: vor (pre) und nach (post) Stimulation. MNI-Koordinaten in [mm]. Anzahl der zugehörigen Voxel (Voxel). Minimaler P Wert des Clusters (P min).

### 4.3.2 Änderungen der Funktionellen Konnektivität zum Default Mode Netzwerk durch Transkutane Vagusnervstimulation mit 1Hz

#### 4.3.2.1 Gesamte Studienpopulation

Nach 1Hz-Stimulation stellen sich unkorrigiert signifikante Ergebnisse mit Lokalisation im Cerebellum und im Frontal- und Parietallappen dar.



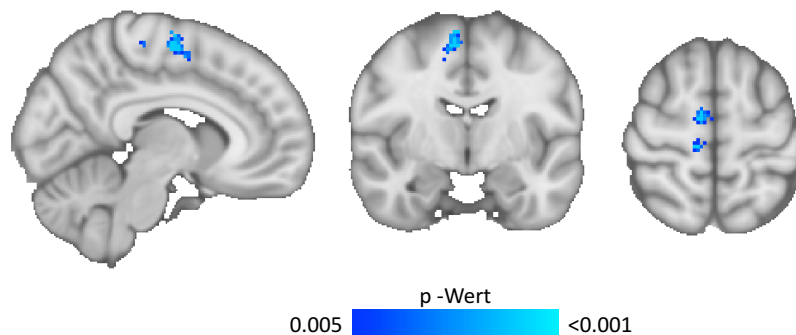
**Abbildung 21.** Signifikante Cluster ( $p < 0.005$ , unkorrigiert) der Gruppenstatistik nach 1Hz-Stimulation (Sham) mit gesteigerter (rot) oder verringerter funktioneller Konnektivität (blau) zum Default Mode Netzwerk unter Berücksichtigung aller Datensätze. Darstellung unter radiologischer Konvention.

1Hz-tVNS post vs. pre		MNI Koordinaten (mm)					
Anatomische Region	Kontrast	P Wert	x	y	z	Voxel	P min
Cerebellum links, Cortex	post > pre	0.005	-39.8	-56.8	-46	207	0.001
Cerebellum links, Tonsille	post > pre	0.005	-20.2	-51.6	-51.2	65	0.003
Cerebellum rechts, Cortex	post > pre	0.005	39.6	-52.9	-42.2	39	0.002
Gyrus temporalis inferior links	pre > post	0.005	-57.2	-32.7	-22.1	33	0.002
Gyrus temporalis medius rechts	pre > post	0.005	67.7	-22.5	-18.3	33	0.002
Lobulus parietalis inferior rechts	pre > post	0.005	48.2	-67.1	43.9	21	0.003

**Tabelle 19.** Signifikante Cluster ( $p < 0.005$ , unkorrigiert) der Gruppenstatistik aus allen Datensätzen (Patienten + Kontrollen) nach 1Hz Stimulation (Sham). Kontraste: vor (pre) und nach (post) Stimulation. MNI-Koordinaten in [mm]. Anzahl der zugehörigen Voxel (Voxel). Minimaler P Wert des Clusters (P min).

#### 4.3.2.2 Patientengruppe

In der Patientengruppe finden auf hohem Signifikanzniveau Reduktionen in der rechten Zentralregion nach 1Hz-Stimulation statt.



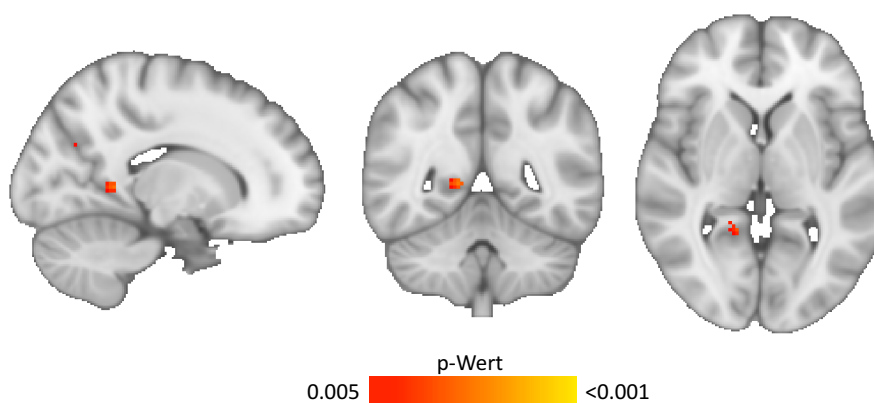
**Abbildung 22.** Signifikante Cluster ( $p < 0.001$ , unkorrigiert) der Gruppenstatistik nach 1Hz-Stimulation (Sham) mit verringerter funktioneller Konnektivität (blau) zum Default Mode Netzwerk unter Berücksichtigung aller Datensätze in der Gruppe der Rückenschmerzpatienten. Darstellung unter radiologischer Konvention.

1Hz-tVNS post vs. pre		MNI Koordinaten (mm)					
Anatomische Region	Kontrast P Wert	x	y	z	Voxel	P min	
Prämotorischer Cortex rechts	pre > post	0.001	11.3	-4.77	56.4	177	<0.001
Gyrus präcentralis rechts	pre > post	0.001	10.4	-24.5	59.	30	<0.001

**Tabelle 20.** Signifikante Cluster ( $p < 0.001$ , unkorrigiert) der Gruppenstatistik aus allen Datensätzen der Patientengruppe nach 1Hz Stimulation (Sham). Kontraste: vor (pre) und nach (post) Stimulation. MNI-Koordinaten in [mm]. Anzahl der zugehörigen Voxel (Voxel). Minimaler P Wert des Clusters (P min).

#### 4.3.2.3 Kontrollgruppe

In der Kontrollgruppe stellen sich nach 1Hz Areale am rechten hinteren Cingulum mit gesteigerter funktioneller Konnektivität zum DMN dar.



**Abbildung 23.** Signifikante Cluster ( $p < 0.005$ , unkorrigiert) der Gruppenstatistik nach 1Hz-Stimulation (Sham) mit gesteigerter funktioneller Konnektivität (rot) zum Default Mode Netzwerk unter Berücksichtigung aller Datensätze in der Gruppe der gesunden Kontrollen. Darstellung unter radiologischer Konvention.

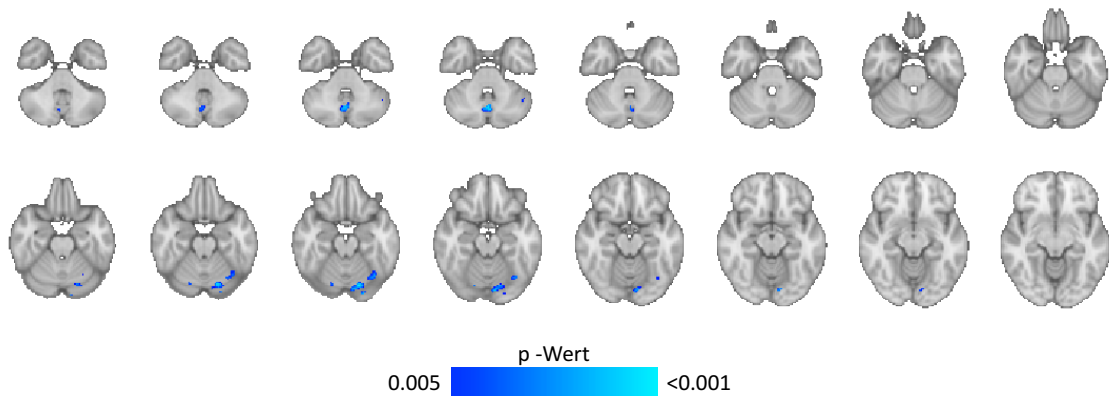
1Hz-tVNS post vs. pre		MNI Koordinaten (mm)					
Anatomische Region	Kontrast P Wert	x	y	z	Voxel	P min	
Rechtes posteriors Cingulum	post > pre	0.005	15.4	-47.9	4	26	0.001

**Tabelle 21.** Signifikante Cluster ( $p < 0.005$ , unkorrigiert) der Gruppenstatistik aus allen Datensätzen der Kontrollgruppe nach 1Hz-Stimulation (Sham). Kontraste: vor (pre) und nach (post) Stimulation. MNI-Koordinaten in [mm]. Anzahl der zugehörigen Voxel (Voxel). Minimaler P Wert des Clusters (P min).

### 4.3.3 Unterschiede in der Beeinflussung der Funktionellen Konnektivität zwischen Transkutaner Vagusnervstimulation mit 25Hz und 1Hz

#### 4.3.3.1 Gesamte Studienpopulation

Analog zu den Ergebnissen in den Untergruppen findet sich cerebellär eine niedrigere funktionelle Konnektivität zum DMN nach 1Hz-Stimulation als nach 25Hz-Stimulation.



**Abbildung 24.** Signifikante Cluster ( $p < 0.005$ , unkorrigiert) der Unterschiede in der funktionellen Konnektivität zum Default Mode Netzwerk nach Stimulation (25Hz [Verum] vs. 1Hz [Sham]) unter Berücksichtigung aller Datensätze. Blau: Reduzierte funktionelle Konnektivität nach 1Hz-Stimulation im Vergleich zur post-Situation nach 25Hz-Stimulation. Darstellung unter radiologischer Konvention.

25Hz- vs. 1Hz-tVNS post		MNI Koordinaten (mm)					
Anatomische Region	Kontrast P Wert	x	y	z	Voxel	P min	
Linkes Cerebellum, Cortex	25Hz < 1Hz	0.005	-13.9	-77.9	-19.1	110	0.001
Cerebellum, Vermis	25Hz < 1Hz	0.005	1.97	-66.6	-35.5	67	0.001
Linkes Cerebellum, Cortex	25Hz < 1Hz	0.005	-33.4	-64	-20.1	58	0.002

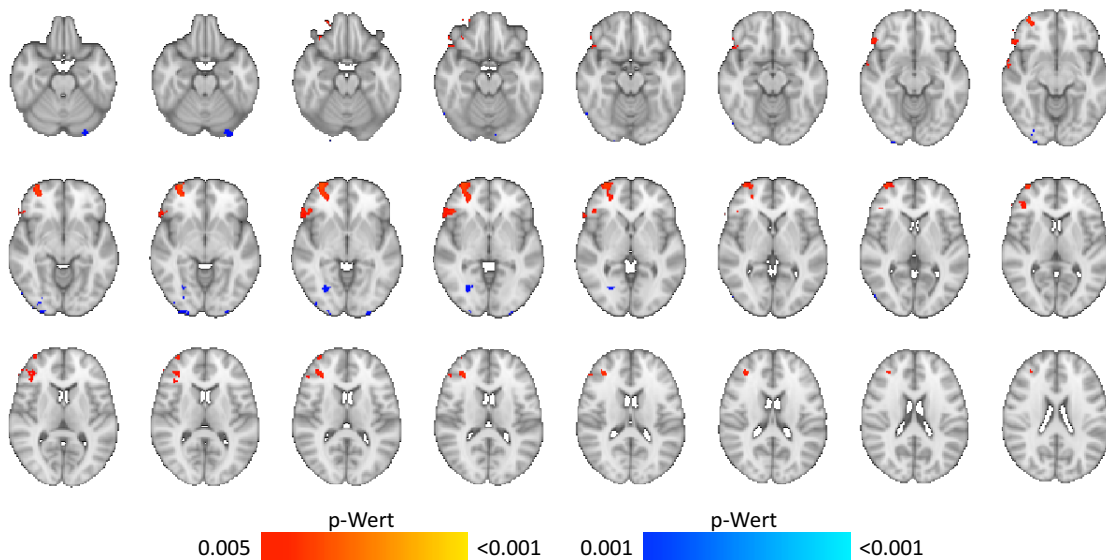
**Tabelle 22.** Signifikante Cluster ( $p < 0.005$ , unkorrigiert) der Unterschiede in der funktionellen Konnektivität zum Default Mode Netzwerk nach Stimulation (25Hz [Verum] vs. 1Hz [Sham]) unter Berücksichtigung aller Datensätze. Kontraste: Steigerung und Absenkung nach 25Hz- und nach 1Hz-Stimulation. MNI-Koordinaten in [mm]. Anzahl der zugehörigen Voxel (Voxel). Minimaler P Wert des Clusters (P min)

#### 4.3.3.2 Patientengruppe

In der Patientengruppe ergeben sich keine signifikanten Unterschiede in der Beeinflussung der funktionellen Konnektivität zum DMN zwischen 25Hz- und 1Hz-transkutaner Vagusnervstimulation.

#### 4.3.3.3 Kontrollgruppe

In der Kontrollgruppe stellen sich Areale mit höherer und niedrigerer funktioneller Konnektivität zum DMN zwischen den Stimulationskonditionen dar.



**Abbildung 25.** Signifikante Cluster ( $p < 0.005$ , unkorrigiert) der Unterschiede in der funktionellen Konnektivität zum Default Mode Netzwerk nach Stimulation (25Hz [Verum] vs. 1Hz [Sham]) in der Kontrollgruppe. Rot: Gesteigerte funktionelle Konnektivität nach 25Hz-Stimulation im Vergleich zur post-Situation nach 1Hz-Stimulation. Blau: Reduzierte funktionelle Konnektivität nach 25Hz-Stimulation im Vergleich zur post-Situation nach 1Hz-Stimulation. Darstellung unter radiologischer Konvention.

25Hz- vs. 1Hz-tVNS post		MNI Koordinaten (mm)					
Anatomische Region	Kontrast	P Wert	x	y	z	Voxel	P min
Rechter Polus frontalis	25Hz > 1Hz	0.005	32.1	57.9	-1.63	319	0.001
Rechter Gyrus frontalis inferior	25Hz > 1Hz	0.005	53.8	28.8	-5.54	168	0.002
Rechter Polus frontalis	25Hz > 1Hz	0.005	38.4	38.9	11.6	151	0.002
Rechter Occipitallappen, Gyrus lingualis	25Hz > 1Hz	0.001	27.3	-69.2	-2.75	53	<0.001
Rechter Occipitallappen, Gyrus inferior	25Hz < 1Hz	0.001	27.1	-99.4	-6.75	51	<0.001
Linkes Cerebellum	25Hz < 1Hz	0.001	-28.6	-87.7	-22.7	31	<0.001
Rechter Gyrus lingualis	25Hz < 1Hz	0.001	30.2	-85.9	-8	22	0.001

**Tabelle 23.** Signifikante Cluster ( $p < 0.005$ , unkorrigiert) der Unterschiede in der funktionellen Konnektivität zum Default Mode Netzwerk nach Stimulation (25Hz [Verum] vs. 1Hz [Sham]) in der Kontrollgruppe. Kontraste: Steigerung und Absenkung nach 25Hz- und nach 1Hz-Stimulation. MNI-Koordinaten in [mm]. Anzahl der zugehörigen Voxel (Voxel). Minimaler P Wert des Clusters (P min).

## 5 Ergebnisse des Subkollektivs ohne MRT-Artefakte

Zur Plausibilitätsprüfung wurden sämtliche Analysen am subkollektiv mit uneingeschränkter Datenqualität wiederholt. Hierbei zeigten sich großteils übereinstimmende Ergebnisse. Verschiede Ergebnisse erreichten aufgrund der kleineren Fallzahl nicht das gewünschte Signifikanzniveau.

### 5.1 Transkutane Vagusnervstimulation und Quantitativ Sensorische Testung im Subkollektiv

#### 5.1.1 Stimulationsintensität der Transkutanen Vagusnervstimulation

Die folgende Tabelle stellt die verwendeten Stromstärken für die tVNS im gesamten Subkollektiv dar. In der allen Untergruppen wurden höhere Stromstärken für die 1Hz-Stimulation verwendet. Signifikante Unterschiede ergeben sich bei der geringen Probandenzahl nicht.

	Total (N=18)		Patientengruppe (n=9)		Kontrollgruppe (n=9)	
<b>25Hz-tVNS (Verum)</b>						
<b>Stromstärke [mA]</b>	0,95	(0,70-1,40)	1,20	(0,70-2,00)	0,90	(0,70-1,10)
<b>1Hz-tVNS (Sham)</b>						
<b>Stromstärke [mA]</b>	1,40	(0,90-2,10)	1,60	(0,70-2,50)	1,20	(1,00-2,00)
<b>P-Wert</b>	0,075		0,354		0,062	

**Tabelle 24.** Aufstellung der für die tVNS gewählten Stromstärken des Subkollektivs mit artefaktfreien MRT-Daten in [mA]. Die Werte wurden als Median und Interquartilenabstand dargestellt. P-Wert für Paired Samples T-Test; Signifikanzniveau  $P < 0.05$ . Keine signifikanten Ergebnisse für Independent Samples T-Test zum Vergleich zwischen Patienten- und Kontrollgruppe. Abkürzungen: tVNS, transkutane Vagusnervstimulation; Hz, Hertz; mA, Milliampere.

#### 5.1.1 Reizschwellenmessung im Subkollektiv

In der Gruppe mit artefaktfreien MRT-Daten zeigt sich bei gesunden Probanden ein signifikanter Unterschied im Sinne einer Reduktion der einzelnen und gemittelten Werte zwischen den beiden Messzeitpunkten vor und nach 1Hz-Stimulation (paired t-test,  $p=0,001$ ,  $p=0,027$ ). In der Patienten-Gruppe oder bei Verum-Stimulation ergeben sich keine signifikanten Unterschiede (paired t-test,  $p > 0,05$ ). Die Ergebnisse werden in Tabelle 25 und 26 aufgeführt.



Patientengruppe (n=9)			Kontrollgruppe (n=9)			Total (n=18)		
MW	Median (IQR)		MW	Median (IQR)		MW	Median (IQR)	
<b>25Hz-Stimulation (Verum)</b>								
<b>QST 1 (mA)</b>	1.11 ( 0.85 - 1.17 )		0.90 ( 1.01 - 0.60 - 1.14 )		1.00 ( 0.67 - 1.15 )			
<b>QST 2 (mA)</b>	0.77 ( 0.65 - 0.51 - 0.75 )		0.69 ( 0.57 - 0.55 - 0.76 )		0.73 ( 0.62 - 0.76 )			
<b>QST 3 (mA)</b>	0.68 ( 0.55 - 0.43 - 0.85 )		0.72 ( 0.69 - 0.47 - 0.88 )		0.70 ( 0.66 - 0.88 )			
<b>QST 4 (mA)</b>	0.68 ( 0.65 - 0.47 - 0.72 )		0.74 ( 0.70 - 0.61 - 0.85 )		0.71 ( 0.68 - 0.85 )			
<b>QST 5 (mA)</b>	0.73 ( 0.63 - 0.51 - 0.85 )		0.72 ( 0.70 - 0.65 - 0.83 )		0.73 ( 0.68 - 0.85 )			
<b>1Hz-Stimulation (Sham)</b>								
<b>QST 1 (mA)</b>	1.02 ( 1.05 - 0.85 - 1.24 )		0.79 ( 0.76 - 0.65 - 0.94 )		0.90 ( 0.89 - 0.65 - 1.14 )			
<b>QST 2 (mA)</b>	1.00 ( 0.85 - 0.76 - 1.13 )		0.75 ( 0.72 - 0.70 - 0.83 )		0.88 ( 0.80 - 0.70 - 0.97 )			
<b>QST 3 (mA)</b>	0.90 ( 0.94 - 0.65 - 0.94 )		0.70 ( 0.67 - 0.56 - 0.74 )		0.80 ( 0.74 - 0.56 - 0.94 )			
<b>QST 4 (mA)</b>	0.86 ( 0.86 - 0.65 - 0.97 )		0.63 ( 0.62 - 0.47 - 0.74 )		0.74 ( 0.69 - 0.50 - 0.91 )			
<b>QST 5 (mA)</b>	0.91 ( 0.90 - 0.65 - 1.07 )		0.69 ( 0.68 - 0.54 - 0.76 )		0.80 ( 0.72 - 0.62 - 0.91 )			

**Tabelle 25.** Ergebnisse der quantitativ sensorischen Testung im Subkollektiv mit artefaktfreien MRT-Daten zur Bestimmung der Reizschwelle zu den Messzeitpunkten 1-5 in mA. Keine signifikanten Gruppenunterschiede (t-test, korrigiert für multiple Vergleiche). Abkürzungen: MW, Mittelwert; IQR, Interquartilenabstand; QST, quantitativ sensorische Testung; mA, Milliampere; Hz, Hertz.

Patientengruppe (n=9)			Kontrollgruppe (n=9)			Total (n=18)		
	Vor Stimulation	Nach Stimulation	P	Vor Stimulation	Nach Stimulation	P	Vor Stimulation	Nach Stimulation
<b>25Hz-Stimulation (Verum)</b>								
<b>Einzelwerte (mA)</b>	0.68 (0.32)	0.68 (0.30)	0.989	0.72 (0.29)	0.74 (0.26)	0.647	0.70 (0.30)	0.71 (0.27)
<b>Mittelwerte (mA)</b>	0.73 (0.38)	0.71 (0.32)	0.617	0.71 (0.30)	0.73 (0.22)	0.586	0.72 (0.33)	0.72 (0.27)
<b>1Hz-Stimulation (Sham)</b>								
<b>Einzelwerte (mA)</b>	0.90 (0.30)	0.86 (0.27)	0.182	0.70 (0.27)	0.63 (0.23)	<b>0.027</b>	0.80 (0.30)	0.74 (0.27)
<b>Mittelwerte (mA)</b>	0.95 (0.34)	0.88 (0.28)	0.072	0.73 (0.25)	0.66 (0.24)	<b>0.011</b>	0.84 (0.31)	0.77 (0.28)

**Tabelle 26.** Ergebnisse Paired t-Test im Subkollektiv mit artefaktfreien MRT-Daten zur Änderung der Reizschwellen vor und nach Stimulation. Angegeben werden Mittelwerte und (Standardabweichung). Verwendet wurden jeweils die einzelnen Messwerte (Einzelwerte) sowie die Mittelwerte der beiden Messwerte vor und nach Stimulation (Mittelwerte). Signifikanten Unterschiede fett hervorgehoben (p<0.05, paired t-Test). Abkürzungen: mA, Milliampere; Hz, Hertz.

### **5.1.1 Schmerzbewertung**

Die Schmerzbewertungen auf der NRS von 0-10 in Stufen von 0,1 zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen Rückenschmerzpatienten und gesunden Kontrollen zu sämtlichen Messzeitpunkten und in allen Untergruppen des Subkollektivs ( $p > 0,05$ , Bonferroni korrigiert). Die Ergebnisse werden in Tabelle 27 aufgeführt.

	Patientengruppe (n=9)		P	Kontrollgruppe (n=9)		P	Total (n=18)		P
	Vor Stimulation	Nach Stimulation		Vor Stimulation	Nach Stimulation		Vor Stimulation	Nach Stimulation	
<b>25Hz-Stimulation (Verum)</b>									
<b>NRS Einzelreize</b>	2.05 (1.40)	2.07 (1.55)	0.816	1.84 (1.14)	1.72 (1.15)	0.287	1.94 (1.25)	1.90 (1.34)	0.426
<b>NRS Serie</b>	2.61 (1.82)	2.52 (1.83)	0.484	2.40 (1.52)	2.23 (1.50)	0.169	2.51 (1.63)	2.38 (1.63)	0.092
<b>Windup-Ratio</b>	1.30 (0.37)	1.23 (0.27)	0.330	1.41 (0.43)	1.36 (0.46)	0.406	1.35 (0.39)	1.29 (0.37)	0.810
<b>1Hz-Stimulation (Sham)</b>									
<b>NRS Einzelreize</b>	1.93 (1.18)	1.85 (1.30)	0.502	1.53 (0.76)	1.39 (0.62)	0.247	1.73 (0.99)	1.62 (1.01)	0.109
<b>NRS Serie</b>	2.36 (1.45)	2.34 (1.82)	0.916	2.0 (1.08)	1.81 (0.67)	0.324	2.18 (1.26)	2.07 (1.36)	0.130
<b>Windup-Ratio</b>	1.25 (0.28)	1.22 (0.40)	0.753	1.34 (0.32)	1.39 (0.31)	0.586	1.30 (0.30)	1.30 (0.36)	0.739

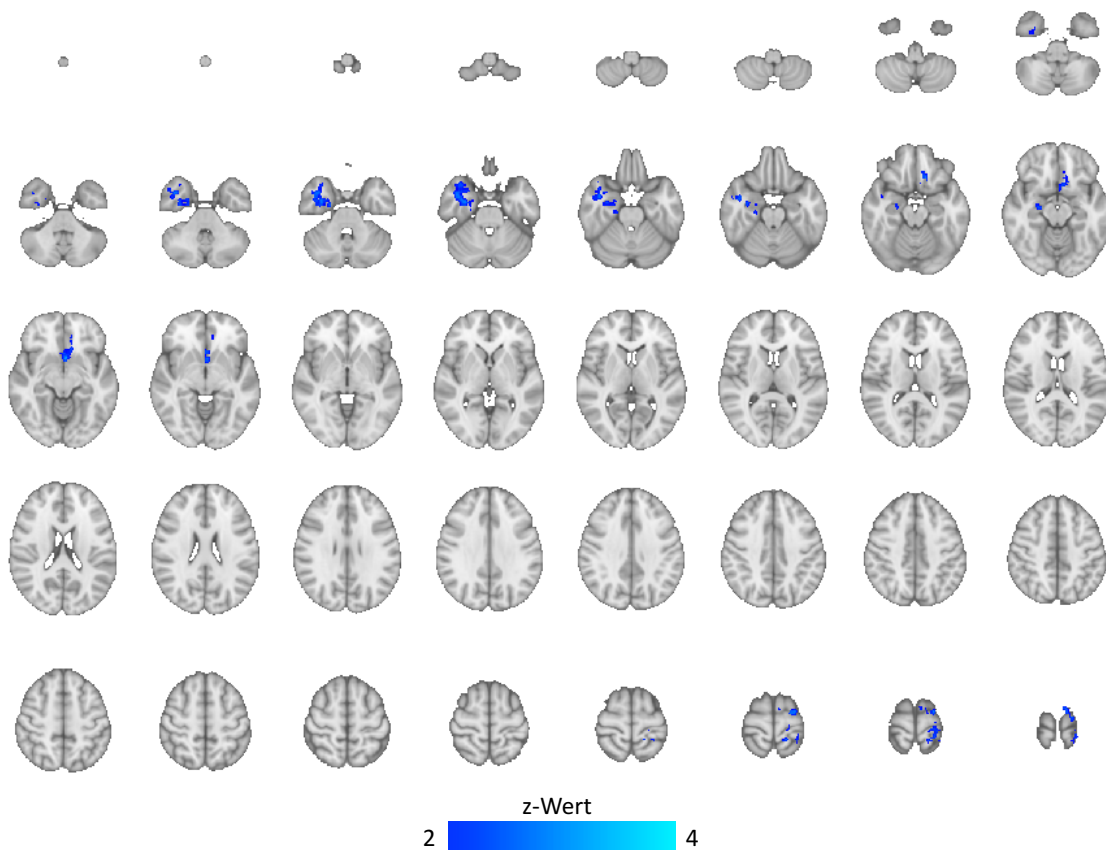
**Tabelle 27.** Ergebnisse Paired t-Test zur Änderung der Schmerz Wahrnehmung auf der NRS vor und nach Stimulation im Subkollektiv mit artefaktfreien MRT\_Daten. Angegeben werden Mittelwerte und (Standardabweichung). Untersucht wurden die Bewertungen von Einzelreizen und seriellen Reizen auf der NRS sowie die daraus berechnete Windup-Ratio (Mittelwert sequentielle Reize / Mittelwert Einzelreize). Keine signifikanten Unterschiede ( $p > 0.05$ , paired t-Test). Abkürzungen: NRS, numerische Rating Skala zur Bewertung von Schmerzreizen von 0-10; Hz, Hertz.

## 5.2 BOLD-Signaländerungen während transkutaner Vagusnervstimulation im Subkollektiv

### 5.2.1 BOLD-Signaländerungen durch Transkutane Vagusnervstimulation mit 25Hz im Subkollektiv

#### 5.2.1.1 Gesamtgruppe des Subkollektivs

In der Gesamtgruppe zeigen sich ähnliche bis identisch lokalisierte BOLD-Signalminderungen verglichen mit dem gesamten Kollektiv. Es stellen sich analog keine signifikanten BOLD-Signalsteigerungen dar.



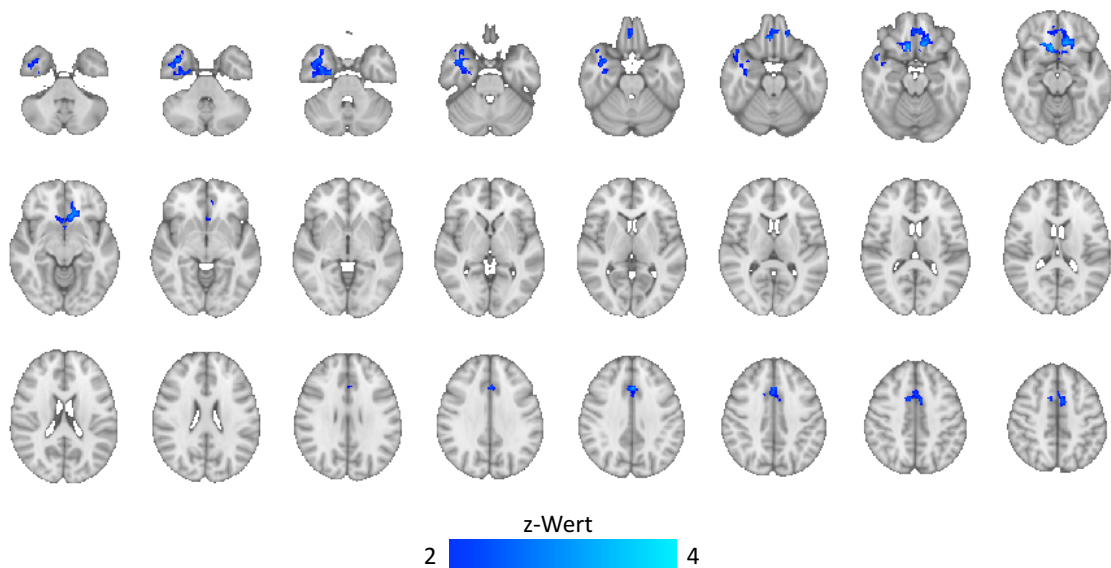
**Abbildung 26.** Gruppenstatistik des Subkollektivs bezüglich BOLD-Signalminderungen (blau) in der Gesamtgruppe (Patienten + Kontrollen) während 25Hz Stimulation (Verum) gegenüber Ruhe. Seitendarstellung unter radiologischer Konvention.

25Hz-tVNS BOLD-Signalminderungen		MNI Koordinaten (mm)			
Anatomische Region	x	y	z	Voxel	Z-Max
Rechtes anteriores Cingulum / subkallosaler Cortex	-2.20	30.6	-15.7	788	3,73
Rechts: Temporallappen, Insula, Amygdala / Hippocampus	38.2	1.84	-31	653	3,15
Rechter supplementär- motorischer Cortex	2.24	-2.53	72.1	310	3,35
Linkes und rechtes anteriores Cingulum	-0.291	13.9	40	307	3,41

**Tabelle 28.** Signifikante Cluster der Gruppenstatistik des Subkollektivs bezüglich BOLD-Signalminderungen in der Gesamtgruppe (Patienten + Kontrollen) während 25Hz Stimulation (Verum) gegenüber Ruhe. Anzahl der zugehörigen Voxel (Voxel). MNI-Koordinaten des Cluster-Zentrums in [mm]. Maximaler Z-Wert (Z-Max).

#### 5.2.1.2 Patientengruppe des Subkollektivs

Im Subkollektiv zeigen sich signifikante BOLD-Signalminderungen in der Gruppe der Rückenschmerzpatienten während 25Hz-Stimulation, jedoch keine signifikanten Aktivierungen.



**Abbildung 27.** Gruppenstatistik des Subkollektivs der BOLD-Signalminderungen (blau) in der Patientengruppe während 25Hz Stimulation (Verum) gegenüber Ruhe. Seitendarstellung unter radiologischer Konvention.

25Hz-tVNS BOLD-Signalminderungen		MNI Koordinaten (mm)			
Anatomische Region	x	y	z	Voxel	Z-Max
Rechts: Temporallappen, Insula, Amygdala / Hippocampus	34.8	-1.03	-29.7	730	3,22
Links: Gyrus prä- und postcentralis, Lobulus parietalis superior	-20.1	-23.5	73.5	316	3.13
Beidseits: Subkallosaler Cortex	-6.01	20	-11.1	245	3.49

**Tabelle 29.** Signifikante Cluster der Gruppenstatistik des Subkollektivs bezüglich BOLD-Signalminderungen in der Patientengruppe während 25Hz Stimulation (Verum) gegenüber Ruhe. Anzahl der zugehörigen Voxel (Voxel). MNI-Koordinaten des Cluster-Zentrums in [mm]. Maximaler Z-Wert (Z-Max).

### 5.2.1.3 Kontrollgruppe des Subkollektivs

Im Subkollektiv der gesunden Kontrollen lassen sich keine signifikanten BOLD-Signalsteigerungen oder -minderungen während 25Hz-Stimulation feststellen.

### 5.2.1.4 Gruppenunterschiede des Subkollektivs

Im Subkollektiv lassen sich keine signifikanten Gruppenunterschiede der BOLD-Signaländerungen während 25Hz-Stimulation feststellen.

## 5.2.1 BOLD-Signaländerungen durch Transkutane Vagusnervstimulation mit 1Hz im Subkollektiv

### 5.2.1.1 Gesamtgruppe des Subkollektivs

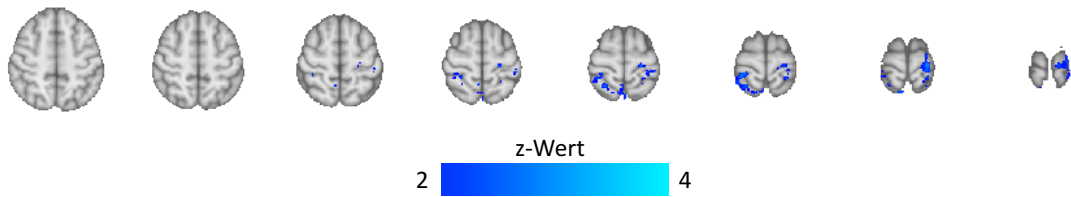
Im Subkollektiv lassen sich in der Gesamtgruppe (Patienten + Kontrollen) keine signifikanten BOLD-Signaländerungen während 1Hz-Stimulation feststellen.

### 5.2.1.2 Patientengruppe des Subkollektivs

Es zeigten sich keine signifikanten BOLD-Signaländerungen oder Deaktivierungen während 1Hz (Sham) Stimulation in der Gruppe der Rückenschmerzpatienten.

### 5.2.1.3 Kontrollgruppe des Subkollektivs

In der reduzierten Kontrollgruppe stellten sich Areale mit einer signifikanten BOLD-Reduktion während 1Hz-Stimulation dar.



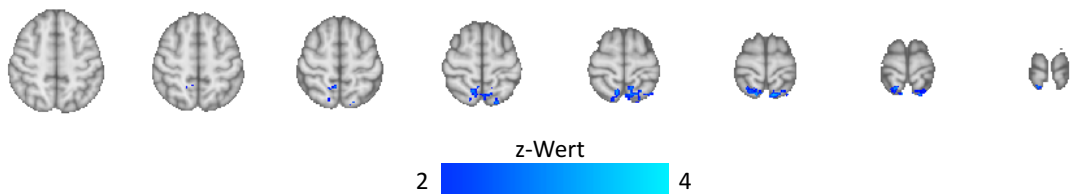
**Abbildung 28.** Gruppenstatistik des Subkollektivs bezüglich BOLD-Signalminderungen (blau) in der Kontrollgruppe während 1Hz-Stimulation (Verum) gegenüber Ruhe. Seitendarstellung unter radiologischer Konvention.

1Hz-tVNS BOLD-Signalminderungen	MNI Koordinaten (mm)				
Anatomische Region	x	y	z	Voxel	Z-Max
Rechter Lobulus parietalis superior	22.2	-48.9	67.4	346	3,11
Linker primärer somatosensorischer Cortex	-23.2	-29	72.3	338	3,25

**Tabelle 30.** Signifikante Cluster der Gruppenstatistik des Subkollektivs bezüglich BOLD-Signalminderungen in der Patientengruppe während 1Hz-Stimulation (Verum) gegenüber Ruhe. Anzahl der zugehörigen Voxel (Voxel). MNI-Koordinaten des Cluster-Zentrums in [mm]. Maximaler Z-Wert (Z-Max).

#### 5.2.1.3.1 Gruppenunterschiede des Subkollektivs

Bei gesunden Probanden zeigen sich, in Übereinstimmung mit den Einzelgruppenergebnissen, auch in der reduzierten Gruppe signifikant deutlichere Deaktivierungen während 1Hz-Stimulation.



**Abbildung 29.** Gruppenstatistik der Unterschiede der BOLD-Signalminderungen während 1Hz-Stimulation (Sham) gegenüber Ruhe in den reduzierten Gruppen (Kontrollgruppe > Patientengruppe). Seitendarstellung unter radiologischer Konvention.

1Hz-tVNS Kontrollen > Patienten	MNI Koordinaten (mm)				
Anatomische Region	x	y	z	Voxel	Z-Max
Rechter und linker Lobulus parietalis superior	-0.411	-58.7	67	529	3.21

**Tabelle 31.** Signifikante Cluster der Gruppenstatistik der BOLD-Signalminderungen zwischen den Patientengruppen des Subkollektivs (Kontrollgruppe > Patientengruppe) während 1Hz-Stimulation (Sham) gegenüber Ruhe. Anzahl der zugehörigen Voxel (Voxel). MNI-Koordinaten in [mm]. Maximaler Z-Wert (Z-Max).

### 5.3 Ergebnisse der Resting State Analyse im Subkollektiv

#### 5.3.1 Änderungen der Funktionellen Konnektivität zum Default Mode Netzwerk durch Transkutane Vagusnervstimulation mit 25Hz im Subkollektiv

##### 5.3.1.1 Gesamtgruppe des Subkollektivs

In der Gesamtgruppe des Subkollektiv zeigen sich analog zur Untersuchung mit allen Datensätzen keine signifikanten Änderungen der funktionellen Konnektivität des DMN nach 25Hz-Stimulation.

##### 5.3.1.2 Patientengruppe des Subkollektivs

In der Patientengruppe des Subkollektivs zeigen sich keine signifikanten Änderungen der funktionellen Konnektivität des DMN nach 25Hz-Stimulation.

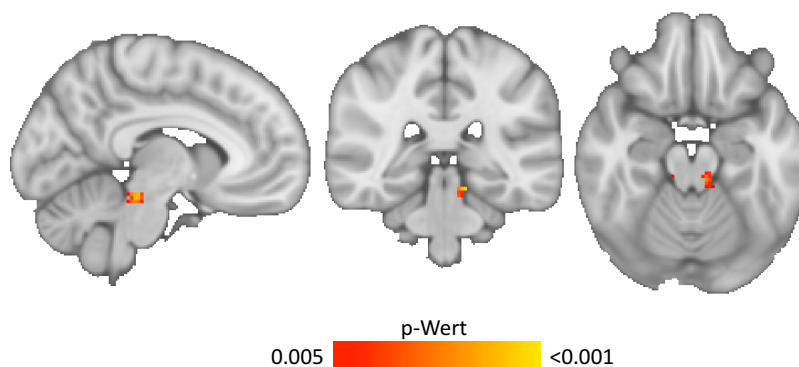
##### 5.3.1.3 Kontrollgruppe des Subkollektivs

In der Patientengruppe des Subkollektivs zeigen sich keine signifikanten Änderungen der funktionellen Konnektivität des DMN nach 25Hz-Stimulation.

#### 5.3.2 Änderungen der Funktionellen Konnektivität zum Default Mode Netzwerk durch Transkutane Vagusnervstimulation mit 1Hz im Subkollektiv

##### 5.3.2.1 Gesamtgruppe

Nach 1Hz-Stimulation zeigt sich ein Areal im Hirnstamm mit gesteigerter funktioneller Konnektivität zum DMN.



**Abbildung 30.** Signifikante Cluster ( $p < 0.005$ , unkorrigiert) der Gruppenstatistik nach 1Hz-Stimulation (Sham) mit gesteigerter (rot) oder verringerter funktioneller Konnektivität (blau) zum Default Mode Netzwerk unter Berücksichtigung aller Datensätze im Subkollektiv mit artefaktfreien MRT-Daten. Darstellung unter radiologischer Konvention.



1Hz-tVNS post vs. pre		MNI Koordinaten (mm)				
Anatomische Region	Kontrast P Wert	x	y	z	Voxel	P min
Linker Hirnstamm, Region des periaqueduktalen Grau	post > pre 0.005	-9.77	-33	-17.7	52	0.001

**Tabelle 32.** Signifikante Cluster ( $p < 0.005$ , unkorrigiert) der Unterschiede in der funktionellen Konnektivität zum Default Mode Netzwerk nach 1Hz Stimulation (Sham) unter Berücksichtigung aller Datensätze des Subkollektivs. Kontraste: vor (pre) und nach (post) Stimulation. MNI-Koordinaten in [mm]. Anzahl der zugehörigen Voxel (Voxel). Minimaler P Wert des Clusters (P min).

### 5.3.2.2 Patientengruppe des Subkollektivs

In der Patientengruppe des Subkollektivs zeigen sich keine signifikanten Änderungen der funktionellen Konnektivität des DMN nach 25Hz-Stimulation.

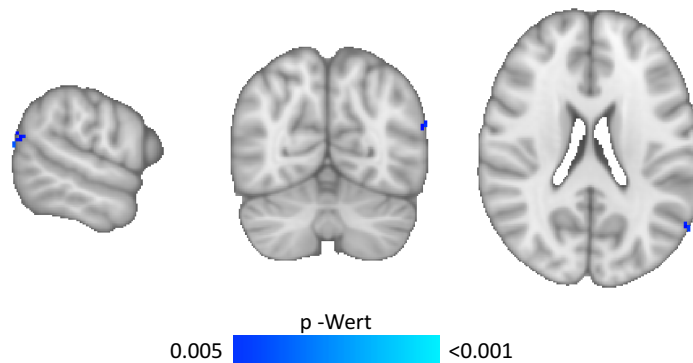
### 5.3.2.3 Kontrollgruppe des Subkollektivs

In der Patientengruppe des Subkollektivs zeigen sich keine signifikanten Änderungen der funktionellen Konnektivität des DMN nach 25Hz-Stimulation.

## 5.3.3 Unterschiede in der Beeinflussung der Funktionellen Konnektivität zwischen Transkutaner Vagusnervstimulation mit 25Hz und 1Hz im Subkollektiv

### 5.3.3.1 Gesamtgruppe des Subkollektivs

In der Gesamtgruppe stellt sich nach 1Hz-Stimulation ein kleines Areal mit geringerer funktioneller Konnektivität nach 1Hz-Stimulation als nach 25Hz-Stimulation dar.



**Abbildung 31.** Signifikante Cluster ( $p < 0.005$ , unkorrigiert) der Unterschiede in der funktionellen Konnektivität zum Default Mode Netzwerk nach Stimulation (25Hz [Verum] vs. 1Hz [Sham]) unter Berücksichtigung aller Datensätze des Subkollektivs. Blau: Reduzierte funktionelle Konnektivität nach 1Hz-Stimulation im Vergleich zur post-Situation nach 25Hz-Stimulation. Darstellung unter radiologischer Konvention.

25Hz- vs. 1Hz-tVNS post		MNI Koordinaten (mm)					
Anatomische Region	Kontrast P Wert	x	y	z	Voxel	P min	
<b>Lateraler occipitaler Cortex links</b>	25Hz <1Hz	0.005	-59.2	-63.6	20.8	20	0.003

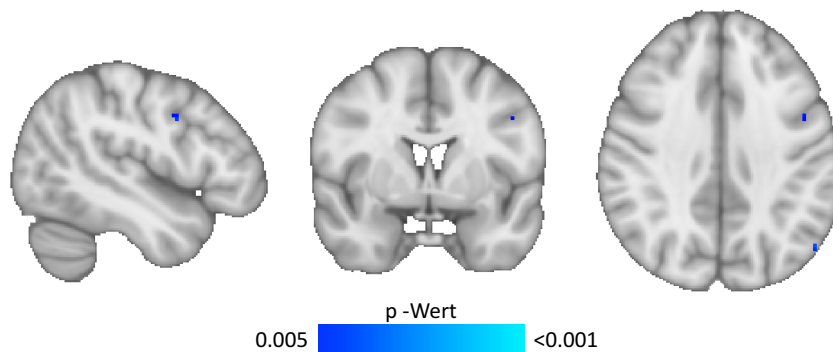
**Tabelle 33.** Signifikante Cluster ( $p < 0.005$ , unkorrigiert) der Unterschiede in der funktionellen Konnektivität zum Default Mode Netzwerk nach Stimulation (25Hz [Verum] vs. 1Hz [Sham]) unter Berücksichtigung aller Datensätze des Subkollektivs. Kontraste: Steigerung und Absenkung nach 25Hz- und nach 1Hz-Stimulation. MNI-Koordinaten in [mm]. Anzahl der zugehörigen Voxel (Voxel). Minimaler P Wert des Clusters (P min).

### 5.3.3.2 Patientengruppe des Subkollektivs

In der Patientengruppe des Subkollektivs zeigen sich keine signifikanten Unterschiede in der Änderung der funktionellen Konnektivität des DMN zwischen dem Zustand nach 1Hz- und 25Hz-Stimulation.

### 5.3.3.3 Kontrollgruppe des Subkollektivs

In der Kontrollgruppe stellen sich nach 1Hz-Stimulation kleine Areale mit geringerer funktioneller Konnektivität als nach 25Hz-Stimulation dar.



**Abbildung. 32** Signifikante Cluster ( $p < 0.005$ , unkorrigiert) der Unterschiede in der funktionellen Konnektivität zum Default Mode Netzwerk nach Stimulation (25Hz [Verum] vs. 1Hz [Sham]) unter Berücksichtigung aller Datensätze des Subkollektivs. Blau: Reduzierte funktionelle Konnektivität nach 1Hz-Stimulation im Vergleich zur post-Situation nach 25Hz-Stimulation. Darstellung unter radiologischer Konvention.

25Hz- vs. 1Hz-tVNS post		MNI Koordinaten (mm)					
Anatomische Region	Kontrast P Wert	x	y	z	Voxel	P min	
<b>Gyrus präcentralis links</b>	25Hz <1Hz	0.005	-32.9	5.1	27.9	29	< 0.001
<b>Gyrus angularis links</b>	25Hz <1Hz	0.005	-60.8	-59	21.4	20	0.001

**Tabelle 34.** Signifikante Cluster ( $p < 0.005$ , unkorrigiert) der Unterschiede in der funktionellen Konnektivität zum Default Mode Netzwerk nach Stimulation (25Hz [Verum] vs. 1Hz [Sham]) unter Berücksichtigung der Kontrollgruppe des Subkollektivs. Kontraste: vor (pre) und nach (post) Stimulation. MNI-Koordinaten in [mm]. Anzahl der zugehörigen Voxel (Voxel). Minimaler P Wert des Clusters (P min).

## 6 Diskussion

### 6.1 Diskussion des Einflusses der Transkutanen

#### Vagusnervstimulation auf Reizschwellen und Schmerzbewertung

In unserer Untersuchung ergaben sich in der Gesamtgruppe keine Veränderungen der experimentell bestimmten Reizschwellen vor und nach 1Hz- oder 25Hz-Stimulation. Des Weiteren zeichneten sich keine signifikanten Unterschiede der Reizschwellen zwischen Patienten und Kontrollprobanden ab. Statistisch signifikante Reduktionen der Reizschwelle nach 1Hz-Stimulation im Subkollektiv der gesunden Kontrollen übertragen sich nicht in das Gesamtkollektiv, welches daher als Diskussionsgrundlage verwendet wird.

Zusätzlich fanden sich keine signifikanten Veränderungen oder Unterschiede der Schmerzreizbewertung vor und nach Stimulation in sämtlichen Gruppen oder Konditionen. Eine einzelne Reduktion der Schmerzbewertung bei gesunden Probanden nach 1Hz-Stimulation ( $p=0.014$ ) hält einer Kontrolle für multiple Vergleiche nicht stand.

Bisherige Studien zur Modulation von Schmerzreizen nach tVNS geben abweichende Ergebnisse wieder.

Busch et al. erreichten mittels tVNS eine signifikante Reduktion in der Bewertung von thermischen Schmerzreizen an beiden Unterarmen. Die Schmerzschwelle für mechanische Schmerzreize wurde am zur Stimulation (linke Auricula) ipsilateralen Unterarm signifikant erhöht. Thermische und mechanische Wahrnehmungsschwellen wiesen keine Änderungen auf. Vor Testung wurde bei allen Probanden 20 min tVNS appliziert, welche auch während der 45-minütigen Testung aktiv blieb. Als Sham-Stimulation wurde nach 5-minütiger Stabilisierung der Stimulation die Stromstärke auf 0.0mA gesenkt (Busch et al., 2013). Eine ähnliche Studie von Janner et al. verwendete Hitzereize bei drei verschiedenen Stimulationskonditionen (Sham, Placebo, tVNS), welche in der Gesamtgruppe zu gleichwertigen Schmerzreduktionen führten (Janner et al., 2018). Für elektrische Schmerzreize blieben Änderungen in der Schmerzbewertung bei Reizung am rechten Zeigefinger unter tVNS-äquivalenter transkutaner elektrischer Nervenstimulation (TENS) am ipsilateralen Ohr aus (Johnson et al., 1991).

Ein wichtiger Unterschied zu den genannten Studien ist, dass im gesamten Studienverlauf keine tVNS während der sensorischen Testung appliziert wurde, um eine unverzerrte Vergleichbarkeit zwischen prä- und post-Konditionen herzustellen. Somit lässt unsere Studie keine Rückschlüsse auf eine Reduktion von Schmerzreizen oder Reizschwellen

unmittelbar während tVNS zu. Da die Testung direkt an die Stimulation angeschlossen war, fokussierte unser Design auf unmittelbare Überhangs- bzw. Übertragungseffekte.

Weitere Studien deuten auf Effekte bei unspezifischer, aurikulärer Stimulation hin. So konnte bei Patienten mit chronischer Migräne die Kopfschmerz-Frequenz durch tVNS gesenkt werden, was bei tVNS mit 1Hz Stimulationsfrequenz signifikant höher als bei tVNS mit 25Hz ausfiel (Straube et al., 2015). Dieser Effekt war unerwartet, da man, abgeleitet aus Daten zur invasiven VNS, von einer deutlicheren Aktivierung des N. vagus durch Stimulationsfrequenzen von 25 Hz ausgegangen war (The Vagus Nerve Stimulation Study Group, 1995; Vonck et al., 1999). Weitere Studienergebnisse zeigen eine Schmerzreduktion bei chronischen Rückenschmerzpatienten durch konventionelle oder elektrische Akkupunktur der Ohrmuschel (Sator-Katzenschlager et al., 2004).

Rückschlüsse auf chronische Schmerzen lassen sich aus vorliegendem Design nur bedingt ableiten. Diesbezüglich wurde in einer Pilotstudie mit invasiver VNS eine Verbesserung der Symptome chronischer Rücken- oder Kopfschmerzen beschrieben, während gleichzeitig insgesamt ein pro-nozizeptiver Effekt für Schmerzreize auftrat (Borckardt et al., 2005). Weitere positive Effekte konnten durch VNS bei Patienten mit Fibromyalgie erreicht werden (Lange et al., 2012). Daten zur Beeinflussung von chronischen Rückenschmerzen durch tVNS liegen bisher nicht vor.

Als Limitationen lassen sich für unsere Studie anführen, dass generell eine niedrigere Bewertung von Schmerzreizen verglichen mit anderen Studien stattgefunden hat und somit Kontraste möglicherweise schlechter in der Bewertung zu differenzieren waren. Dies könnte ebenfalls durch die ungewohnte Umgebung im MRT verursacht worden sein, in der sich eine Habituation neben dem klinischen Betrieb nicht vorangehend an die Studie herstellen ließ. Zusätzlich stellt ein verbales rating stets einen gewissen bias im Rahmen der Interaktion von Proband und Studienverantwortlichen dar. Ebenfalls war die Stimulationsdauer mit 20 Minuten limitiert.

Verbesserte Aspekte gegenüber anderen Studien weist u. a. unser doppel-blindes Design auf. Des Weiteren verwendeten wir mit einer 1Hz-Stimulation eine ständig spürbare Kontrollkondition. Da in den beiden Untersuchungen von Busch et al. und Janner et al. die Sham-Stimulation nach einer Habituationsphase auf 0.0mA für die restliche Testung herabgesetzt bzw. ausgeschaltet wurde, könnte dies zu einer möglichen Entbindung der Probanden geführt haben (Busch et al., 2013; Janner et al., 2018). Zusätzlich präsentieren wir die ersten Daten zur Modulation akuter Schmerzreize durch tVNS bei gesunden Probanden und chronischen Rückenschmerzpatienten.

## 6.2 Datenqualität der fMRT-Untersuchung

Aufgrund von Radiofrequenzartefakten bei mehreren Probanden aus beiden Gruppen wurde eine in Alter und Geschlecht übereinstimmende Subpopulation von jeweils 9 Probanden aus der Patienten- und Kontrollgruppe ausgewählt, deren Datensätze keine Artefakte aufwiesen. Die Artefakte verliefen hierbei in rostral-caudaler Richtung. In der GLM basierten Analyse der fMRT Daten während Stimulation wurden auf Gruppenebene keine Residuen der Artefakte nachgewiesen. In der ICA basierten Untersuchung funktioneller Netzwerke wurden die Artefakte als einzelne Komponenten, unterschiedlich vom DMN erkannt. Dennoch erscheint eine Überlagerung von Netzwerkkomponenten möglich. Um die Ergebnisse in der Gesamtgruppe auf Plausibilität zu prüfen wurde eine separate Analyse des Subkollektivs mit unbeeinträchtigter Datenqualität erhoben, welche aufgrund der geringeren Stichprobe eine reduzierte statistische Power besitzt.

## 6.3 Diskussion der Cerebralen Aktivierungen und Deaktivierungen während Transkutaner Vagusnervstimulation

In der gesamten Studienpopulation zeigten sich in beiden Gruppen unter 25Hz-Stimulation kortikale und subkortikale Reduktionen des BOLD-Signals gegenüber Baseline im Sinne signifikanter Deaktivierungen. Signifikante Aktivierungen während 25Hz-Stimulation traten nicht auf. In der Patientengruppe fanden größere und stärkere Deaktivierungen, etwa beidseits temporal statt, jedoch ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen zu erreichen. Deaktivierungen in beiden Gruppen zeigten räumlich eine große Übereinstimmung und fanden sich u. a. im subkallosalen Cortex, in der Amygdala und im Hippocampus. In der reduzierten Studienpopulation mit uneingeschränkter Datenqualität bieten sich übereinstimmende Aktivierungsmuster in der Patientengruppe, mit Deaktivierung der mittelliniennahen Frontalregion und des subgenualen Cortex, sowie der rechten Temporalregion. In der entsprechenden Kontrollgruppe erreichen keine Aktivierungen oder Deaktivierungen das Signifikanzniveau, möglicherweise bei fehlender statistischer power. Unterschiede zwischen den Gruppen erreichten keine statistische Signifikanz.

Während 1Hz-Stimulation zeigen sich in der Gesamt-Patientengruppe keine signifikanten positiven oder negativen Veränderungen des BOLD-Signals. Selbiges gilt für die Untergruppe mit uneingeschränkter Datenqualität. In der Kontrollgruppe stellen sich während 1Hz-Stimulation Aktivierungen des rechten sekundären somatosensorischen Cortex und Operculum dar. Deaktivierungen finden sich im Bereich des DLPFC beidseits,

im linken somatosensorischen Cortex, sowie im Bereich des Precuneus und Lobulus parietalis superior rechts. Im Subkollektiv mit uneingeschränkter Datenqualität stellen sich ähnliche Deaktivierungsmuster mit etwas geringerer Ausprägung dar. Aktivierungen erreichen nicht das festgelegte Signifikanzniveau. Gruppenunterschiede fallen jeweils ähnlich im Bereich des somatosensorischen Kortex und Lobulus parietalis superior aus, jeweils mit stärkeren Deaktivierungen in der gesunden Population.

Unsere Analyse stellt eine höchst konservative Betrachtung mit statistischer Berücksichtigung von gemischten Effekten auf Probanden- und Gruppenebene dar. Da wir dennoch sehr ähnliche Muster in der Gesamtgruppe und der Gruppe mit uneingeschränkter Datenqualität haben, gehen wir von gleichwertigen Effekten in beiden Sub-Gruppen aus und werden im Folgenden, die durch die höhere statistischere Power eindeutigeren Ergebnisse der Gesamtgruppe als Diskussionsgrundlage verwenden. Vorab bleibt festzuhalten, dass tVNS mit 25Hz einen größeren Einfluss auf das BOLD-Signal zeigte als die 1Hz-Stimulation, wie es bei der höheren Reizfrequenz auch zu erwarten ist. Zusätzlich wurden verschiedene Regionen angesprochen, was eine zusätzliche, frequenzabhängige Wirkung auf zentrale Strukturen impliziert.

In Schmerzpatienten und Kontrollprobanden fanden sich signifikante Deaktivierungen des subkallosalen Cortex (als Teil des ACC) und angrenzenden Teilen des ventromedialen präfrontalen Cortex, der Amygdala und des Hippocampus. Der subkallosale Kortex und der angrenzende ventromediale präfrontale Cortex werden als Einheit betrachtet, die Afferenzen von den Ncll. raphe erhält und somit eine Affektion durch Vagusstimulation gut zu erklären ist (Fornai et al., 2011). Der Region wird eine höchst wichtige Rolle in der negativen emotionalen Verarbeitung zugesprochen. Diese wurde unter anderem in einem Makaken-Modell mittels aktivierender Tiefenhirnstimulation des sub-/pregenualen ACC verstärkt (Amemori and Graybiel, 2012). Bildgebende Studien am Menschen belegen eine Überaktivität des subkallosalen Cortex bei Patienten mit Depression (Mayberg et al., 1999). Mittels Tiefenhirnstimulation des subkallosalen Cortex bei Probanden mit therapierefraktärer Depression erreichte man eine Aktivitätsreduktion der Hirnregion und eine gleichzeitige Symptombesserung (Lozano et al., 2008; Mayberg et al., 2005). Übereinstimmende Effekte mit einer Reduktion der Aktivität bzw. des Metabolismus des subkallosalen Cortex sind auch für die invasive VNS beschrieben (Conway et al., 2013; Nahas et al., 2007) und bieten eine solide Rationale für antidepressive Effekte der tVNS welche auch in klinischen Pilot-Studien beschrieben werden (Hein et al., 2013; Liu et al., 2016).

Deaktivierungen des limbischen Systems, repräsentiert durch Amygdala und Hippocampus, sind bereits zahlreich für die invasive VNS berichtet (Chae et al., 2003). Verbindungen zu vagalen Kerngebieten machen eine Modulation dieser Regionen plausibel (Henry, 2001). Zahlreiche Studien deuten auf eine Überaktivierung der Amygdala depressiver Patienten u.a. bei emotional negativen Reizen hin (Fales et al., 2008; Murray et al., 2011) und beschreiben eine Normalisierung im Rahmen einer antidepressiven Therapie (Fales et al., 2010). Für die Schmerzwahrnehmung wird der Amygdala vor allem eine Verarbeitung der affektiven oder assoziativen Komponente zugeschrieben, ähnlich dem ACC mit dem starke Konnektionen bestehen (Simons et al., 2014). Außerdem weist die Amygdala während Schmerzreizen – auch bei Schwankungen chronischer Schmerzen – eine Aktivierung auf (Baliki et al., 2006; Neugebauer et al., 2004). Eine Beeinflussung der Amygdala durch tVNS konnte auch bei depressiven Patienten nachgewiesen werden. Hier verbesserte sich die klinische Symptomatik nach 4 Wochen, während eine Reduktion der funktionellen Konnektivität zwischen Amygdala und DLPFC festgestellt wurde (Liu et al., 2016). Eine Aktivitätsreduktion könnte somit eine Reduktion von Schmerzen oder Schmerzkomponenten sowie depressiven Symptomen erklären, welche bei chronischen Schmerzpatienten eine hohe Prävalenz aufweisen (Demyttenaere et al., 2007; Simons et al., 2014).

Reduktionen in der Aktivität von Amygdala und Hippocampus wurden des Weiteren auch mit der antikonvulsiven Wirkung der invasiven VNS in Verbindung gebracht (Henry et al., 2004). Eine erhöhte funktionelle Konnektivität des Hippocampus bei Rückenschmerzpatienten lässt auch hier eine positive Wirkung der tVNS implizieren (Mutso et al., 2014). Zusätzlich wurde ein erhöhter Stoffwechsel des Hippocampus bei Depression beschrieben, teils mit Stoffwechsellnormalisierung nach Therapie, sodass hier auch der Mediator eines antidepressiven Effektes der tVNS vorliegen kann (Campbell and MacQueen, 2004). Ein gekoppelter Effekt der tVNS durch die ausgeprägten Verbindungen von subkallosum Cortex, Amygdala und Hippocampus erscheint möglich (Pizzagalli, 2011).

Beide Probandengruppen wiesen eine Reduktion des zur Stimulation ipsilateralen Precuneus mit Teilen des Lobulus parietalis superior auf. Dieser Region werden zahlreiche Funktionen zugeschrieben. Im Rahmen der Schmerzprozessierung deuten fMRT-Daten auf eine gesteigerte Aktivität des Precuneus während Schmerzreizen hin (Goffaux et al., 2014). Die Konnektivität des Precuneus zum DMN konnte bei Patienten mit Depression nach 4 Wochen tVNS gesteigert werden (Liu et al., 2016).

Bilaterale Deaktivierungen der Insula und angrenzenden Teile des Temporallappens in der Patientengruppe implizieren für diese Gruppe spezifische Effekte, welche jedoch nicht Signifikanzniveau erreichen. Die Insula stellt eine zentrale Struktur der Schmerzmatrix dar. Andere Studien beschreiben vorwiegend einen Anstieg der insulären Aktivität durch VNS oder tVNS, letztere Studien lediglich bei gesunden Probanden (Badran et al., 2017; Chae et al., 2003). Zu chronischen Schmerzpatienten liegen keine Daten vor. Bei diesen ist bei verschiedenen Erkrankungen eine gesteigerte insuläre Konnektivität beschrieben (Baliki et al., 2014; Cauda et al., 2009a; Napadow et al., 2010; Tagliazucchi et al., 2010). Möglicherweise ein Hinweis auf eine veränderte insuläre Prozessierung und somit auch evtl. Korrelat einer veränderten Ansprechbarkeit der Insula durch tVNS gegenüber gesunden Kontrollen. Da die Insula nicht nur an der emotionalen Verarbeitung von Schmerzreizen sondern auch an der somatischen Komponente Anteil nimmt, stellt sich auch hier ein möglicher Mechanismus für die Reduktion akuter und chronischer Schmerzreize dar (Bushnell et al., 2013). Bilaterale Effekte sind konsistent mit den weitreichenden Verbindungen der vagalen Afferenzen (Clancy et al., 2013; Fornai et al., 2011).

Deaktivierungen des Cuneus mit Betonung der linken Seite, welche sich lediglich in der Patientengruppe finden lassen, sind vereinbar mit Beobachtungen zur VNS (Conway et al., 2013; Nahas et al., 2007). Diesem wird eine Rolle in der affektiven Schmerzverarbeitung zugesprochen (Fulbright et al., 2001). Eine größere Rolle im Rahmen chronischer Schmerzerkrankungen besteht bisher vorwiegend auf struktureller Ebene (Parise et al., 2014).

Aktivierungen im rechten sekundären somatosensorischen Cortex und Operculum während 1Hz-Stimulation an der kontralateralen Cymba implizieren das Ansprechen somatosensorischer Afferenzen in der Gesamt- und Kontrollgruppe bei einer Stimulationsfrequenz von 1Hz. Festzuhalten ist jedoch, dass sich diese Effekte nicht im Subkollektiv ohne Artefakte reproduzieren ließen. Da die Ergebnisse einer Aktivierung gut mit Daten zur kortikalen Repräsentation von sensorischen Afferenzen des Mittelohres übereinstimmen, erscheinen sie jedoch plausibel (Job et al., 2011). Bei bekannter Innervation des Mittelohres über Äste des N. facialis, N. glossopharyngeus und durch den ABVN deuten die Ergebnisse also auf eine vermehrte Rekrutierung somatosensorischer Fasern des ABVN mit konsekutiver Aktivierung der kortikalen Repräsentation der Cymba conchae hin (Arslan, 1960; Peuker and Filler, 2002). Des Weiteren können genannte Aktivierungen zusätzlich eine nozizeptive Komponente der Stimulations-Wahrnehmung darstellen (Peyron et al., 2002). Als Grund für das Fehlen von Aktivierungen in der



Patientengruppe kommen sensorische Prozesse im Rahmen gleichzeitig vorhandener chronischer Schmerzen in Betracht, welche sich in ähnlichen Regionen abspielen (Baliki et al., 2006).

Die korrespondierenden Minderungen des BOLD-Signals bei 1Hz-Stimulation erreichten ebenfalls lediglich in der Kontrollgruppe Signifikanzniveau, mit in diesem Fall signifikanten Unterschieden zur Patientengruppe. Betroffen waren Teile des Gyrus frontalis superior bzw. Teile des DLPFC und des Gyrus postcentralis beidseits. Die Ergebnisse konnten im Subkollektiv großteils repliziert werden. Die Beteiligung des DLPFC bei Depressionen ist hinreichend bekannt. Im Rahmen einer Therapie durch Medikamente oder Hirnstimulationsverfahren werden hier vorwiegend Aktivierungen und teils auch Deaktivierungen beschrieben (Fitzgerald et al., 2006). Stimmungsaufhellende Effekte wurden bisher lediglich für die elektrische Stimulation des äußeren Gehörkanals mit 1,5Hz, jedoch nicht für eine Stimulation der Cymba Conchae mit – in der vorliegenden Studie genutzten – 1Hz belegt (Hein et al., 2013; Straube et al., 2015). Ob Deaktivierungen der Postzentralregion Schmerzreize modulieren können, bedarf einer dedizierten Betrachtung. Unterschiede der Ergebnisse in der Patienten- und Kontrollgruppe implizieren Veränderungen durch chronischen Schmerz. Das bilaterale Ansprechen deutet gegen Effekte im Rahmen der normalen somatosensorischen Verarbeitung (Valet et al., 2010).

### **6.3.1 Vergleich unserer Ergebnisse mit anderen Studien**

Zu Aktivierungen und Deaktivierungen durch tVNS findet sich eine äußerst inhomogene Studienlage, möglicherweise bedingt durch unterschiedliche Stimulationsparameter und Stimulations-Orte. So finden sich mehrere Studien, welche die Stimulation des ABVN durch elektrische Reizung am Tragus oder an den Wänden des äußeren Gehörkanals durchführen (Badran et al., 2017; Dietrich et al., 2008; Kraus et al., 2013, 2007; Yakunina et al., 2017). Hier zeigten sich lediglich in den Studien von Kraus et al. Deaktivierungen in limbischen Regionen (Kraus et al., 2013, 2007).

Auch die beiden Studien zur Stimulation des ABVN über die Cymba Conchae von Yakunina et al. und Frangos et al. weisen Unterschiede auf (Frangos et al., 2015; Yakunina et al., 2017). Bei Yakunina et al. finden sich ausgedehnte Deaktivierungen, großteils übereinstimmend mit unserer Studie. Zusätzlich zeigten sich Aktivierungen des Corpus callosum, der Stria terminalis und des Thalamus, was in unserer Studie nicht reproduziert werden konnte. Weitere Unterschiede zur genannten Studie sind verwendete Stimulationselektroden und abweichende Parameter des ebenfalls verwendeten Boxcar-

Designs. Bei Frangos et al. wurde die identische Stimulationseinheit mit gleichen Stimulationsparametern verwendet (Cerbomed, Nemos®). Allerdings war diese Studie darauf ausgerichtet, Aktivierungen im Hirnstamm mit einer einphasigen und mehrminütigen Stimulation zu belegen. Eine mehrfache Alternation zwischen Ruhe und Stimulation fand also nicht statt. Interessanterweise stellten sich auch hier geringer ausgeprägte Deaktivierungen limbischer Areale dar. Zusätzlich ergaben sich prominentere Aktivierungen der bilateralen Insula, des Lobulus paracentralis und des Thalamus.

Genauere Einflüsse der Stimulationsparameter und Alternationsfrequenz von tVNS auf das BOLD-Signal wurden bisher noch nicht in entsprechenden Studien erforscht. Da auch mit der 1Hz-Kondition klinische Effekte bei chronischen Migräne-Patienten beschrieben sind, ist von einer zentralen Wirksamkeit der Stimulation auszugehen und von einer Bezeichnung als Sham-Stimulation Abstand zu nehmen. Die vorliegenden Daten zeigen jedoch ein Muster mit deutlich geringeren Aktivierungen im Vergleich zur 25Hz-Kondition. Dennoch ergibt sich ein Muster, welches auf mögliche antidepressive Mechanismen schließen lässt, die sich in der 25Hz-Gruppe nicht finden. Ein frequenzabhängiges Ansprechen verschiedener kortikaler und subkortikaler Strukturen wäre eine mögliche Erklärung der Effekte durch tVNS. Dieses wurde bereits für die invasive VNS nachgewiesen (Lomarev et al., 2002). Das ausgedehnte Effektmuster der vorliegenden Ergebnisse reflektiert mutmaßlich die zahlreichen Signalwege des N. vagus, was gut mit weiteren Studien übereinstimmt (Cao et al., 2017; Kraus et al., 2007; Lomarev et al., 2002). Unterschiede im individuellen Ansprechverhalten auf tVNS sind ein wichtiges Thema für zukünftige Studien.

## **6.4 Diskussion des Einflusses der Transkutanen Vagusnervstimulation auf das Default Mode Netzwerk**

In unserer Analyse fanden wir bei relativ geringer Fallzahl und nur kurzer sowie einmaliger Stimulation lediglich unkorrigierte Ergebnisse hinsichtlich eines Einflusses von tVNS auf das DMN.

Die 25Hz-Stimulation zeigte keine Effekte in der Gesamtgruppe. Betrachtet man die Untergruppen einzeln ergeben sich Verringerungen der funktionellen Konnektivität zwischen DMN und Teilen des linken und rechten Gyrus frontalis superior bei Rückenschmerzpatienten. Bei den gesunden Kontrollen ergibt sich eine verringerte funktionelle Konnektivität zwischen DMN und dem Lobulus parietalis inferior, welcher

bereits während Stimulation Deaktivierungen zeigte. Im Subkollektiv mit artefaktfreien MRT-Daten zeigten sich keine signifikanten Effekte.

Nach 1Hz-Stimulation zeigten sich zahlreiche Effekte in der Gesamtpopulation mit verringerter funktioneller Konnektivität zum DMN beidseits temporal und am Lobulus parietalis inferior und gesteigerter funktioneller Konnektivität zum DMN beidseits cerebellär. In der Gruppe der Rückenschmerzpatienten stellen sich Cluster in der Zentralregion mit verringerter funktioneller Konnektivität zum DMN bei hohem Signifikanzniveau dar ( $p < 0.001$ ). In der gesunden Kontrollgruppe zeigt sich eine verminderte funktionelle Konnektivität zwischen DMN und posteriorem Cingulum. Die Ergebnisse konnten zwar nicht im Subkollektiv repliziert werden, allerdings ergeben sich hier, vor und nach 1Hz-Stimulation in der Gesamtgruppe signifikante Steigerungen der funktionellen Konnektivität zwischen DMN und Hirnstamm, interessanterweise in der Region des linken periaquäduktalen Grau und angrenzend an die Region des oberen Ncl. tractus solitarius sowie Locus coeruleus. Bei explorativ geringer gewähltem Signifikanzniveau stellen sich dabei auch symmetrische Effekte auf der Gegenseite dar.

Zunächst bleibt festzuhalten, dass verschiedene Regionen durch 1Hz- oder 25Hz-Stimulation angesprochen wurden, was eine frequenzabhängige Wirkung der tVNS impliziert, welche bereits für die invasive VNS bekannt ist (Chae et al., 2003).

Im Weiteren ist es wichtig den Signalpfad der tVNS nachzuvollziehen, welcher über die Kerngebiete des Hirnstamms verläuft (Frangos et al., 2015). Eine Aktivierung des Ncl. tractus solitarius sowie des Locus coeruleus durch tVNS wurde bereits mehrfach durch paradigma-basiertes fMRT gezeigt (Dietrich et al., 2008; Frangos et al., 2015; Garcia et al., 2017; Kraus et al., 2013), eine Änderung der funktionellen Konnektivität zwischen Ncl. tractus solitarius und DMN, wie in unseren Daten nach 1Hz-Stimulation, ist bisher nicht dokumentiert. Ein Ansprechen des Locus coeruleus impliziert zusätzlich eine Beeinflussung der Schaltzentren einer möglichen antiepileptischen Wirkung durch tVNS, analog zur invasiven VNS (Krahl et al., 1998). Insgesamt bieten unsere Daten zumindest für die 1Hz-Stimulation deutliche Hinweise auf Überhangseffekte kritischer Hirnstammregionen welche durch ihre weitreichenden Verbindungen auch im Einklang mit kortikalen und subkortikalen Effekten stehen (George et al., 2004). Möglicherweise bedingt die optimale Datenqualität das Auftreten dieser Ergebnisse in der Subpopulation bzw. deren Fehlen in der Gesamtgruppe. In den Untergruppen ist bei lediglich geringer Anzahl an Datensätzen eine nicht ausreichende statistische power der wahrscheinlichste Grund für die fehlende Reproduktion der Ergebnisse. Der fehlende Nachweis von De-

/Aktivierungen des Hirnstamms während Stimulation lässt sich möglicherweise durch die Analyse des gesamten Untersuchungsbereichs mit Filterung über ein FWHM von 5mm erklären (Frangos et al., 2015).

Das Muster aus kortikalen und Subkortikalen Änderungen der Konnektivität zum DMN gibt Hinweise auf mögliche und beschriebene klinische Effekte der tVNS:

Die bilaterale Reduktion der funktionellen Konnektivität von präfrontalen Arealen in der Patientengruppe nach 25Hz-Stimulation deckt sich mit den Ergebnissen aus der GLM basierten Analyse, welche eine Reduktion des BOLD-Signals unmittelbar während Stimulation zeigte. Dies impliziert einen zumindest kurzzeitigen Überhangseffekt. Eine Reduktion der funktionellen Konnektivität entsprechender Areale in der Kontrollgruppe erreicht keine Signifikanz. Entsprechende BOLD-Änderungen während Stimulation fielen verglichen mit der Patientengruppe bereits geringer aus, sodass hier möglicherweise ein vergleichsweise kleinerer oder fehlender Überhang besteht.

Trotz fehlender Deaktivierungen während 1Hz-Stimulation, tritt eine Minderung der funktionellen Konnektivität in präcentralen Arealen in der Patientengruppe auf. Eine gesteigerte funktionelle Konnektivität wurde in diesen Arealen bei Migränepatienten mit Aura beschrieben (Lo Buono et al., 2017). Eine Verringerung in der funktionellen Konnektivität, könnte hier also einen möglichen Wirkmechanismus der beschriebenen symptomlindernden Wirkung durch tVNS bei Migräneerkrankungen darstellen (Straube et al., 2015).

Bilaterale cerebelläre Effekte bei 1Hz in der Gesamtpopulation decken sich mit seed-basierten Ergebnissen bei depressiven Patienten nach Therapie mit tVNS (Tu et al., 2018). Eine erhöhte cerebelläre Konnektivität zum DMN wird mit einer depressiven Symptomatik in Verbindung gebracht, welche jedoch im Gegensatz zur antidepressiven Wirkung von tVNS steht (Fang et al., 2015; Guo et al., 2015). Eine Verbindung zwischen funktioneller Konnektivität von DMN und Cerebellum mit Schmerzkrankungen wurde bisher nicht beschrieben, das Cerebellum selbst spielt jedoch eine große Rolle im Rahmen der nozizeptiven Verarbeitung und Schmerzmodulation (Moulton et al., 2010). Die Auswirkung dieser Effekte auf chronischen Schmerz erfordert einer Betrachtung in weiteren Studien.

Die funktionelle Konnektivität des limbischen Systems zum DMN wird an verschiedenen Stellen verändert. Die funktionelle Konnektivität des posterioren Cingulum erscheint in der gesunden Kontrollgruppe nach 1Hz-Stimulation erhöht, die funktionelle Konnektivität von Teilen des Gyrus paracinguli nach 25Hz-Stimulation bei Rückenschmerzpatienten

vermindert. Für das unterschiedliche Ansprechverhalten zwischen den Gruppen bieten neuroplastische Veränderungen durch chronischen Schmerz Erklärungsansätze, welche insbesondere limbische Areale betreffen (Apkarian et al., 2011; Baliki et al., 2008). Das posteriore Cingulum stellt einen zentralen Knoten des DMN, dessen Konnektivität bei zahlreichen Erkrankungen gestört sein kann (Leech and Sharp, 2014). Bei Depression konnte eine erhöhte Korrelation der Aktivität von subgenuealem Kortex und posteriorem Cingulum nachgewiesen werden. Betrachtet man die Tendenz zur Aktivitätsminderung und zur verringerten Konnektivität des subgenuealen Kortex in unseren Daten, könnte eine Konnektivitätssteigerung des posterioren Cingulum als weiterer Mechanismus einer antidepressiven Wirkung gedeutet werden (Berman et al., 2011).

Gesteigerte funktionelle Konnektivität im Lobulus parietalis superior bzw. Precuneus bei 1Hz in der Gesamtgruppe und bei 25Hz in der gesunden Kontrollgruppe, deuten vorwiegend auf redundante Effekte einer unspezifischen Stimulation des ABVN hin.

Änderungen der funktionellen Konnektivität zur Insula als zentrale Struktur der Schmerzmatrix konnten wir nicht feststellen, in der Gruppe der Rückenschmerzpatienten möglicherweise auch wegen dort gut etablierter chronischer Veränderungen der funktionellen Konnektivität (Baliki et al., 2008).

Der direkte Einfluss von tVNS auf das DMN wurde bisher lediglich bei Patienten mit Depression beschrieben. Gegenüber Sham-Stimulation führte tVNS zu einer Verringerung der funktionellen Konnektivität zum DMN von Parahippocampus und Insula sowie zu einer Steigerung der funktionellen Konnektivität zum DMN von präfrontalem Cortex und Precuneus. Diese Effekte korrelierten mit einer verbesserten Symptomatik (Fang et al., 2015). Genannte Ergebnisse überschneiden sich in ihrer Lokalisation teils mit unseren Daten. In der Patientengruppe stellten sich beidseits im Bereich des präfrontalen Cortex Cluster mit verringerter funktioneller Konnektivität zum DMN nach 25Hz-Stimulation dar. Die unterschiedliche Effektrichtung zwischen beiden Studien deutet insgesamt auf eine veränderte Ansprechbarkeit frontaler Areale hin. Bekanntermaßen besitzt das DMN bei Schmerzpatienten eine reduzierte Ausprägung, was mit der akuten Symptomatik korrelieren kann (Baliki et al., 2014). In der Zusammenschau ist eine Beeinflussung der funktionellen Konnektivität daher auch durch eine Zunahme der Schmerzsymptome während der Untersuchung zu diskutieren. Die überlappenden Deaktivierungen während Stimulation in der Patienten- und Kontrollgruppe deuten jedoch auf Effekte durch die tVNS,

Die Ergebnisse repräsentieren starke Hinweise auf eine Modulation des DMN durch tVNS und das bereits nach einer einmaligen Stimulationsdauer von lediglich 20 Minuten.

Sämtliche andere Studien mit einer ähnlichen Fragestellung wurden longitudinal über mehrere Wochen mit täglichen Stimulationen außerhalb einer MRT-Umgebung durchgeführt, was zum einen, einen zeitlich additiven Effekt der tVNS impliziert, und zum anderen das niedrige Signifikanzniveau unserer Ergebnisse erklärt. Unsere resting-state, wie unsere paradigma-basierten Ergebnisse deuten auf eine Beeinflussung verschiedener Strukturen durch tVNS hin, was, übereinstimmend mit mehreren Studien (Fang et al., 2015; Liu et al., 2016; Tu et al., 2018; Wang et al., 2017), insbesondere eine Rationale bezüglich der Beeinflussung einer depressiven Symptomatik bietet, von der auch Patienten mit chronischen Schmerzen profitieren könnten. Das fehlende Ansprechen somatosensorischer Areale wie etwa Insula, deutet auf eine nachrangigere Rolle dieser Areale innerhalb der Effekte der tVNS hin.

Die vorliegende Pilotstudie konnte bereits weitreichende zentrale Effekte durch tVNS nachweisen. Nachfolgende Studien sollten langfristig angelegt sein, eine ausreichend hohe Teilnehmerzahl besitzen und klinische Effekte mit funktionellen Veränderungen korrelieren. Insbesondere gilt es, Parameter zu finden, welche ein klinisches Ansprechen durch tVNS präzisieren können. Durch die einfache Verwendbarkeit der tVNS, besitzt sie ein großes Potenzial als Therapieinstrument eine große Anwenderschaft mit chronischen Schmerzerkrankungen und Depression zu erreichen.

## 7 Zusammenfassung und Ausblick

Die invasive Stimulation des N. vagus stellt eine zugelassene Therapiemöglichkeit für Depression und Epilepsie dar und zeigt des Weiteren positive Effekte auf den Verlauf von Schmerzerkrankungen. Sie geht mit einer aufwendigen Operation einher und erfordert den Verbleib von Elektroden und Stromaggregaten im Körper. Durch die Innervation von Teilen der Ohrmuschel durch den N. vagus bietet sich die Rationale für eine einfacher verwendbare transkutane Vagusnervstimulation, welche mit externen Elektroden arbeitet und in kleineren Studien bereits eine Reduktion der Schmerzwahrnehmung zeigte (Busch et al., 2013).

Die durchgeführte Studie hatte zum Ziel, die Wirkung der transkutanen Vagusnervstimulation auf die Wahrnehmung akuter Schmerzreize sowie den Einfluss der Stimulation auf Gehirnareale und funktionelle Ruhenetzwerke zu untersuchen.

Hierzu wurden gesunde Kontrollprobanden und Patienten mit chronischem lumbalem Rückenschmerz mit elektrischer Reiztestung und funktioneller Magnetresonanztomographie, innerhalb des MRTs vor, während und nach Stimulation untersucht. In einem doppelt-verblindeten Design wurden hierbei an verschiedenen Terminen eine 25Hz- und eine 1Hz-Stimulation verwendet.

Insgesamt wurden 20 Patienten mit chronischem lumbalem Rückenschmerz und 20 gesunde Kontrollprobanden eingeschlossen. Ein Subkollektiv mit besonders hochwertigen MRT-Daten wurde zusätzlich zur Plausibilitätsprüfung untersucht. Ein elektrisches Reizparadigma konnte keinen Einfluss der Schmerzwahrnehmung nach der 10-minütigen Stimulation zeigen. In beiden Gruppen zeigten sich deutliche bilaterale Deaktivierungen -u. a.- limbischer Areale während 25Hz-Stimulation, welche in der Patientengruppe größer ausfielen. Die 1Hz-Stimulation konnte insbesondere in der Kontrollgruppe somatosensorische Areale aktivieren. Nach der kurzen Stimulationsdauer stellten sich nur unkorrigiert signifikante Einflüsse auf das Default Mode Netzwerk dar. Interessanterweise ergab sich nach 25Hz-Stimulation in der Patientengruppe eine Minderung der funktionellen Konnektivität in limbischen Arealen, welche bereits während Stimulation deaktiviert wurden. Nach 1Hz-Stimulation zeigte sich mitunter eine verstärkte Konnektivität von Hirnstammarealen und beider Kleinhirnhemisphären.

Die unmittelbaren Effekte während Stimulation stehen in Einklang mit vorbeschriebenen Aktivierungen und Deaktivierungen bei invasiver Vagusnervstimulation, welche über die normale somatosensorische Verarbeitung hinaus gehen. Da beide Stimulationskonditionen

hierbei unterschiedliche zentrale Areale ansprechen, ist von einem frequenzabhängigen Effektmuster auszugehen, welches auch für die invasive Vagusnervstimulation beschrieben ist (Chae et al., 2003). Relativ schwache Effekte auf das Default Mode Netzwerk sind mutmaßlich auf die nur einmalige und kurze Stimulation zurückzuführen, implizieren jedoch einen Überhangseffekt der Stimulation. Unterschiede zwischen den Gruppen sind möglicherweise durch neuroplastische Prozesse im Rahmen der chronischen Schmerzerkrankung zu sehen. Das Ansprechen von limbischen Arealen bietet mögliche Wirkmechanismen auf bereits beschriebene antidepressive Effekte der transkutanen Vagusnervstimulation (Kraus et al., 2007).

Trotz einer fehlenden Wirkung auf das akute Schmerzempfinden könnten chronische Schmerzpatienten allein aufgrund der hohen Komorbidität mit depressiven Erkrankungen von dieser einfachen und risikoarmen Behandlung profitieren. Weitere longitudinale Studien sind notwendig, um die klinische Wirksamkeit der transkutanen Vagusnervstimulation genauer zu erforschen und reproduzierbare Effekte auf funktionelle Ruhenetzwerke nachzuweisen.



## 8 Literaturverzeichnis

- Agostoni, E., Chinnock, J.E., Daly, M.D.B., Murray, J.G., 1957. Functional and histological studies of the vagus nerve and its branches to the heart, lungs and abdominal viscera in the cat. *J. Physiol.* 135, 182–205.
- Almeida, T.F., Roizenblatt, S., Tufik, S., 2004. Afferent pain pathways: A neuroanatomical review. *Brain Res.* 1000, 40–56. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2003.10.073>
- Amemori, K., Graybiel, A.M., 2012. Localized microstimulation of primate pregenual cingulate cortex induces negative decision-making. *Nat. Neurosci.* 15, 776–785. <https://doi.org/10.1038/nn.3088>
- Apkarian, a. V., Bushnell, M.C., Treede, R.-D., Zubieta, J.-K., 2005. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur. J. Pain* 9, 463–463. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2004.11.001>
- Apkarian, a. V., Hashmi, J. a., Baliki, M.N., 2011. Pain and the brain: Specificity and plasticity of the brain in clinical chronic pain. *Pain* 152, S49–S64. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.11.010>
- Arslan, M., 1960. The Innervation of the Middle Ear. *Proc. R. Soc. Med.* 53, 1068–1074.
- Aumüller, G., 2006. *Anatomie*, 1st ed. Thieme, Stuttgart.
- Badran, B.W., Dowdle, L.T., Mithoefer, O.J., LaBate, N.T., Coatsworth, J., Brown, J.C., DeVries, W.H., Austelle, C.W., McTeague, L.M., George, M.S., 2017. Neurophysiologic effects of transcatheter vagus nerve stimulation (taVNS) via electrical stimulation of the tragus: A concurrent taVNS/fMRI study and review. *Brain Stimul.* <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.12.009>
- Baliki, M.N., Baria, A.T., Apkarian, A.V., 2011. Behavioral/Systems/Cognitive The Cortical Rhythms of Chronic Back Pain 31, 13981–13990. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1984-11.2011>
- Baliki, M.N., Chialvo, D.R., Geha, P.Y., Levy, R.M., Harden, R.N., Parrish, T.B., Apkarian, A. V., 2006. Chronic Pain and the Emotional Brain: Specific Brain Activity Associated with Spontaneous Fluctuations of Intensity of Chronic Back Pain. *J. Neurosci.* 26, 12165–12173. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3576-06.2006>
- Baliki, M.N., Geha, P.Y., Apkarian, a. V., Chialvo, D.R., 2008. Beyond Feeling: Chronic Pain Hurts the Brain, Disrupting the Default-Mode Network Dynamics. *J. Neurosci.* 28, 1398–1403. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4123-07.2008>
- Baliki, M.N., Mansour, A.R., Baria, A.T., Apkarian, a. V., 2014. Functional Reorganization of the Default Mode Network across Chronic Pain Conditions. *PLoS One* 9, e106133. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106133>
- Baliki, M.N., Petre, B., Torbey, S., Herrmann, K.M., Huang, L., Schnitzer, T.J., Fields, H.L., Apkarian, a V., 2012. Corticostriatal functional connectivity predicts transition to chronic back pain. *Nat. Neurosci.* 15, 1117–1119. <https://doi.org/10.1038/nn.3153>
- Barbanti, P., Grazi, L., Egeo, G., Padovan, A.M., Liebler, E., Bussone, G., 2015. Non-invasive vagus nerve stimulation for acute treatment of high-frequency and chronic migraine: an open-label study. *J. Headache Pain* 16, 61. <https://doi.org/10.1186/s10194-015-0542-4>
- Beckmann, C.F., DeLuca, M., Devlin, J.T., Smith, S.M., 2005. Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* 360, 1001–1013. <https://doi.org/10.1098/rstb.2005.1634>
- Beckmann, C.F., Mackay, C.E., Filippini, N., Smith, S.M., 2009. Group comparison of resting-state FMRI data using multi-subject ICA and dual regression 181.

- Ben-Menachem, E., Hamberger, A., Hedner, T., Hammond, E.J., Uthman, B.M., Slater, J., Treig, T., Stefan, H., Ramsay, R.E., Wernicke, J.F., Wilder, B.J., 1995. Effects of vagus nerve stimulation on amino acids and other metabolites in the CSF of patients with partial seizures. *Epilepsy Res.* 20, 221–227. [https://doi.org/10.1016/0920-1211\(94\)00083-9](https://doi.org/10.1016/0920-1211(94)00083-9)
- Berman, M.G., Peltier, S., Nee, D.E., Kross, E., Deldin, P.J., Jonides, J., 2011. Depression, rumination and the default network. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* 6, 548–555. <https://doi.org/10.1093/scan/nsq080>
- Biswal, B., Zerrin Yetkin, F., Haughton, V.M., Hyde, J.S., 1995. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar mri. *Magn. Reson. Med.* 34, 537–541. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910340409>
- Bohotin, C., Scholsem, M., Multon, S., Martin, D., Bohotin, V., Schoenen, J., 2003. Vagus nerve stimulation in awake rats reduces formalin-induced nociceptive behaviour and fos-immunoreactivity in trigeminal nucleus caudalis. *Pain* 101, 3–12. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(02\)00301-9](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(02)00301-9)
- Borckardt, J.J., Ms, F.A.K., Rn, B.A., Lpn, A.W., George, M.S., Borckardt, J.J., Kozel, F.A., Anderson, B., Walker, A., George, M.S., 2005. Vagus nerve stimulation affects pain perception in depressed adults 10.
- Boswell, M. V., Cole, B.E., Weiner, R.S., 2006. *Weiner's Pain Management: A Practical Guide for Clinicians*. CRC Press, Boca Raton.
- Buckner, R.L., Andrews-Hanna, J.R., Schacter, D.L., 2008. The brain's default network: Anatomy, function, and relevance to disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1124, 1–38. <https://doi.org/10.1196/annals.1440.011>
- Busch, V., Zeman, F., Heckel, A., Menne, F., Ellrich, J., Eichhammer, P., 2013. The effect of transcutaneous vagus nerve stimulation on pain perception-An experimental study. *Brain Stimul.* 6, 202–209. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2012.04.006>
- Bushnell, M.C., Čeko, M., Low, L.A., 2013. Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. *Nat. Rev. Neurosci.* 14, 502–511. <https://doi.org/10.1038/nrn3516>
- Calhoun, V., Ica, U., 2013. Unmixing fMRI with independent component analysis. <https://doi.org/10.1109/MEMB.2006.1607672>
- Campbell, C., Muncer, S.J., 2005. The causes of low back pain : a network analysis 60, 409–419. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2004.05.013>
- Campbell, S., MacQueen, G., 2004. The role of the hippocampus in the pathophysiology of major depression. *J. Psychiatry Neurosci.* 29, 417–426.
- Cao, J., Lu, K.H., Powley, T.L., Liu, Z., 2017. Vagal nerve stimulation triggers widespread responses and alters large-scale functional connectivity in the rat brain. *PLoS One* 12, 1–17. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189518>
- Cauda, F., Sacco, K., D'Agata, F., Duca, S., Cocito, D., Geminiani, G., Migliorati, F., Isoardo, G., 2009a. Low-frequency BOLD fluctuations demonstrate altered thalamocortical connectivity in diabetic neuropathic pain. *BMC Neurosci.* 10, 138. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-10-138>
- Cauda, F., Sacco, K., Duca, S., Cocito, D., D'Agata, F., Geminiani, G.C., Canavero, S., 2009b. Altered resting state in diabetic neuropathic pain. *PLoS One* 4, e4542. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004542>
- Chae, J.-H., Nahas, Z., Lomarev, M., Denslow, S., Lorberbaum, J.P., Bohning, D.E., George, M.S., 2003. A review of functional neuroimaging studies of vagus nerve stimulation (VNS). *J. Psychiatr. Res.* 37, 443–455. [https://doi.org/10.1016/S0022-3956\(03\)00074-8](https://doi.org/10.1016/S0022-3956(03)00074-8)
- Chakravarthy, K., Chaudhry, H., Williams, K., Christo, P.J., 2015. Review of the Uses of Vagal Nerve Stimulation in Chronic Pain Management. *Curr. Pain Headache Rep.* 19. <https://doi.org/10.1007/s11916-015-0528-6>

- Clancy, J.A., Deuchars, S.A., Deuchars, J., 2013. The wonders of the Wanderer. *Exp. Physiol.* 98, 38–45. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2012.064543>
- Conway, C.R., Chibnall, J.T., Anne, M., Price, J.L., Snyder, A.Z., Mintun, M.A., Craig, A.D.B., Cornell, M.E., Perantie, D.C., Giuffra, L.A., Bucholz, R.D., Sheline, Y.I., 2013. Brain Stimulation Association of Cerebral Metabolic Activity Changes with Vagus Nerve Stimulation Antidepressant Response in Treatment-Resistant Depression 6, 788–804.
- Craig, A.D. (Bud), 2003. PAIN MECHANISMS: Labeled Lines Versus Convergence in Central Processing. *Annu. Rev. Neurosci.* 26, 1–30. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.26.041002.131022>
- Cunningham, J.T., Mifflin, S.W., Gould, G.G., Frazer, A., 2008. Induction of c-Fos and DeltaFosB immunoreactivity in rat brain by Vagal nerve stimulation. *Neuropsychopharmacology* 33, 1884–95. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301570>
- Damoiseaux, J.S., Greicius, Æ.M.D., 2009. Greater than the sum of its parts : a review of studies combining structural connectivity and resting-state functional connectivity. <https://doi.org/10.1007/s00429-009-0208-6>
- Demyttenaere, K., Bruffaerts, R., Lee, S., Kovess, V., Angermeyer, M.C., Levinson, D., Girolamo, G. De, Nakane, H., Mneimneh, Z., Lara, C., Graaf, R. De, Margaret, K., Gureje, O., Stein, D.J., Maria, J., Bromet, E.J., Kessler, R.C., Alonso, J., Korff, M. Von, 2007. Mental disorders among persons with chronic back or neck pain : Results from the world mental health surveys 129, 332–342. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.01.022>
- Deyo, R. a., Dworkin, S.F., Amtmann, D., Andersson, G., Borenstein, D., Carragee, E., Carrino, J., Chou, R., Cook, K., Delitto, A., Goertz, C., Khalsa, P., Loeser, J., Mackey, S., Panagis, J., Rainville, J., Tosteson, T., Turk, D., Korff, M. Von, Weiner, D.K., 2014. Report of the NIH task force on research standards for chronic low back pain. *Pain Med. (United States)* 15, 1249–1267. <https://doi.org/10.1111/pme.12538>
- Dietrich, S., Smith, J., Scherzinger, C., Hofmann-Preiß, K., Freitag, T., Eisenkolb, A., Ringler, R., 2008. A novel transcutaneous vagus nerve stimulation leads to brainstem and cerebral activations measured by functional MRI. *Biomed. Tech.* 53, 104–111. <https://doi.org/10.1515/BMT.2008.022>
- Dostrovsky, J.O., 2000. Role of thalamus in pain. *Prog Brain Res* 129, 245–257. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(00\)29018-3](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(00)29018-3)
- Fales, C.L., Barch, D.M., Rundle, M.M., Mintun, M.A., Snyder, A.Z., Cohen, J.D., Mathews, J., Sheline, Y.I., 2008. Altered Emotional Interference Processing in Affective and Cognitive-Control Brain Circuitry in Major Depression. *Biol. Psychiatry* 63, 377–384. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.06.012>
- Fales, C.L., Barch, D.M., Rundle, M.M., Mintun, M.A., Mathews, J., Snyder, A.Z., Sheline, Y.I., 2010. Antidepressant treatment normalizes hypoactivity in dorsolateral prefrontal cortex during emotional interference processing in major depression. *J. Affect. Disord.* 112, 206–211. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.04.027>
- Fang, J., Rong, P., Hong, Y., Fan, Y., Liu, J., Wang, H., Zhang, G., Chen, X., Shi, S., Wang, L., Liu, R., Hwang, J., Li, Z., Tao, J., Wang, Y., Zhu, B., Kong, J., 2016. Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation Modulates Default Mode Network in Major Depressive Disorder. *Biol. Psychiatry* 79, 266–273. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.03.025>
- Farmer, M. a., Baliki, M.N., Apkarian, a. V., 2012. A dynamic network perspective of chronic pain. *Neurosci. Lett.* 520, 197–203. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2012.05.001>
- Fitzgerald, P.B., Oxley, T.J., Laird, A.R., Kulkarni, J., Egan, G.F., Daskalakis, Z.J., 2006. An analysis of functional neuroimaging studies of dorsolateral prefrontal cortical activity in depression. *Psychiatry Res. - Neuroimaging* 148, 33–45. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2006.04.006>

- Lange, G., Janal, M.N., Maniker, A., FitzGibbons, J., Fobler, M., Cook, D., Natelson, B.H., 2011. Safety and Efficacy of Vagus Nerve Stimulation in Fibromyalgia: A Phase I/II Proof of Concept Trial. *Pain Med.* 12, 1406–1413. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2011.01203.x>
- Foley, J., Dubois, F.S., 1936. Quantitative studies of the vagus nerve in the cat. *J Comp Neurol* 67, 49–67.
- Fornai, F., Ruffoli, R., Giorgi, F.S., Paparelli, A., 2011. The role of locus coeruleus in the antiepileptic activity induced by vagus nerve stimulation. *Eur. J. Neurosci.* 33, 2169–2178. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2011.07707.x>
- Frangos, E., Ellrich, J., Komisaruk, B.R., 2015. Non-invasive access to the vagus nerve central projections via electrical stimulation of the external ear: FMRI evidence in humans, *Brain Stimulation.* Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.11.018>
- Friston, K.J., Frith, C.D., Liddle, P.F., Frackowiak, R.S., 1993. Functional connectivity: the principal-component analysis of large (PET) data sets. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 13, 5–14. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.1993.4>
- Fulbright, R.K., Troche, C.J., Skudlarski, P., Gore, J.C., Wexler, B.E., 2001. Functional MR Imaging of Regional Brain Activation Associated with the Affective Experience of Pain. *Am. J. Roentgenol.* 177, 1205–1210. <https://doi.org/10.2214/ajr.177.5.1771205>
- Furlan, A.D., Pennick, V., Bombardier, C., van Tulder, M., 2009. 2009 updated method guidelines for systematic reviews in the Cochrane Back Review Group. *Spine (Phila. Pa. 1976).* 34, 1929–1941. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e3181b1c99f>
- Garcia, R.G., Lin, R.L., Lee, J., Kim, J., Barbieri, R., Sclocco, R., Wasan, A.D., Edwards, R.R., Rosen, B.R., Hadjikhani, N., Napadow, V., 2017. Modulation of brainstem activity and connectivity by respiratory-gated auricular vagal afferent nerve stimulation in migraine patients. *Pain* 158, 1461–1472. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000930>
- Gatchel, R.J., Peng, Y.B., Peters, M.L., Fuchs, P.N., Turk, D.C., 2007. The biopsychosocial approach to chronic pain: scientific advances and future directions. *Psychol. Bull.* 133, 581–624. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.133.4.581>
- George, M.S., Nahas, Z., Bohning, D.E., Mu, Q., Andrew Kozel, F., Borckhardt, J., Denslow, S., 2004. Mechanisms of action of vagus nerve stimulation (VNS). *Clin. Neurosci. Res.* 4, 71–79. <https://doi.org/10.1016/j.cnr.2004.06.006>
- Goffaux, P., Girard-Tremblay, L., Marchand, S., Daigle, K., Whittingstall, K., 2014. Individual Differences in Pain Sensitivity Vary as a Function of Precuneus Reactivity. *Brain Topogr.* 27, 366–374. <https://doi.org/10.1007/s10548-013-0291-0>
- Greicius, M.D., Krasnow, B., Reiss, A.L., Menon, V., 2003. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 100, 253–8. <https://doi.org/10.1073/pnas.0135058100>
- Griffanti, L., Salimi-Khorshidi, G., Beckmann, C.F., Auerbach, E.J., Douaud, G., Sexton, C.E., Zsoldos, E., Ebmeier, K.P., Filippini, N., Mackay, C.E., Moeller, S., Xu, J., Yacoub, E., Baselli, G., Ugurbil, K., Miller, K.L., Smith, S.M., 2014. ICA-based artefact removal and accelerated fMRI acquisition for improved resting state network imaging. *Neuroimage* 95, 232–247. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.03.034>
- Guo, W., Liu, F., Liu, J., Yu, M., Zhang, Z., Liu, G., Xiao, C., Zhao, J., 2015. Increased cerebellar-default-mode-network connectivity in drug-naive major depressive disorder at rest. *Medicine (Baltimore).* 94, e560–e560. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000560>
- Harstall, C., Ospina, M., 2003. How Prevalent Is Chronic Pain? PAIN Clinical Updates. Volume 11 Issue 2, <https://www.iasp-pain.org/PublicationsNews/NewsletterIssue.aspx?ItemNumber=2136>
- Hays, S.A., Rennaker, R.L., Kilgard, M.P., 2013. Targeting plasticity with vagus nerve stimulation to treat neurological disease, 1st ed, *Progress in Brain Research.* Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63327-9.00010-2>

- Hein, E., Nowak, M., Kiess, O., Biermann, T., Bayerlein, K., Kornhuber, J., Kraus, T., 2013. Auricular transcutaneous electrical nerve stimulation in depressed patients: a randomized controlled pilot study. *J. Neural Transm.* 120, 821–7. <https://doi.org/10.1007/s00702-012-0908-6>
- Henry, T., 2001. Anatomical, experimental, and mechanistic investigations., in: Schmidt, D., Schachter, S.C. (Eds.), *Vagus Nerve Stimulation*. Taylor & Francis, pp. 1–29.
- Henry, T.R., 2000. Functional imaging studies of epilepsy therapies. *Adv. Neurol.* 83, 305–317.
- Henry, T.R., Bakay, R.A., Votaw, J.R., Pennell, P.B., Epstein, C.M., Faber, T.L., Grafton, S.T., Hoffman, J.M., 1998. Brain blood flow alterations induced by therapeutic vagus nerve stimulation in partial epilepsy: I. Acute effects at high and low levels of stimulation. *Epilepsia* 39, 983–990.
- Henry, T.R., Bakay, R.A.E., Pennell, P.B., Epstein, C.M., Votaw, J.R., 2004. Brain Blood-flow Alterations Induced by Therapeutic Vagus Nerve Stimulation in Partial Epilepsy: II . Prolonged Effects at High and Low Levels of Stimulation 45, 1064–1070.
- Heuvel, M.P. Van Den, Pol, H.E.H., 2010. Exploring the brain network : A review on resting-state fMRI functional connectivity. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 20, 519–534. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2010.03.008>
- Hord, E.D., Evans, M.S., Mueed, S., Adamolekun, B., Naritoku, D.K., 2003. The Effect of Vagus Nerve Stimulation on Migraines. *J. Pain* 4, 530–534. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2003.08.001>
- Hoy, D., Bain, C., Williams, G., March, L., Brooks, P., Blyth, F., Woolf, A., Vos, T., Buchbinder, R., 2012. A systematic review of the global prevalence of low back pain. *Arthritis Rheum.* 64, 2028–2037. <https://doi.org/10.1002/art.34347>
- Huettel, S.A., 2008. *Functional Magnetic Resonance Imaging*, second. ed., Sinauer Associates, Sunderland.
- Iannetti, G.D., Mouraux, a., 2010. From the neuromatrix to the pain matrix (and back). *Exp. Brain Res.* 205, 1–12. <https://doi.org/10.1007/s00221-010-2340-1>
- Janner, H., Klausenitz, C., Hahnenkamp, K., Usichenko, T.I., 2018. Effects of Electrical Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation on the Perceived Intensity of Repetitive Painful Heat Stimuli: A Blinded Placebo- and Sham- Controlled Randomized Crossover Investigation XXX, 1–8. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002820>
- Jenkinson, M., Bannister, P., Brady, M., Smith, S., 2002. Improved Optimization for the Robust and Accurate Linear Registration and Motion Correction of Brain Images 841, 825–841. <https://doi.org/10.1006/nimg.2002.1132>
- Joachim, K., Frank, S., 2007. *Duale Reihe - Anatomie*, erste Aufl. ed. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
- Job, A., Paucod, J.-C., O’Beirne, G.A., Delon-Martin, C., 2011. Cortical representation of tympanic membrane movements due to pressure variation: An fMRI study. *Hum. Brain Mapp.* 32, 744–749. <https://doi.org/10.1002/hbm.21063>
- Johnson, M.I., Hajela, V.K., Ashton, C.H., Thompson, J.W., 1991. The effects of auricular transcutaneous electrical nerve stimulation ( TENS ) on experimental pain threshold and autonomic function in healthy subjects 46, 337–342.
- Juniper, M., 2009. Expert Opinion on Pharmacotherapy The epidemiology , economic burden , and pharmacological treatment of chronic low back pain in France , Germany , Italy , Spain and the UK : a literature-based review The epidemiology , economic burden , and pharmacologic 6566. <https://doi.org/10.1517/14656560903304063>
- Kim, S.-G., Ogawa, S., 2012. Biophysical and Physiological Origins of Blood Oxygenation Level-Dependent fMRI Signals. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 32, 1188–1206. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2012.23>

- Komisaruk, B.R., Whipple, B., Crawford, A., Grimes, S., Liu, W.-C., Kalnin, A., Mosier, K., 2004. Brain activation during vaginocervical self-stimulation and orgasm in women with complete spinal cord injury: fMRI evidence of mediation by the Vagus nerves. *Brain Res.* 1024, 77–88. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2004.07.029>
- Krahl, S., Clark, K., 2012. Vagus nerve stimulation for epilepsy: A review of central mechanisms. *Surg. Neurol. Int.* 3, 255. <https://doi.org/10.4103/2152-7806.103015>
- Krahl, S.E., Clark, K.B., Smith, D.C., Browning, R.A., 1998. Locus coeruleus lesions suppress the seizure-attenuating effects of vagus nerve stimulation. *Epilepsia* 39, 709–714. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1998.tb01155.x>
- Kraus, T., Hösl, K., Kiess, O., Schanze, A., Kornhuber, J., Forster, C., 2007. BOLD fMRI deactivation of limbic and temporal brain structures and mood enhancing effect by transcutaneous vagus nerve stimulation. *J. Neural Transm.* 114, 1485–1493. <https://doi.org/10.1007/s00702-007-0755-z>
- Kraus, T., Kiess, O., Hösl, K., Terekhin, P., Kornhuber, J., Forster, C., 2013. CNS BOLD fMRI Effects of Sham-Controlled Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation in the Left Outer Auditory Canal – A Pilot Study. *Brain Stimul.* 6, 798–804. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2013.01.011>
- Laird, A.R., Fox, P.M., Eickhoff, S.B., Turner, J. a, Ray, K.L., McKay, D.R., Glahn, D.C., Beckmann, C.F., Smith, S.M., Fox, P.T., 2011. Behavioral interpretations of intrinsic connectivity networks. *J. Cogn. Neurosci.* 23, 4022–37. [https://doi.org/10.1162/jocn\\_a\\_00077](https://doi.org/10.1162/jocn_a_00077)
- Langlois, D., Chartier, S., Gosselin, D., 2010. An Introduction to Independent Component Analysis : InfoMax and FastICA algorithms 6, 31–38.
- Leblanc, A., 1992. Anatomy and Imaging of the Cranial Nerves, The effects of brief mindfulness intervention on acute pain experience: An examination of individual difference. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-97042-9>
- Lee, M.C., Tracey, I., Colvin, L., Rowbotham, D.J., 2013. Imaging pain: A potent means for investigating pain mechanisms in patients. *Br. J. Anaesth.* 111, 64–72. <https://doi.org/10.1093/bja/aet174>
- Leech, R., Sharp, D.J., 2014. The role of the posterior cingulate cortex in cognition and disease. *Brain* 137, 12–32. <https://doi.org/10.1093/brain/awt162>
- Li, K., Guo, L., Nie, J., Li, G., Liu, T., 2009. Computerized Medical Imaging and Graphics Review of methods for functional brain connectivity detection using fMRI 33, 131–139. <https://doi.org/10.1016/j.compmedimag.2008.10.011>
- Liu, J., Fang, J., Wang, Z., Rong, P., Hong, Y., Fan, Y., Wang, X., Park, J., Jin, Y., Liu, C., Zhu, B., Kong, J., 2016. Transcutaneous vagus nerve stimulation modulates amygdala functional connectivity in patients with depression. *J. Affect. Disord.* 205, 319–326. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.08.003>
- Lo Buono, V., Bonanno, L., Corallo, F., Pisani, L.R., Lo Presti, R., Grugno, R., Di Lorenzo, G., Bramanti, P., Marino, S., 2017. Functional connectivity and cognitive impairment in migraine with and without aura. *J. Headache Pain* 18, 72. <https://doi.org/10.1186/s10194-017-0782-6>
- Loggia, M.L., Kim, J., Gollub, R.L., Vangel, M.G., Kirsch, I., Kong, J., Wasan, A.D., Napadow, V., 2013. Default mode network connectivity encodes clinical pain: An arterial spin labeling study. *Pain* 154, 24–33. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.07.029>
- Logothetis, N.K., Pauls, J., Augath, M., Trinath, T., Oeltermann, A., 2001. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature* 412, 150–157. <https://doi.org/10.1038/35084005>
- Lomarev, M., Denslow, S., Nahas, Z., Chae, J., 2002. Vagus nerve stimulation ( VNS ) synchronized BOLD fMRI suggests that VNS in depressed adults has frequency / dose dependent effects 36, 219–227.

- Lowe, M.J., 2010. A historical perspective on the evolution of resting-state functional connectivity with MRI. *Magn. Reson. Mater. Physics, Biol. Med.* 23, 279–288. <https://doi.org/10.1007/s10334-010-0230-y>
- Lozano, A.M., Mayberg, H.S., Giacobbe, P., Hamani, C., Craddock, R.C., Kennedy, S.H., 2008. Subcallosal Cingulate Gyrus Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Depression. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.05.034>
- Marchand, S., 2008. The Physiology of Pain Mechanisms: From the Periphery to the Brain. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 34, 285–309. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2008.04.003>
- Marrosu, F., Serra, A., Maleci, A., Puligheddu, M., Biggio, G., Piga, M., 2003. Correlation between GABAA receptor density and vagus nerve stimulation in individuals with drug-resistant partial epilepsy. *Epilepsy Res.* 55, 59–70. [https://doi.org/10.1016/S0920-1211\(03\)00107-4](https://doi.org/10.1016/S0920-1211(03)00107-4)
- Mauskop, A., 2005. Vagus nerve stimulation relieves chronic refractory migraine and cluster headaches. *Cephalalgia* 25, 82–86. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2005.00611.x>
- Mayberg, H.S., Liotti, M., Brannan, S.K., McGinnis, S., Mahurin, R.K., Jerabek, P.A., Silva, J.A., Tekell, J.L., Martin, C.C., Lancaster, J.L., Fox, P.T., 1999. Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: Converging PET findings in depression and normal sadness. *Am. J. Psychiatry* 156, 675–682. <https://doi.org/10.1176/ajp.156.5.675>
- Mayberg, H.S., Lozano, A.M., Voon, V., McNeely, H.E., Seminowicz, D., Hamani, C., Schwalb, J.M., Kennedy, S.H., 2005. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron* 45, 651–660. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.02.014>
- Melzack, R., 2001. Pain and the neuromatrix in the brain. *J. Dent. Educ.* 65, 1378–1382.
- Merskey, H., Bogduk, N., 1994. IASP Task Force on Taxonomy Part III: Pain Terms, A Current List with Definitions and Notes on Usage. *IASP Task Force Taxon.* 209–214.
- Moulton, E.A., Schmahmann, J.D., Becerra, L., Borsook, D., 2010. The cerebellum and pain: passive integrator or active participator? *Brain Res. Rev.* 65, 14–27. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2010.05.005>
- Mueller, S., Costa, A., Keeser, D., Pogarell, O., Berman, A., Coates, U., Reiser, M.F., Riedel, M., Möller, H.-J., Ettinger, U., Meindl, T., 2014. The effects of methylphenidate on whole brain intrinsic functional connectivity. *Hum. Brain Mapp.* 35, 5379–5388. <https://doi.org/10.1002/hbm.22557>
- Multon, S., Schoenen, J., 2005. Pain control by vagus nerve stimulation: from animal to man...and back. *Acta Neurol. Belg.* 105, 62–67.
- Murray, E.A., Wise, S.P., Drevets, W.C., 2011. Localization of dysfunction in major depressive disorder: prefrontal cortex and amygdala. *Biol. Psychiatry* 69, e43-54. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.09.041>
- Mutso, A.A., Petre, B., Huang, L., Baliki, M.N., Torbey, S., Herrmann, K.M., Schnitzer, T.J., Apkarian, A.V., 2014. Reorganization of hippocampal functional connectivity with transition to chronic back pain. *J. Neurophysiol.* 111, 1065–1076. <https://doi.org/10.1152/jn.00611.2013>
- Nahas, Z., Teneback, C., Chae, J.-H., Mu, Q., Molnar, C., Kozel, F. a, Walker, J., Anderson, B., Koola, J., Kose, S., Lomarev, M., Bohning, D.E., George, M.S., 2007. Serial vagus nerve stimulation functional MRI in treatment-resistant depression. *Neuropsychopharmacology* 32, 1649–60. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301288>
- Napadow, V., Kim, J., Clauw, D.J., Harris, R.E., 2012. Brief Report: Decreased intrinsic brain connectivity is associated with reduced clinical pain in fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 64, 2398–2403. <https://doi.org/10.1002/art.34412>
- Napadow, V., LaCount, L., Park, K., As-Sanie, S., Clauw, D.J., Harris, R.E., 2010. Intrinsic brain connectivity in fibromyalgia is associated with chronic pain intensity. *Arthritis Rheum.* 62, 2545–2555. <https://doi.org/10.1002/art.27497>

- Nesse, R.M., 1991. What good is feeling bad? The evolutionary benefits of psychic pain. *Mood Anxiety Disord.* 6–11.
- Neugebauer, V., Li, W., Bird, G.C., Han, J.S., Neugebauer, V., Li, W., Bird, G.C., Han, J.S., 2004. Neuroscientist The Amygdala and Persistent Pain. <https://doi.org/10.1177/1073858403261077>
- 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. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(84\)90756-X](https://doi.org/10.1016/0006-8993(84)90756-X)
- Ogawa, S., Lee, T.M., Kay, A.R., 1990. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation 87, 9868–9872.
- Otti, A., Guendel, H., Ger, A.W., Zimmer, C., Noll-Hussong, M., 2013. Frequency shifts in the anterior default mode network and the salience network in chronic pain disorder. *BMC Psychiatry* 13, 1. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-13-84>
- Parise, M., Kubo, T.T.A., Doring, T.M., Tukamoto, G., Vincent, M., Gasparetto, E.L., 2014. Cuneus and fusiform cortices thickness is reduced in trigeminal neuralgia. *J. Headache Pain* 15, 17. <https://doi.org/10.1186/1129-2377-15-17>
- Patestas, M., Gartner, L.P., 2006. A Textbook of Neuroanatomy, in: A Textbook of Neuroanatomy. Wiley-Blackwell, Oxford, p. 454.
- Pavlov, V.A., Tracey, K.J., 2012. The vagus nerve and the inflammatory reflex—linking immunity and metabolism. *Nat. Rev. Endocrinol.* 8, 743.
- Peuker, E.T., Filler, T.J., 2002. The nerve supply of the human auricle. *Clin. Anat.* 15, 35–37. <https://doi.org/10.1002/ca.1089>
- Peyron, R., Frot, M., Schneider, F., Garcia-Larrea, L., Mertens, P., Barral, F.G., Sindou, M., Laurent, B., Mauguière, F., 2002. Role of operculoinsular cortices in human pain processing: converging evidence from PET, fMRI, dipole modeling, and intracerebral recordings of evoked potentials. *Neuroimage* 17, 1336–1346. <https://doi.org/10.1006/nimg.2002.1315>
- Pincus, T., Burton, A.K., Vogel, S., Field, A.P., 2002. A Systematic Review of Psychological Factors as Predictors of Chronicity / Disability in Prospective Cohorts of Low Back Pain 27, 109–120.
- Pizzagalli, D.A., 2011. Frontocingulate dysfunction in depression: Toward biomarkers of treatment response. *Neuropsychopharmacology* 36, 183–206. <https://doi.org/10.1038/npp.2010.166>
- Poldrack, R.A., Nichols, T., Mumford, J., 2011. Handbook of Functional MRI Data Analysis. Cambridge University Press, Cambridge. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511895029>
- Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, et al, E., 2001. Central Pain Pathways: The Spinothalamic Tract. Available from: *Neurosci.* 2nd Ed. Sunderl. Sinauer Assoc. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10967/>.
- Raichle, M.E., MacLeod, A.M., Snyder, A.Z., Powers, W.J., Gusnard, D.A., Shulman, G.L., 2001. A default mode of brain function. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 98, 676–82. <https://doi.org/10.1073/pnas.98.2.676>
- Randich, a., Gebhart, G.F., 1992. Vagal afferent modulation of nociception. *Brain Res. Rev.* 17, 77–99. [https://doi.org/10.1016/0165-0173\(92\)90009-B](https://doi.org/10.1016/0165-0173(92)90009-B)
- Reardon, S., 2015. Neuroscience in court: The painful truth. *Nature* 518, 474–6. <https://doi.org/10.1038/518474a>
- Rolke, R., Baron, R., Maier, C., Tölle, T.R., Treede, R.D., Beyer, A., Binder, A., Birbaumer, N. et al., 2006. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): Standardized protocol and reference values. *Pain* 123, 231–243. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.01.041>



- Sator-katzenschlager, S.M., Scharbert, G., Kozek-langenecker, S.A., Szeles, J.C., Finster, G., Schiesser, A.W., Heinze, G., Kress, H.G., 2004. The Short- and Long-Term Benefit in Chronic Low Back Pain Through Adjuvant Electrical Versus Manual Auricular Acupuncture. <https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000107941.16173.F7>
- Simons, L.E., Moulton, E.A., Linnman, C., Carpino, E., Becerra, L., Borsook, D., 2014. The human amygdala and pain: Evidence from neuroimaging. *Hum. Brain Mapp.* 35, 527–538. <https://doi.org/10.1002/hbm.22199>
- Smith, S.M., 2002. Fast Robust Automated Brain Extraction 155, 143–155. <https://doi.org/10.1002/hbm.10062>
- Steven, S., Dieter, S., 2002. Vagus Nerve Stimulation, Second Edition, in: Vagus Nerve Stimulation, Second Edition. CRC Press. <https://doi.org/10.3109/9780203627105-9>
- Straube, A., Ellrich, J., Eren, O., Blum, B., Ruscheweyh, R., 2015. Treatment of chronic migraine with transcutaneous stimulation of the auricular branch of the vagal nerve (auricular t-VNS): a randomized, monocentric clinical trial. *J. Headache Pain* 16, 543. <https://doi.org/10.1186/s10194-015-0543-3>
- Tagliazucchi, E., Balenzuela, P., Fraiman, D., Chialvo, D.R., 2010. Brain resting state is disrupted in chronic back pain patients. *Neurosci. Lett.* 485, 26–31. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2010.08.053>
- Tekdemir, I., Aslan, A., Elhan, A., 1998. A clinico-anatomic study of the auricular branch of the vagus nerve and Arnold's ear-cough reflex. *Surg. Radiol. Anat.* 20, 253–7.
- The Vagus Nerve Stimulation Study Group, 1995. A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures: The Vagus Nerve Stimulation Study Group\*. *Neurology* 45, 224–230. <https://doi.org/10.1212/WNL.45.2.224>
- Tracey, I., Mantyh, P.W., 2007. The Cerebral Signature for Pain Perception and Its Modulation. *Neuron* 55, 377–391. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.07.012>
- Trepel, M., 2008. *Neuroanatomie*, 4th ed. Elsevier, München.
- Tu, Y., Fang, J., Cao, J., Wang, Z., Park, J., Jorgenson, K., Lang, C., Liu, J., Zhang, G., Zhao, Y., Zhu, B., Rong, P., 2018. Brain Stimulation A distinct biomarker of continuous transcutaneous vagus nerve stimulation treatment in major depressive disorder. *Brain Stimul.* 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.01.006>
- Valet, M., Sprenger, T., Tölle, T.R., 2010. Studies on cerebral processing of pain using functional imaging: Somatosensory, emotional, cognitive, autonomic and motor aspects. *Schmerz* 24, 114–121. <https://doi.org/10.1007/s00482-010-0896-0>
- Vonck, K., Boon, P., D'Havé, M., Vandekerckhove, T., O'Connor, S., De Reuck, J., 1999. Long-term results of vagus nerve stimulation in refractory epilepsy. *Seizure* 8, 328–34. <https://doi.org/10.1053/seiz.1999.0299>
- Vos, T., Flaxman, A.D., Naghavi, M., Lozano, R., Michaud, C., Ezzati et al., 2012. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 380, 2163–2196. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61729-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61729-2)
- Walker, B.R., Easton, A., Gale, K., 1999. Regulation of Limbic Motor Seizures by GABA and Glutamate Transmission in Nucleus Tractus Solitarius 40.
- Wang, Z., Fang, J., Liu, J., Rong, P., Jorgenson, K., Park, J., 2017. Frequency-dependent functional connectivity of the nucleus accumbens during continuous transcutaneous vagus nerve stimulation in major depressive disorder. *J. Psychiatr. Res.* <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.12.018>
- Weishaupt, D., Köchli, V.D., Marincek, B., 2014. *Wie funktioniert MRI?* Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-41616-3>

Woolrich, M.W., Ripley, B.D., Brady, M., Smith, S.M., 2001. Temporal Autocorrelation in Univariate Linear Modeling of fMRI Data. *Neuroimage* 14, 1370–1386. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0931>

Yakunina, N., Kim, S.S., Nam, E.-C., 2017. Optimization of Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation Using Functional MRI. *Neuromodulation* 20, 290–300. <https://doi.org/10.1111/ner.12541>

Yuan, H., Silberstein, S.D., 2016a. Vagus Nerve and Vagus Nerve Stimulation, a Comprehensive Review: Part II. *Headache* 56, 259–266. <https://doi.org/10.1111/head.12650>

Yuan, H., Silberstein, S.D., 2016b. Vagus Nerve and Vagus Nerve Stimulation, a Comprehensive Review: Part III. *Headache* 56, 259–266. <https://doi.org/10.1111/head.12650>

## 9 Anhang

### 9.1 Abkürzungsverzeichnis

A	Ampere
ABVN	Auricular Branch of the Vagus Nerve, Ramus auricularis Nervi vagi
ACC	Anteriorer Cingulärer Cortex
AV	Atrioventrikulär
BET	Brain Extraction Tool
BOLD	Blood Oxygen Level Dependent
CBP	Chronic Back Pain, Chronische Rückenschmerzen
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
DLPFC	Dorsolateraler Prefrontaler Cortex
DMN	Default Mode Network
EPI	Echoplanar Imaging
FDA	Food and Drug Administration
FEAT	FMRI Expert Analysis Tool
FILM	FMRIB Improved Linear Model
FLAME	FMRIB Local Analysis of Mixed effects
FLIRT	FMRIB's Image Registration Tool
FMRI	Functional Magnetic Resonance Imaging
FMRIB	Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain Centre
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FSL	Functional Magnetic Imaging of the Brain Software Library
FWHM	Full Width Half Maximum
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GLM	General Linear Model
HC	Healthy Controls, Gesunde Kontrollprobanden
Hz	Hertz
IASP	International Association for the Study of Pain
ICA	Independent Component Analysis

iVNS	Invasive Vagusnervstimulation
LC	Locus coeruleus
MCFLIRT	Motion Correction using FMRIB's Image Registration Tool
MELODIC	Multivariate Exploratory Linear Optimized Decomposition into Independent Components
MNI	Montreal Neurological Institute
MPFC	Medial Prefrontal Cortex
MRT	Magnetresonanztomographie
N.	Nervus
Ncl.	Nucleus
NIFTI	Neuroimaging Informatics Initiative
NRS	Numerische Rating Skala
NTS	Nucleus tractus solitarii
PET	Positronen Emissions Tomographie
QST	Quantitativ Sensorische Testung
R.	Ramus
S	Sekunden
TE	Time to Echo
TR	Time to Repetition
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
tVNS	Transkutane Vagusnervstimulation
VNS	Vagusnervstimulation

## 9.2 Abbildungsverzeichnis

**Abbildung 1.** Anatomie der Ohrmuschel. Quelle: Anatomist90; <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Slide2COR.JPG>, „Slide2COR“, Markierung durch den Autor, Lizenz: <https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/legalcode>.

**Abbildung 2.** Gerät zur transkutanen Vagusnervstimulation (Nemos®, Cerbomed, Erlangen). Quelle: Paul Reidler

**Abbildung 3.** Schematische Darstellung des Blood Oxygen Level Dependent (BOLD) Effektes (nach Kim and Ogawa, 2012).

**Abbildung 4.** Verlauf des T2\*-Signals (Y-Achse) nach einem Stimulus über die Zeit (X-Achse) entsprechend dem Blood Oxygen Level Dependent (BOLD) Effekt (nach Kim and Ogawa, 2012).

**Abbildung 5.** Funktionelle Ruhenetzwerke des Gehirns (mit freundlicher Genehmigung aus Mueller et al., 2014).

**Abbildung 6.** Beispiel einer angelegten tVNS Elektrode. Die metallischen Stimulationselektroden befinden sich in den oberen Anteilen und haben Kontakt zur Cymba Conchae. Quelle: Paul Reidler

**Abbildung 7.** Gleichstromstimulator DS7A der Firma Digitimer Ltd., England. Quelle: Paul Reidler

**Abbildung 8.** Versuchsaufbau inklusive MRT, tVNS- bzw. Sham-Stimulation und Gleichstromstimulation zur QST und Schmerzreizung.

**Abbildung 9.** Schematischer Untersuchungsablauf im MRT.

**Abbildung 10.** Beispiel einer Registrierung von individuellen fMRT Daten zur Transformation auf den MNI Standard Raum.

**Abbildung 11.** Bewegungsanalyse eines 4D Datensatzes mit MCFLIRT.

**Abbildung 12.** Design Matrix des GLM (erwarteter Verlauf des BOLD-Signals) zur Analyse auf Subjektebene.

**Abbildung 13.** Gruppenstatistik der BOLD-Signalminderungen der Gesamtgruppe (Patienten + Kontrollen) während 25Hz Stimulation (Verum) gegenüber Ruhe.

**Abbildung 14.** Gruppenstatistik der BOLD-Signalminderungen in der Patientengruppe während 25Hz Stimulation (Verum) gegenüber Ruhe.

**Abbildung 15.** Gruppenstatistik der BOLD-Signalminderungen in der Kontrollgruppe während 25Hz Stimulation (Verum) gegenüber Ruhe.

**Abbildung 16.** Gruppenstatistik der BOLD-Signalsteigerungen in der Gesamtgruppe (Patienten + Kontrollen) während 1Hz Stimulation (Sham) gegenüber Ruhe.

**Abbildung 17.** Gruppenstatistik der BOLD-Signalsteigerungen und -Signalminderungen in der Kontrollgruppe während 1Hz Stimulation (Sham) gegenüber Ruhe.

**Abbildung 18.** Gruppenstatistik der Unterschiede der BOLD-Signalminderungen während 1Hz Stimulation (Sham) gegenüber Ruhe.

**Abbildung 19.** Signifikante Cluster ( $p < 0.005$ , unkorrigiert) der Gruppenstatistik nach 25Hz-Stimulation (Verum) mit verringerter funktioneller Konnektivität (blau) zum Default Mode Netzwerk unter Berücksichtigung aller Datensätze in der Gruppe der Rückenschmerzpatienten.

**Abbildung 20.** Signifikante Cluster ( $p < 0.005$ , unkorrigiert) der Gruppenstatistik nach 25Hz-Stimulation (Verum) mit verringerter funktioneller Konnektivität (blau) zum Default Mode Netzwerk unter Berücksichtigung aller Datensätze in der Gruppe der gesunden Kontrollen.

**Abbildung 21.** Signifikante Cluster ( $p < 0.005$ , unkorrigiert) der Gruppenstatistik nach 1Hz-Stimulation (Sham) mit gesteigerter oder verringerter funktioneller Konnektivität zum Default Mode Netzwerk unter Berücksichtigung aller Datensätze.

**Abbildung 22.** Signifikante Cluster ( $p < 0.005$ , unkorrigiert) der Gruppenstatistik nach 1Hz-Stimulation (Sham) mit verringerter funktioneller Konnektivität zum Default Mode Netzwerk unter Berücksichtigung aller Datensätze in der Gruppe der Rückenschmerzpatienten.

**Abbildung 23.** Signifikante Cluster ( $p < 0.005$ , unkorrigiert) der Gruppenstatistik nach 1Hz-Stimulation (Sham) mit gesteigerter funktioneller Konnektivität (rot) zum Default Mode Netzwerk unter Berücksichtigung aller Datensätze in der Gruppe der gesunden Kontrollen.

**Abbildung 24.** Signifikante Cluster ( $p < 0.005$ , unkorrigiert) der Unterschiede in der funktionellen Konnektivität zum Default Mode Netzwerk nach Stimulation (25Hz [Verum] vs. 1Hz [Sham]) unter Berücksichtigung aller Datensätze.

**Abbildung 25.** Signifikante Cluster ( $p < 0.005$ , unkorrigiert) der Unterschiede in der funktionellen Konnektivität zum Default Mode Netzwerk nach Stimulation (25Hz [Verum] vs. 1Hz [Sham]) in der Kontrollgruppe.

**Abbildung 26.** Gruppenstatistik des Subkollektivs bezüglich BOLD-Signalminderungen (blau) in der Gesamtgruppe (Patienten+Kontrollen) während 25Hz Stimulation (Verum) gegenüber Ruhe.

**Abbildung 27.** Gruppenstatistik des Subkollektivs bezüglich BOLD-Signalminderungen (blau) in der Patientengruppe während 25Hz Stimulation (Verum) gegenüber Ruhe.

**Abbildung 28.** Gruppenstatistik des Subkollektivs bezüglich BOLD-Signalminderungen (blau) in der Kontrollgruppe während 1Hz Stimulation (Verum) gegenüber Ruhe.

**Abbildung 29.** Gruppenstatistik der Unterschiede der BOLD-Signalminderungen während 1Hz Stimulation (Sham) gegenüber Ruhe im Subkollektiv.

**Abbildung 30.** Signifikante Cluster ( $p < 0.005$ , unkorrigiert) der Gruppenstatistik nach 1Hz-Stimulation (Sham) mit gesteigerter oder verringerter funktioneller Konnektivität zum Default Mode Netzwerk unter Berücksichtigung aller Datensätze im Subkollektiv.

**Abbildung 31.** Signifikante Cluster ( $p < 0.005$ , unkorrigiert) der Unterschiede in der funktionellen Konnektivität zum Default Mode Netzwerk nach Stimulation (25Hz [Verum] vs. 1Hz [Sham]) unter Berücksichtigung aller Datensätze des Subkollektivs.

**Abbildung 32.** Signifikante Cluster ( $p < 0.005$ , unkorrigiert) der Unterschiede in der funktionellen Konnektivität zum Default Mode Netzwerk nach Stimulation (25Hz [Verum] vs. 1Hz [Sham]) unter Berücksichtigung aller Datensätze des Subkollektivs.

### 9.3 Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1.** Innervation der Ohrmuschel durch den Ramus auricularis Nervi vagi.
- Tabelle 2.** Kortikale Schmerzrepräsentation. Beteiligte Strukturen, nach Apkarian 2005.
- Tabelle 3.** Anatomische Komponenten des Default Mode Netzwerks (DMN) (nach Buckner et al., 2008).
- Tabelle 4.** Charakteristika des Studienkollektivs.
- Tabelle 5.** Charakteristika des Subkollektivs mit unbeeinträchtigter fMRT Datenqualität.
- Tabelle 6.** Aufstellung der für die tVNS gewählten Stromstärken in [mA].
- Tabelle 7.** Ergebnisse der QST zur Bestimmung der Reizschwelle zu den Messzeitpunkten 1-5.
- Tabelle 8.** Ergebnisse Paired-t-Test zur Änderung der Reizschwellen vor und nach Stimulation.
- Tabelle 9.** Ergebnisse Paired-t-Test zur Änderung der Schmerzwahrnehmung auf der NRS vor und nach Stimulation.
- Tabelle 10.** Signifikante Cluster der Gruppenstatistik zu BOLD-Signalminderungen in der Gesamtgruppe (Patienten + Kontrollen) während 25Hz Stimulation (Verum) gegenüber Ruhe.
- Tabelle 11.** Signifikante Cluster der Gruppenstatistik zu BOLD-Signalminderungen in der Patientengruppe während 25Hz Stimulation (Verum) gegenüber Ruhe.
- Tabelle 12.** Signifikante Cluster der Gruppenstatistik der BOLD-Signalminderungen in der Kontrollgruppe während 25Hz Stimulation (Verum) gegenüber Ruhe
- Tabelle 13.** Signifikante Cluster der Gruppenstatistik der BOLD-Signalsteigerungen in der gesamten Studienpopulation (Patienten + Kontrollen) während 1Hz Stimulation (Verum) gegenüber Ruhe.
- Tabelle 14.** Signifikante Cluster der Gruppenstatistik der BOLD-Signalsteigerungen in der Kontrollgruppe während 1Hz Stimulation (Sham) gegenüber Ruhe.
- Tabelle 15.** Signifikante Cluster der Gruppenstatistik der BOLD-Signalminderungen in der reduzierten Kontrollgruppe während 1Hz Stimulation (Sham) gegenüber Ruhe.
- Tabelle 16.** Signifikante Cluster der Gruppenstatistik der Unterschiede der BOLD-Signalminderungen zwischen den Gruppen (Kontrollgruppe > Patientengruppe) während 1Hz Stimulation (Sham) gegenüber Ruhe.
- Tabelle 17.** Signifikante Cluster ( $p < 0.005$ , unkorrigiert) der Gruppenstatistik aus allen Datensätzen der Patientengruppe nach 25Hz Stimulation (Verum).
- Tabelle 18.** Signifikante Cluster ( $p < 0.005$ , unkorrigiert) der Gruppenstatistik aus allen Datensätzen der Kontrollgruppe nach 25Hz Stimulation (Verum).
- Tabelle 19.** Signifikante Cluster ( $p < 0.005$ , unkorrigiert) der Gruppenstatistik aus allen Datensätzen (Patienten + Kontrollen) nach 1Hz Stimulation (Sham).

**Tabelle 20.** Signifikante Cluster ( $p < 0.001$ , unkorrigiert) der Gruppenstatistik aus allen Datensätzen der Patientengruppe nach 1Hz Stimulation (Sham).

**Tabelle 21.** Signifikante Cluster ( $p < 0.005$ , unkorrigiert) der Gruppenstatistik aus allen Datensätzen der Kontrollgruppe nach 1Hz Stimulation (Sham).

**Tabelle 22.** Signifikante Cluster ( $p < 0.005$ , unkorrigiert) der Unterschiede in der funktionellen Konnektivität zum Default Mode Netzwerk nach Stimulation (25Hz [Verum] vs. 1Hz [Sham]) unter Berücksichtigung aller Datensätze.

**Tabelle 23.** Signifikante Cluster ( $p < 0.005$ , unkorrigiert) der Unterschiede in der funktionellen Konnektivität zum Default Mode Netzwerk nach Stimulation (25Hz [Verum] vs. 1Hz [Sham]) in der Kontrollgruppe.

**Tabelle 24.** Aufstellung der für die tVNS gewählten Stromstärken des Subkollektivs mit artefaktfreien MRT-Daten.

**Tabelle 25.** Ergebnisse der quantitativ sensorischen Testung im Subkollektiv mit artefaktfreien MRT-Daten zur Bestimmung der Reizschwelle zu den Messzeitpunkten 1-5.

**Tabelle 26.** Ergebnisse Paired-t-Test im Subkollektiv mit artefaktfreien MRT-Daten zur Änderung der Reizschwellen vor und nach Stimulation.

**Tabelle 27.** Ergebnisse Paired-t-Test zur Änderung der Schmerzwahrnehmung auf der NRS vor und nach Stimulation im Subkollektiv.

**Tabelle 28.** Signifikante Cluster der Gruppenstatistik des Subkollektivs bezüglich BOLD-Signalminderungen in der Gesamtgruppe (Patienten + Kontrollen) während 25Hz Stimulation (Verum) gegenüber Ruhe.

**Tabelle 29.** Signifikante Cluster der Gruppenstatistik des Subkollektivs bezüglich BOLD-Signalminderungen in der Patientengruppe während 25Hz Stimulation (Verum) gegenüber Ruhe.

**Tabelle 30.** Signifikante Cluster der Gruppenstatistik des Subkollektivs bezüglich BOLD-Signalminderungen in der Patientengruppe während 1Hz Stimulation (Verum) gegenüber Ruhe.

**Tabelle 31.** Signifikante Cluster der Gruppenstatistik der BOLD-Signalminderungen zwischen den reduzierten Patientengruppen (Kontrollgruppe > Patientengruppe) während 1Hz Stimulation (Sham) gegenüber Ruhe.

**Tabelle 32.** Signifikante Cluster ( $p < 0.005$ , unkorrigiert) der Unterschiede in der funktionellen Konnektivität zum Default Mode Netzwerk nach 1Hz Stimulation (Sham) unter Berücksichtigung aller Datensätze des Subkollektivs.

**Tabelle 33.** Signifikante Cluster ( $p < 0.005$ , unkorrigiert) der Unterschiede in der funktionellen Konnektivität zum Default Mode Netzwerk nach Stimulation (25Hz [Verum] vs. 1Hz [Sham]) unter Berücksichtigung aller Datensätze des Subkollektivs.

**Tabelle 34.** Signifikante Cluster ( $p < 0.005$ , unkorrigiert) der Unterschiede in der funktionellen Konnektivität zum Default Mode Netzwerk nach Stimulation (25Hz [Verum] vs. 1Hz [Sham]) unter Berücksichtigung der Kontrollgruppe des Subkollektivs.



## 9.4 Danksagung

Für die persönliche und freundschaftliche sowie unschätzbar wertvolle Betreuung gilt mein herzlicher Dank Dr. Daniel Keeser. Er begeisterte mich nachhaltig für das wissenschaftliche Arbeiten und ist ein prägender Charakter für meine weitere Laufbahn gewesen. Sein Vertrauen sowie die langjährige Unterstützung empfand ich als großes Privileg.

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter Prof. Dr. Birgit Ertl-Wagner. Seit meiner Zeit als Doktorand sowie während meiner bisherigen ärztlichen Tätigkeit stellte sie für mich ein großes Vorbild an wissenschaftlicher und klinischer Kompetenz dar. Die Aufnahme in ihre Arbeitsgruppe war ein lebensprägender Schritt, für den ich sehr dankbar bin.

Für die fachliche Betreuung sowie die große Hilfestellung in der Ausarbeitung der Arbeit möchte ich PD Dr. Ruth Ruscheweyh vielfach danken, deren fachliche Kompetenz auf dem Feld der Schmerzforschung ich sehr zu schätzen gelernt habe.

Ich danke meiner gesamten Familie, insbesondere meinen Eltern und Großeltern sowie meiner Partnerin Alexandra, inklusive ihrer Familie, für den Rückhalt und den Beistand während meiner Ausbildung und während der Arbeit am vorliegenden Werk.

## 9.5 Eidesstattliche Versicherung

Ich - Paul Luca Reidler - erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

„Einfluss der  
transkutanen Vagusnervstimulation  
auf die funktionelle Konnektivität bei chronischen Schmerzpatienten:  
Eine fMRT-basierte Pilotstudie“

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 18.07.2019  
Ort, Datum

Paul Luca Reidler  
Unterschrift Doktorand