

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Vorstand: Prof. Dr. Marianne Dieterich

Transkutane Vagusnervstimulation bei funktionellem Schwindel – eine Therapiestudie

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

vorgelegt von
Kristina Dilay Sönmez
aus Pforzheim

Februar 2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. Andreas Straube
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Sandra Becker-Bense PD Dr. Viktor Arbusow
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. Ozan Eren
Dekan:	Prof. Dr. Thomas Gudermann
Tag der mündlichen Prüfung:	09.12.2021

Inhaltsverzeichnis

I Abkürzungsverzeichnis	- III -
II Abbildungsverzeichnis	- IV -
III Tabellenverzeichnis.....	- IV -
1 Einleitung	- 1 -
2 Theoretische Grundlagen	- 2 -
2.1 Funktioneller Schwindel.....	- 2 -
2.1.1 Epidemiologie	- 2 -
2.1.2 Pathogenese.....	- 2 -
2.1.3 Symptome	- 4 -
2.1.4 Diagnostik	- 5 -
2.1.5 Therapiemöglichkeiten	- 6 -
2.2 Vegetatives Nervensystem und Vagusnervstimulation	- 6 -
2.2.1 Nervus vagus.....	- 7 -
2.2.2 Invasive Vagusnervstimulation.....	- 8 -
2.2.3 Transkutane (nicht-invasive) Vagusnervstimulation	- 8 -
2.2.4 Vegetative Dysregulation bei Schwindel.....	- 9 -
3 Patienten und Methoden.....	- 10 -
3.1 Studiendesign.....	- 10 -
3.2 Patienten	- 11 -
3.3 Studienablauf	- 12 -
3.3.1 Visite 1 (Screening) und Run-in-Phase.....	- 13 -
3.3.2 Visite 2 und Randomisierungs-Phase	- 14 -
3.3.3 Visite 3 und Pooling-Phase	- 14 -
3.3.4 Visite 4 (Studienabschluss).....	- 15 -
3.4 Datenerhebung.....	- 15 -
3.4.1 Fragebögen.....	- 15 -
3.4.2 Schwindeltagebücher	- 16 -
3.4.3 Apparative Diagnostik	- 17 -
3.5 Transkutane Vagusnervstimulation mittels gammaCore®.....	- 17 -
3.6 Statistische Verfahren.....	- 18 -

4 Ergebnisse	- 19 -
4.1 Patientenkollektiv	- 19 -
4.2 Studienverlauf: Screening, Randomisierung, Pooling.....	- 19 -
4.3 Ergebnisse der Randomisierungs-Phase	- 20 -
4.4 Ergebnisse der Pooling-Phase	- 22 -
4.5 Ergebnisse der Posturographie	- 22 -
4.6 Korrelationsanalyse	- 23 -
4.7 Unerwünschte Ereignisse und Nebenwirkungen	- 23 -
4.8 Benutzerfreundlichkeit und Patientenzufriedenheit	- 23 -
5 Diskussion	- 24 -
5.1 Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse	- 24 -
5.2 Einordnung in die wissenschaftliche Literatur	- 25 -
5.2.1 Depressivität und Lebensqualität	- 25 -
5.2.2 Ängstlichkeit und Schwindelsymptomatik	- 26 -
5.2.3 Nebenwirkungen	- 27 -
5.3 Limitationen und methodische Einschränkungen.....	- 28 -
5.4 Implikationen für die Therapie und Forschungsausblick	- 29 -
6 Zusammenfassung	- 30 -
7 Literatur	- 31 -
8 Danksagung	- 40 -
9 Veröffentlichung	- 41 -
10 Anhang	- 42 -
11 Affidavit	- 57 -

I Abkürzungsverzeichnis

ANS	Autonomes Nervensystem
BPPV	Benign paroxysmal positional vertigo = Benigner paroxysmaler Lagerungsschwindel
CSD	Chronic subjective dizziness = chronische subjektive Benommenheit
DSGZ	Deutsches Schwindel- und Gleichgewichtszentrum (München)
EQ-5D-3L	„European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level“-Fragebogen, Messinstrument für subjektive Lebensqualität
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale; Messinstrument für Ängstlichkeit (HADS-A = anxiety) und Depressivität (HADS-D = depression)
HAM-A	Hamilton Anxiety Rating Scale; Messinstrument für Ängstlichkeit
HAM-D	Hamilton Depression Rating Scale; Messinstrument für Depressivität
iVNS	Invasive Vagusnervstimulation
MRT	Magnetresonanztomographie
NAS	Numerische Analogskala
PASS	Prophylaktische und Akutstimulationen bei Somatoformem Schwindel (Arbeitstitel der vorliegenden Studie)
PPV	Phobic postural vertigo = phobischer Schwankschwindel
PPPD	Persistent postural-perceptual dizziness (Bezeichnung des funktionellen (auch: somatoformen) Schwindels nach aktuellem Expertenkonsens)
RANV	Ramus auricularis nervi vagi
SA	Standardabweichung
SNRI	Selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SOC	Standard of care = Behandlungsstandard
SSRI	Selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
tVNS	Transkutane Vagusnervstimulation
VNS	Vagusnervstimulation

II Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Pathogenese des funktionellen Schwindels. Quelle: Brandt et al. 2013 (1) ...	- 3 -
Abbildung 2: Funktionen des vegetativen Nervensystems. Quelle: Amboss	- 7 -
Abbildung 3: gammaCore®- Anwendung am Hals. Quelle: Desitin/electroCore, Inc.....	- 9 -
Abbildung 4: Übersicht über das Visitenprotokoll	- 13 -
Abbildung 5: Auszug aus dem Schwindeltagebuch	- 16 -
Abbildung 6: Auszug aus dem Schwindel- und Stimulationstagebuch	- 16 -
Abbildung 7: gammaCore® mit Elektrodengel	- 18 -
Abbildung 8: Übersicht über den Studienverlauf.....	- 20 -

III Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Datenerhebung im Rahmen der Visiten	- 15 -
Tabelle 2: Ergebnisse der Randomisierungs-Phase für die tVNS-Gruppe	- 21 -
Tabelle 3: Ergebnisse der Randomisierungs-Phase für die SOC-Gruppe.....	- 21 -
Tabelle 4: Ergebnisse der Pooling-Phase	- 22 -
Tabelle 5: Ergebnisse der Posturographie vor und nach der Pooling-Phase.....	- 23 -
Tabelle 6: Ergebnisse der Patientenbefragung zur Zufriedenheit mit der tVNS-Therapie .	- 24 -

1 Einleitung

Schwindel als Leitsymptom steht hinter Kopfschmerz an zweiter Stelle der häufigsten neurologischen Konsultationsgründe in der ambulanten Versorgung in Deutschland (1). Die Lebenszeitprävalenz beträgt 20-30% (2). Schwindel ist das Leitsymptom eines zentral- oder peripher-vestibulären Defizits, bedingt durch den unspezifischen Gebrauch des Begriffs wird er jedoch auch im Rahmen von kardiovaskulären Erkrankungen, dementiellen Syndromen sowie Störungen des Sehens oder der Propriozeption berichtet. (3).

Doch nicht jeder Schwindel ist auf ein organisches Defizit zurückzuführen. Der funktionelle, also nicht-organische Schwindel ist einer der häufigsten Vorstellungsgründe in spezialisierten Einrichtungen, für Patienten im mittleren Lebensalter sogar der Häufigste (4,5).

Patienten mit funktionellem Schwindel fühlen sich in der Regel stärker im Alltag eingeschränkt und bewerten ihre Lebensqualität schlechter als Patienten mit organischen Schwindelerkrankungen (6,7). Nicht wenige haben eine wahre Odyssee an Arztbesuchen hinter sich. Fehldiagnosen wie „vertebragener Schwindel“ oder „Restzustand nach organischem Schwindel“ ziehen nicht nur eine Reihe an unnötigen, oft kostspieligen Therapieversuchen mit sich, sondern fixieren den Patienten zusätzlich auf eine organische Grunderkrankung (8,9).

Auf der Suche nach einer wirksamen, breit verfügbaren und nebenwirkungsarmen Therapie für den funktionellen Schwindel wurde die vorliegende Interventionsstudie konzipiert. Sie stützt sich auf die Beobachtung, dass Schwindel häufig mit Symptomen eines überaktiven sympathischen Nervensystems einhergeht (10,11). Diesem soll mittels nicht-invasiver Vagusnervstimulation entgegengewirkt werden, mit dem Ziel, die Lebensqualität und Schwindelsymptomatik der betroffenen Patienten zu verbessern.

Im Folgenden soll ein Verständnis für den funktionellen Schwindel, sein Zusammenspiel mit dem vegetativen Nervensystem und dessen Beeinflussung durch die Vagusnervstimulation geschaffen werden, welches als Grundlage zur weiteren Diskussion der erhobenen Ergebnisse dient.

2 Theoretische Grundlagen

2.1 Funktioneller Schwindel

Funktionelle Störungen zeichnen sich durch subjektiv empfundene körperliche Beschwerden aus, die sich nicht oder nicht hinreichend auf eine Organpathologie zurückführen lassen (12,13). Funktioneller (in älterer Literatur auch „somatoformer“ oder „psychogener“ (14)) Schwindel kann dabei sowohl als ein Symptom verschiedener psychiatrischer Erkrankungen, als auch als eigenständiges Krankheitsbild auftreten (15). Letzteres wurde 1986 erstmals von Brandt und Dieterich mit dem „phobischen Attacken-Schwankschwindel“ beschrieben, welcher unter dem Namen „phobic postural vertigo“ (PPV) Einzug in Klinik und Literatur erhielt (16,17). Typisch für den PPV ist ein attackenartig auftretender Schwankschwindel in Situationen, die auch Auslöser einer Agora- oder sozialen Phobie sind, wie beispielsweise Menschenmengen oder Meetings am Arbeitsplatz (16,18). Seit der Erstbeschreibung des PPV wurden die diagnostischen Kriterien des funktionellen Schwindels stetig weiter- und umdefiniert. In der Literatur der letzten Jahre finden sich vor allem die Bezeichnungen „chronic subjective dizziness“ (CSD) (19) und „persistent postural-perceptual dizziness“ (PPPD) (20), welche auch den persistierenden Schwindel ohne attackenartige Exazerbationen einschließen. Qualitativ handelt sich in jedem Fall um einen Schwank- oder Benommenheitsschwindel (englisch: „dizziness“) und explizit nicht um einen Drehschwindel (englisch: „vertigo“), wie er typischerweise bei akuten vestibulären Defiziten auftritt (20).

2.1.1 Epidemiologie

In Einrichtungen der Tertiärversorgung wird der funktionelle Schwindel mit einer Prävalenz von 15-30% als zweithäufigster Vorstellungsgrund hinter dem benignen paroxysmalen Lagerungsschwindel (BPPV) angegeben (21,22). Die Patienten sind in der Regel zwischen 40-50 Jahre alt und in zwei Drittel der Fälle weiblich (22).

2.1.2 Pathogenese

Funktioneller Schwindel kann primär ohne vorangegangene organische Grunderkrankung, aber auch sekundär in Folge eines vestibulären Schwindels auftreten (21).

Der primäre funktionelle Schwindel zeigt eine häufige, aber nicht obligate Komorbidität mit psychopathologischen Störungen, insbesondere Angst-, aber auch depressiven, dissoziativen und Somatisierungsstörungen (15,22).

Wie bei funktionellen Störungen typisch, ist seine Pathogenese nicht eindeutig geklärt (9).

Im kognitiv-psychodynamischen Erklärungsmodell (siehe Abbildung 1) dient die Somatisierung eines psychischen Konflikts als Stabilisierungsversuch, in der ein innerer, unlösbarer Prozess nach außen gekehrt wird und so zu einem „sichtbaren“ und damit prinzipiell „lösbarer“ Problem gemacht wird. Die Aufrechterhaltung wird unterstützt durch den sekundären Krankheitsgewinn, den die Patienten durch größere Zuwendung und Nachsicht in ihrer Umwelt erfahren (23,24). Oft lässt sich eine anhaltende Konflikt- oder Belastungssituation als initialer Auslöser eruieren, so zum Beispiel eine schwere Krankheit, eine Trennung oder ein Todesfall, in dessen Folge der Schwindel erstmals einsetzte (17).

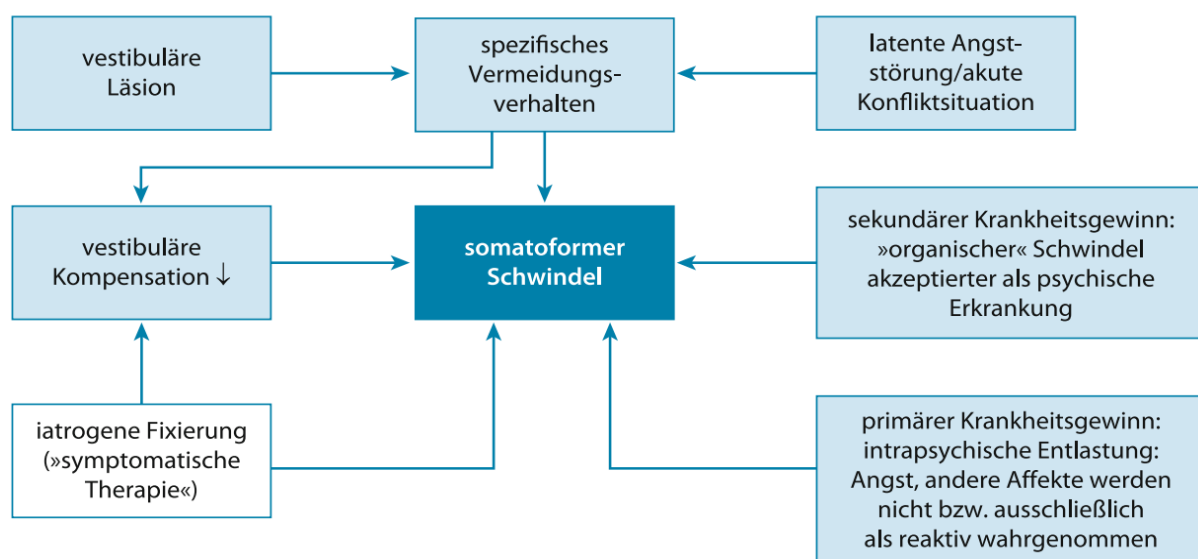


Abbildung 1: Pathogenese des funktionellen (= somatoformen) Schwindels. Quelle: Brandt et al. 2013 (modifiziert nach Dieterich u. Eckhardt-Henn 2006) (1)

Als Basis der subjektiven Beschwerden wird eine „somatische Sensitivität“ diskutiert, welche einen zur Somatisierung prädisponierten Patienten empfindlicher für körperliche Empfindungen und äußere Sinnesreize macht (25,26). Akute, aber auch chronische Belastungs- und Konfliktsituationen können diese Empfindungsschwelle senken und einen Internalisierungsprozess anstoßen, in dem völlig normale, physiologische Körperschwankungen verstärkt wahrgenommen und als Schwindel fehlinterpretiert werden (25,27). Der subjektiv wahrgenommene Schwindel wird von den Betroffenen katastrophisiert und macht ihnen Angst, die Kontrolle über die Situation zu verlieren, sich zu blamieren oder an einer schweren organischen Erkrankung, wie einem Schlaganfall oder Herzinfarkt, zu leiden (28). Die mit der Angstsituation einhergehende körperliche Reaktion (Herzklopfen, Schwitzen, Hyperventilation) kann die ursprüngliche Stresssituation und damit wiederum die Schwindelsymptomatik in einem Circulus vitiosus verstärken (8).

Auch die Pathogenese des sekundären funktionellen Schwindels lässt sich mit diesem Modell erklären. Hier sind oder waren die Patienten zu Beginn organisch krank, zeigen nun aber Schwindelsymptome, die charakteristisch für eine funktionelle Genese sind und nicht durch die vorliegenden Organpathologien erklärt werden können (29). Durch die primäre Krankheit, zum Beispiel eine mit heftigem Drehschwindel und Übelkeit einhergehende akute periphere Vestibulopathie, verliert der Patient das Vertrauen in seinen Gleichgewichtssinn. Die folgende Verunsicherung und Angst lenkt die Aufmerksamkeit des Patienten auf die Gleichgewichtskontrolle und stößt so den bereits diskutierten Internalisierungsprozess an (8). Die Ängstlichkeit des Patienten während der primären Schwindelsymptomatik wurde hierbei als wichtigster Prädiktor für die Entwicklung eines sekundären funktionellen Schwindels identifiziert (30). Dies begründet vermutlich auch die Beobachtung, dass das Risiko für einen sekundären funktionellen Schwindel am höchsten bei Patienten mit vestibulärer Migräne und Morbus Menière ist (31). Es handelt sich hierbei um attackenartig rezidivierende Erkrankungen, bei denen die ständige Angst vor einer erneuten Schwindelepisode prädiktiv für die Entwicklung der sekundären funktionellen Störung wirken kann (32,33). In dieser Hinsicht ist es besonders wichtig, dass die initiale Symptomatik von ärztlicher Seite klar diagnostiziert und dem Patienten ausführlich erklärt wird, um einer solchen Entwicklung mit anhaltender Verunsicherung vorzubeugen.

Nicht zuletzt scheint eine bestimmte Persönlichkeitsstruktur prädisponierend für die Entwicklung eines funktionellen Schwindels zu sein. Zwanghafte und perfektionistische Persönlichkeitszüge der Patienten wurden schon in seiner Erstbeschreibung als eines der sechs Merkmale des phobischen Schwankschwindels postuliert (16). Neuere Beobachtungen zeigen, dass Patienten mit chronischem funktionellen Schwindel zu ängstlichen und introvertierten Persönlichkeitsmerkmalen neigen (34), während eine höhere Resilienz, Zufriedenheit und Kohärenz im Gegenzug protektiv wirken (35).

2.1.3 Symptome

Die Patienten klagen in der Regel über einen Schwank- oder Benommenheitsschwindel, der über Monate bis Jahre persistieren kann (19). Seine Ausprägung fluktuiert über den Tag und ist meist situativ moduliert. So verstärkt er sich typischerweise beim Stehen und Gehen, in psychosozialen Belastungssituationen, aber auch bei Tätigkeiten, die wenig Ablenkung bieten und so eine Introspektion und Beschäftigung mit dem Schwindel ermöglichen (17,20).

Obwohl die Patienten von einer subjektiven Stand- und Gangunsicherheit berichten, kommt es in der Regel nicht zu Stürzen (16). Die Angst, durch eine Schwindelattacke in eine unangenehme Situation zu geraten, führt jedoch häufig zu einem Vermeidungsverhalten, das zunehmend zu wesentlichen Einschränkungen im Alltag führen kann (36).

Angst und vegetative Missempfindungen, aber auch depressive Symptome, wie Antriebs- und Freudlosigkeit sind häufige, aber nicht obligate Begleitsymptome (1,37). Ist eine Schwindelattacke von einer starken vegetativen Symptomatik (Herzrasen, starkes Schwitzen, Luftnot, Brechreiz etc.) und Panik oder Todesangst begleitet, muss differentialdiagnostisch an eine Panikattacke gedacht werden (38).

2.1.4 Diagnostik

Die Diagnosestellung erfolgt klinisch über eine eingehende Schwindelanamnese und erfordert den Ausschluss einer organischen Schwindelursache mittels gründlicher neurologischer und HNO-ärztlicher Untersuchung, vestibulärer Diagnostik sowie bei Bedarf auch kardiovaskulärer Abklärung (20).

Als ergänzende Diagnostik insbesondere des phobischen Schwankschwindels kann die Posturographie dienen. Sie ist ein Verfahren zur Untersuchung der Standsicherheit und Schwankungsneigung unter verschiedenen Bedingungen. Der Patient steht dazu auf einer Kraftmessplattform, die Körperschwankungen in alle Richtungen erfasst und in einem zugehörigen Computerprogramm als Abweichungen von der Nulllinie visualisiert. In mehreren Messzeiträumen werden die Standbedingungen nun stetig erschwert. Bei Patienten mit phobischem Schwankschwindel wurde hier wiederholt eine umso bessere Balanceleistung festgestellt, je schwieriger die Standbedingungen in der Posturographie waren (39–41). Eine Koaktivierung der Fußbeuger und -strecker, wie ein Gesunder sie zur Stabilisierung bei realer Fallgefahr anwendet, wurde bei phobischen Patienten auch schon unter einfachen Standbedingungen beobachtet. Dies lässt sich vermutlich als Ausdruck einer unnötig ängstlichen Standstrategie interpretieren. Unter schwersten Bedingungen – dem Tandemstand mit geschlossenen Augen – dagegen, unterschieden sich ihre Werte nicht von denen Gesunder (39,40). Die Kokontraktion der Fußmuskeln, die die Patienten auf festem Untergrund ins Schwanken brachte, diente hier als Stabilisierung. Dank dieser charakteristischen Auffälligkeiten kann die Posturographie nicht nur in der Diagnosestellung des PPV, sondern auch in der Therapiekontrolle im Verlauf zum Einsatz kommen (35).

2.1.5 Therapiemöglichkeiten

Die Therapie des funktionellen Schwindels ist in erster Linie die psychoedukative Aufklärung. In einem ausführlichen Gespräch wird dem Patienten der Entstehungsmechanismus seines Schwindels erläutert und mithilfe der zuvor erfolgten, eingehenden Diagnostik die Angst genommen, an einer organischen Krankheit zu leiden (5,42). Mit diesem Wissen soll der Patient im Alltag gezielt schwindelauslösende Situationen aufsuchen. Diese Exposition soll zur Desensibilisierung gegenüber schwindelauslösenden Reizen führen und die Entstehung eines krankhaften Vermeidungsverhaltens unterbinden (42,43). Regelmäßiger Sport soll zudem das Vertrauen in die eigene Gleichgewichtskontrolle stärken. (1,28). Der Ende 2017 veröffentlichte Expertenkonsens empfiehlt, diesen Therapiestandard in Form einer mindestens dreimonatigen, strukturierten vestibulären Rehabilitationstherapie durchzuführen (20).

Zunehmend etabliert sich auch die medikamentöse Therapie mit selektiven Serotonin- oder Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI/SNRI). Eine Reihe prospektiver Therapiestudien konnte bei 60-70% der Patienten eine Symptomverbesserung verzeichnen, zeigte jedoch auch hohe Abbruchraten von bis zu 20% wegen nicht tolerierbaren Nebenwirkungen, wie Übelkeit, Schlafstörungen und sexueller Dysfunktion (22).

Eine psychologische Mitbeurteilung und -behandlung sollte auf jeden Fall bei psychischen Komorbiditäten, komplexen Somatisierungsstörungen und sehr langer Krankheitsgeschichte erfolgen. Beim PPV hat sich hier eine kognitive Verhaltenstherapie mit Angstexposition und Erlernung von Entspannungstechniken bewährt (43,8,44,45). Eine speziell auf den funktionellen Schwindel ausgerichtete kognitive Verhaltenstherapie konnte bisher keine langfristigen Erfolge erzielen (46).

2.2 Vegetatives Nervensystem und Vagusnervstimulation

Das vegetative Nervensystem ist ein Teil des zentralen und peripheren Nervensystems, dessen Funktionen ein dynamisches Gleichgewicht in verschiedenen Domänen unseres Körpers erhalten. Zu diesen zählen in erster Linie unwillkürliche Organfunktionen wie die kardiovaskuläre Steuerung, die Thermoregulation, die Innervation des Gastro- und Urogenitaltrakts sowie ophthalmologische Prozesse (47–49). Da es im Gegensatz zum somatischen Nervensystem vom Menschen nicht willkürlich beeinflusst werden kann, wird es insbesondere im angelsächsischen Raum auch als autonomes Nervensystem (engl. autonomic nervous system, ANS) bezeichnet (50).

Das vegetative Nervensystem kann funktionell und anatomisch in zwei meist antagonistisch wirkende Systeme untergliedert werden: Sympathikus und Parasympathikus. Beide Systeme erfahren eine zentrale Steuerung durch die vegetativen Kerngebiete der Medulla oblongata und den Hypothalamus (48,51). Eine Übersicht ihrer Funktionen zeigt Abbildung 2.

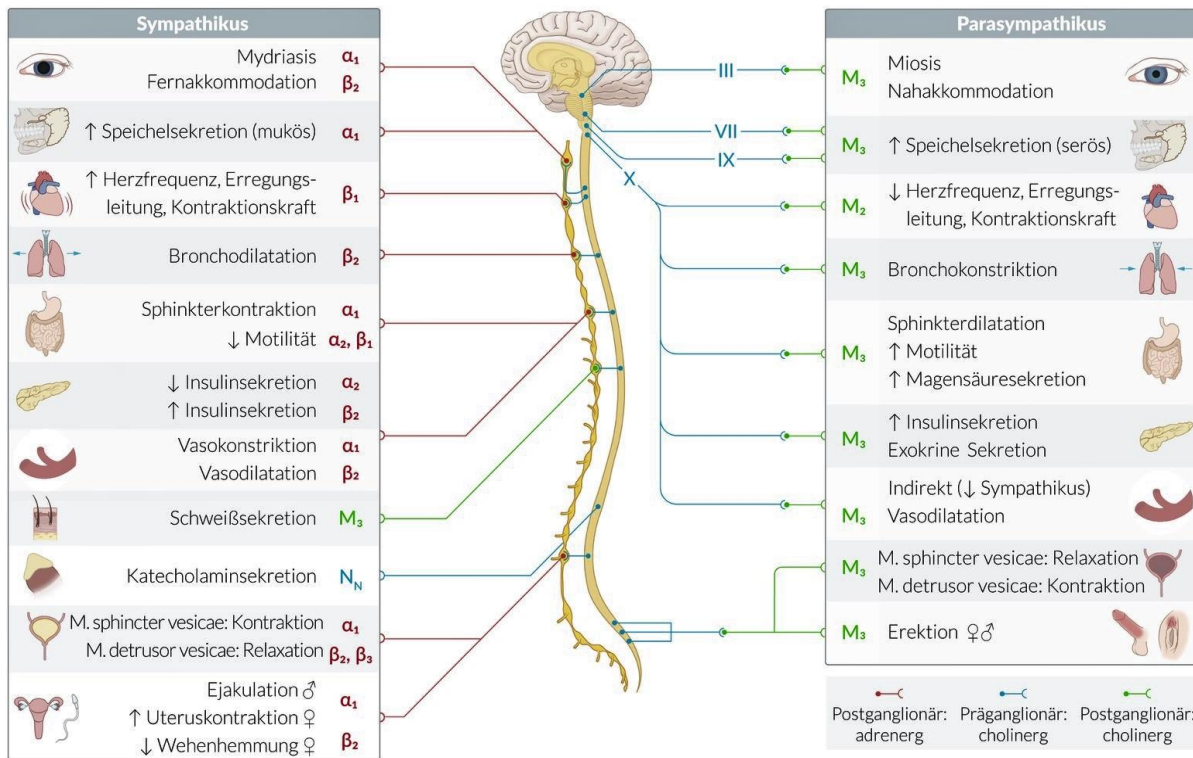


Abbildung 2: Funktionen des vegetativen Nervensystems. Quelle: Amboss

2.2.1 Nervus vagus

Der Nervus vagus (Hirnnerv X) ist der Hauptvermittler parasympathischer Einflüsse im menschlichen Organismus. Er führt Fasern vegetativer und motorischer Qualität aus dem Nucleus dorsalis nervi vagi und dem Nucleus ambiguus und innerviert damit Kopf, Hals, Brusteingeweide und Baueingeweide bis zum Cannon-Böhm-Punkt an der linken Kolonflexur (48,51). Er vermittelt unter anderem überlebenswichtige Reflexe, wie den Würg-, Husten- und Schluckreflex, senkt die Herzfrequenz und stimuliert die Verdauungsaktivität (48,51). Der Nervus vagus besteht zudem zu 65-80% aus afferenten Fasern, die aus der Körperperipherie in vegetative Zentren projizieren und ihnen viszerosensible Informationen vermitteln (52). Über den Thalamus werden die Vagusafferenzen zudem zum Locus coeruleus, dem Hauptproduktionsort von Noradrenalin im Gehirn, und den dorsalen Raphekernen, dem Hauptproduktionsort von Serotonin im Gehirn, projiziert (53–55). Ein Mangel dieser Neurotransmitter wird mit Depressionen (56,57) und Angststörungen assoziiert (58).

2.2.2 Invasive Vagusnervstimulation

Die afferenten Fasern des Nervus vagus werden bei der Vagusnervstimulation therapeutisch genutzt, um die Aktivität in seinen übergeordneten Zentren zu modulieren. Bei der invasiven VNS (iVNS) wird ein Stimulationsgerät ähnlich einem Herzschrittmacher operativ im Brustbereich subkutan eingesetzt (59). Von dort haben seine Elektroden direkten Kontakt mit dem Nervus vagus im Halsbereich und können ihn in regelmäßigen Abständen elektrisch stimulieren (in der Regel alle 5 Minuten für 30 Sekunden) (60,61). Eine Anode blockiert die efferente Weiterleitung der Signale, sodass nur afferente Reize Richtung Gehirn weitergeleitet werden. Die iVNS wird bereits seit 1988 zur Behandlung therapierefraktärer Epilepsien erprobt und ist in Europa seit 1994 dafür zugelassen (62–66). Als Wirkprinzip ist eine durch die Vagusnervstimulation vermittelte erhöhte synaptische Aktivität im Thalamus und seinen kortikalen Projektionen in Diskussion. Diese versetzt das Hirn in einen erhöhten Aufmerksamkeitszustand und unterbindet die pathologische Synchronisation der kortikalen synaptischen Aktivität bei epileptischen Anfällen (67).

Nebenwirkungen der iVNS sind vor allem transiente Heiserkeit (28%) und Kribbelparästhesien (12%) während der Stimulation sowie selten auch Komplikationen der operativen Implantation des Vagusnervstimulators, wie Infektionen oder Stimmbandparesen (66,59).

Seit ihrer Etablierung in der Epilepsitherapie haben sich – häufig durch Zufallsbeobachtungen an den behandelten Patienten – multiple weitere Anwendungsgebiete der Vagusnervstimulation eröffnet. Das am besten untersuchte und für die vorliegende Studie relevanteste Gebiet ist die Behandlung therapierefraktärer Depressionen (68–71). Die Effektivität der VNS ist hier vermutlich durch eine erhöhte zentralnervöse Ausschüttung der Neurotransmitter Noradrenalin und Serotonin bedingt (72), über deren Steigerung auch die etablierten medikamentösen Therapien mit SSRI und SNRI antidepressiv wirken (73).

2.2.3 Transkutane (nicht-invasive) Vagusnervstimulation

Implantationsassoziierte Komplikationen und Nebenwirkungen der iVNS gaben Anstoß zur Entwicklung der nicht-invasiven transkutanen Vagusnervstimulation (tVNS). Hier wird je nach Gerät entweder der Ramus auricularis nervi vagi (RANV, der die Ohrmuschel versorgende Ast des Nervus vagus) oder der Nervus vagus selbst in seinem Verlauf am Hals stimuliert (74). Der aurikuläre Vagusnervstimulator NEMOS® (Cerbomed GmbH, Erlangen, Deutschland) wurde 2010 zur Epilepsitherapie zugelassen, kleinere Studien belegen eine gute Wirksamkeit, die jedoch unter der iVNS liegt (75,76). Die aurikuläre tVNS bietet so in erster Linie eine nebenwirkungsärmere Alternative für Patienten, die einen operativen Eingriff ablehnen (77).

Die Stimulationsdauer pro Tag beträgt je nach Bedarf circa vier Stunden pro Tag (74,78). Neben der Epilepsitherapie konnte für die aurikuläre tVNS bereits eine Wirksamkeit in der Therapie der Major-Depression (79) sowie in der Prophylaxe der chronischen Migräne (80) gezeigt werden.

Der in der hier vorgestellten Studie eingesetzte Vagusnervstimulator ist das gammaCore® (electroCore LLC, Basking Ridge, NJ, USA), ein batteriebetriebenes VNS-Gerät zur Stimulation des zervikalen Nervus vagus (siehe Abbildung 3).

Das gammaCore® wurde in klinischen Studien zur Therapie des Clusterkopfschmerzes (81,82) sowie episodischer und chronischer Migräne (83,84) eingesetzt. Die tVNS führte zur bei beiden Kopfschmerzkrankungen zur Verbesserung bzw. Unterbrechung der akuten Kopfschmerzattacken und ist prophylaktisch bei chronischem Clusterkopfschmerz wirksam.



Abbildung 3: gammaCore®- Anwendung am Hals. Quelle: Desitin/electroCore, Inc.

Wie auch bei der iVNS sind die berichteten Nebenwirkungen der tVNS Heiserkeit und Stimmveränderungen, aber auch Muskelzuckungen des Platysmas sowie Kribbelparästhesien und Hautreizungen im Stimulationsgebiet. Sie weist keine kardialen oder respiratorischen Nebenwirkungen auf und wird allgemein gut toleriert. (81–83)

2.2.4 Vegetative Dysregulation bei Schwindel

Die Rationale der vorliegenden Studie basiert auf der Beobachtung, dass Schwindel jedweder Ursache (peripher, zentral oder funktionell) häufig von einer akuten vegetativen Dysregulation begleitet wird. Diese manifestiert sich mit Symptomen, die auf eine übermäßige Aktivierung des Sympathikus hinweisen, wie zum Beispiel Übelkeit, Puls- und Atemfrequenzerhöhung und vermehrtem Schwitzen (10,11,85).

Bei organisch verursachtem Schwindel wird diese Aktivierung als „fight or flight“-Reaktion auf den als gefährlich wahrgenommenen Verlust der Gleichgewichtskontrolle verstanden und wird vermutlich durch eng verknüpfte neurale Zentren vermittelt (11,86). Beim funktionellen Schwindel wird die vegetative Dysregulation jedoch auch ohne organischen Ausfall beobachtet (10,85). Es ist unklar, ob die Patienten erst einen Schwindel als Somatisierung beispielsweise ihrer Angst oder Depression empfinden, der daraufhin eine Sympathikusaktivierung anstößt, oder ob die Sympathikusaktivierung als Schwindel somatisiert wird (10). Aus diesem Grund bietet sich die Vagusnervstimulation als mögliche Therapie an – sie wirkt nicht nur einer sympathischen Überaktivität durch eine mögliche Aktivierung des antagonistischen Parasympathikus entgegen (87), sondern hat auch das Potenzial über eine zentralnervöse Serotonin- und Noradrenalinausschüttung anxiolytisch und antidepressiv zu wirken (72). Hieraus leiteten wir die Hypothese der im Folgenden beschriebenen Studie ab: Die transkutane Vagusnervstimulation kann die Lebensqualität von Patienten mit funktionellem Schwindel verbessern und hat einen positiven Effekt auf ihre Schwindelsymptomatik sowie auf ihre komorbide Ängstlichkeit und Depressivität.

3 Patienten und Methoden

3.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine monozentrische, prospektive, randomisierte Studie, die unter dem Namen „PASS“ (Prophylaktische und Akutstimulationen bei Somatoformem Schwindel) im Deutschen Schwindel- und Gleichgewichtszentrum (DSGZ) in München-Großhadern durchgeführt wurde. Das DSGZ ist eine interdisziplinäre Forschungs- und Behandlungseinrichtung, die als Spezialambulanz für Schwindel, Gleichgewichts- und Augenbewegungsstörungen Patienten aus ganz Deutschland behandelt. Es ist in enger Kooperation mit der Neurologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums Großhadern.

Die Rekrutierungsphase begann im Juni 2015 nach Erhalt des positiven Ethikvotums durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der LMU. Nach entsprechender Aufklärung wurde das schriftliche Einverständnis jedes Patienten eingeholt und bei den Folgevisiten erneut bestätigt.

Die erhobenen Ergebnisse wurden sowohl intraindividuell als auch im Gruppenvergleich (Standard of Care vs. transkutane Vagusnervstimulation) analysiert.

3.2 Patienten

Alle Patienten wurden auf Überweisung ihres Neurologen oder HNO-Arztes zur weiteren Einordnung ihrer Schwindelbeschwerden im DSGZ vorstellig. Dort wurden sie einer systematischen Anamnese und körperlichen Untersuchung durch einen erfahrenen Arzt unterzogen. Dazu gehörten insbesondere eine gründliche neuro-ophthalmologische und neuro-otologische Untersuchung. Ergänzt wurde diese durch apparative Untersuchungen, wie Kalorik und Orthoptik, sowie bei Bedarf durch eine zuverlässige zerebrale Bildgebung (in der Regel MRT) und kardiale Diagnostik, um eine organische Beschwerdeursache sicher ausschließen zu können. Bei entsprechender Anamnese und Befundkonstellation stellte der zuständige Arzt die Diagnose eines funktionellen Schwindels.

An dieser Stelle begann die Rekrutierung der Patienten für die vorliegende Studie. Sie wurden entweder direkt nach Diagnosestellung oder rückwirkend anhand maximal drei Monate alter Arztbriefe kontaktiert und auf ihre Eignung für die Studie gescreent. Wurden alle unten genannten Einschlusskriterien, aber kein Ausschlusskriterium erfüllt, konnte der Patient als Proband eingeschlossen werden.

Einschlusskriterien

- Unterschriebene Einverständniserklärung
- Patientenalter zwischen 18-70 Jahren
- Diagnose eines phobischen/funktionellen Schwindels unter Ausschluss eines anhaltenden oder nicht vollständig kompensierten peripher- oder zentral-vestibulären organischen Defizits*
- Minimum von einer Schwindelattacke pro Tag (sieben pro Woche)
- Einverständnis für den Gebrauch des Geräts nach Protokoll
- Einverständnis, jedwede Dauermedikation unverändert fortzuführen und keine neu zu beginnen
- Gewährleistung einer sicheren Kontrazeption bei Frauen im gebärfähigen Alter

* Zeitgleich vorliegende Erkrankungen, die ebenfalls rezidivierende Schwindelattacken auslösen (z.B. Morbus Menière, vestibuläre Migräne) galten als Ausschlusskriterium. Patienten mit sekundärem funktionellem Schwindel nach einem BPPV oder einer Neuritis vestibularis dagegen, konnten nach vollständiger Testung im DSGZ und Ausschluss eines anhaltenden organischen Defizits in die Studie eingeschlossen werden.

Ausschlusskriterien

- Weniger als eine Attacke pro Tag laut Schwindeltagebuch in der Run-in-Phase
- Bekanntes Aneurysma, Hirntumoren sowie Zustand nach intrakranieller Blutung oder schwerem Schädelhirntrauma
- Läsion, Dysästhesie, operativer Eingriff oder abnormale Anatomie der Stimulationsstelle
- Bekannte starke atherosklerotische/kardiovaskuläre Veränderungen, angeborene Herzfehler, koronare Herzerkrankung oder Myokardinfarkt in den letzten fünf Jahren
- Bekannte Dissektion der Arteria carotis
- Bekannte uni- oder bilaterale Vagotomie
- Unkontrollierte, schwere arterielle Hypertonie
- Implantiertes elektronisches Gerät, inklusive aber nicht ausschließlich beschränkt auf Herzschrittmacher, Defibrillatoren, Neurostimulatoren, Tiefenhirnstimulatoren, Vagusnervstimulatoren, Cochleaimplantate etc.
- Jegliches Metallimplantat nahe der Stimulationsstelle
- Mit dem Studienablauf nicht vereinbare bekannte psychiatrische oder kognitive Beeinträchtigung
- Akuter Drogen- oder Substanzmissbrauch
- Teilnahme an einer anderen klinischen Studie in den vorangegangenen 30 Tagen
- Schwangerschaft oder Stillzeit

3.3 Studienablauf

Die Studiendauer betrug für jeden Patienten zehn Wochen und umschloss je vier Visiten mit Datenerhebung im DSGZ. Das Design der Studie entsprach dem einer zuvor durchgeführten Studie zur tVNS mittels gammaCore® bei Clusterkopfschmerz (PREVA = PREvention and Acute treatment of chronic cluster headache, Gaul et al. 2015)(82). Das Visitenprotokoll der PREVA-Studie diente dabei als Vorlage, die dem funktionellen Schwindel entsprechend angepasst wurde. Die Erlaubnis hierzu wurde von electroCore eingeholt. Das vollständige Visitenprotokoll kann im Anhang eingesehen werden (siehe Anhang 1), eine Übersicht bietet Abbildung 4:

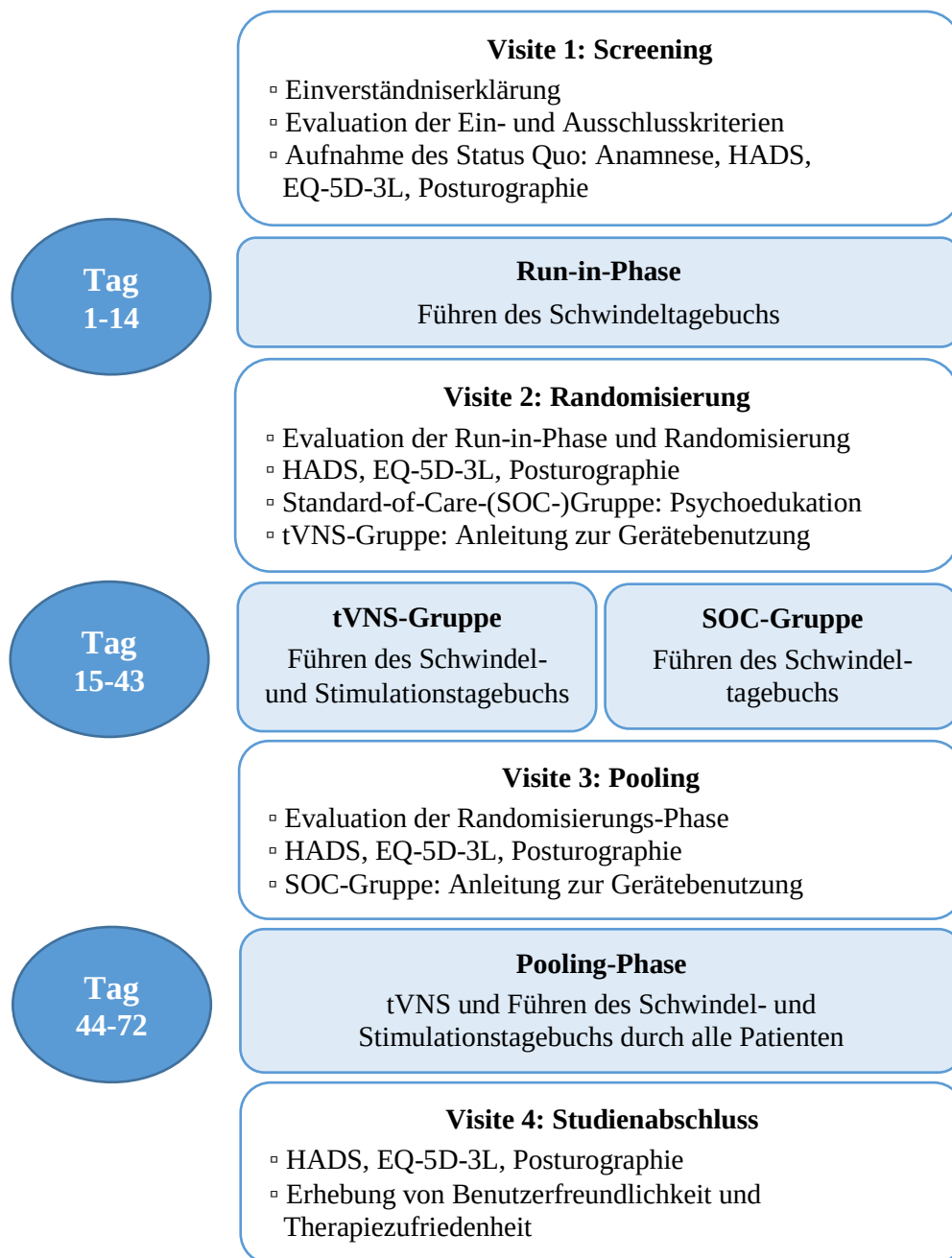


Abbildung 4: Übersicht über das Visitenprotokoll

3.3.1 Visite 1 (Screening) und Run-in-Phase

Zu Beginn der Visite 1 wurden Ein- und Ausschlusskriterien überprüft und das schriftliche Einverständnis des Patienten zur Studienteilnahme eingeholt. Anschließend wurde eine ausführliche, standardisierte Schwindelanamnese mit retrospektiver Dokumentation des zeitlichen Ablaufs, der durchschnittlichen Dauer, Frequenz und Begleitsymptomatik der Attacken (Schwitzen, Angst, Herzrasen etc.) erhoben.

Es folgte eine eingehende körperliche Untersuchung mit Messung der Vitalparameter und Erhebung des neurologischen und kardiovaskulären Status.

Bereits in der ersten Visite wurde die aktuelle Lebensqualität mittels des EQ-5D-3L sowie die Neigung zu Angst und Depressionen mittels der HADS evaluiert (siehe auch 3.4.1 Fragebögen). Diese Fragebögen wurden zum weiteren Verlauf auch bei jeder weiteren Visite ausgefüllt. Je nach Verfügbarkeit erfolgte außerdem an dieser Stelle oder alternativ bei Visite 2 eine Posturographie.

Der ersten Visite schloss sich eine zweiwöchige (14 ± 2 Tage) Run-in-Phase an, in der der Patient prospektiv ein Schwindeltagebuch führte, welches Attackenfrequenz, -dauer und -stärke als Baselinewert für die weitere Studie erfasste sowie die Erfüllung der Einschlusskriterien und Compliance des Patienten prüfte.

3.3.2 Visite 2 und Randomisierungs-Phase

Bei Visite 2 wurde das Schwindeltagebuch ausgewertet um eine ausreichende Attackenfrequenz (mindestens eine pro Tag) sicherzustellen. Nach erneuter Evaluation der Ein- und Ausschlusskriterien wurde der Patient bei Eignung für die Studie randomisiert.

Die Randomisierung erfolgte in eine von zwei Gruppen: Die Standard-of-Care-Gruppe (SOC-Gruppe) oder die transkutane-Vagusnervstimulation-Gruppe (tVNS-Gruppe).

Patienten in der SOC-Gruppe wurden eingehend psychoedukativ aufgeklärt und angewiesen, regelmäßigen Sport zur Verbesserung der Balance zu treiben. Patienten in der tVNS-Gruppe wurden in die Benutzung des transkutanen Vagusnervstimulators und das Stimulationsregime der nächsten vier Wochen eingeführt.

Es folgte ein vierwöchiger Zeitraum (28 ± 2 Tage) mit Führung eines gruppenspezifischen Schwindeltagebuchs. Das der SOC-Gruppe entsprach dabei dem Schwindeltagebuch der Run-in-Phase, das der tVNS-Gruppe enthielt zusätzliche Felder zum Stimulationsregime (siehe auch 3.4.2 Schwindeltagebücher).

3.3.3 Visite 3 und Pooling-Phase

Visite 3 bot eine Verlaufskontrolle zur Auswertung des Schwindeltagebuchs und Aufnahme möglicher Adverse Events und Geräteenebenwirkungen. Erneut wurde eine Posturographie durchgeführt. Zur Visite 3 bekamen außerdem die zuvor in die SOC-Gruppe randomisierten Patienten ein tVNS-Gerät und eine Einweisung entsprechend des Cross-Over-Studiendesigns. In der folgenden Pooling-Phase (28 ± 2 Tage) benutzten somit alle Patienten den Vagusnervstimulator und führten das Schwindel- und Stimulationstagebuch.

3.3.4 Visite 4 (Studienabschluss)

Visite 4 diente dem Abschluss der Studie. Gemeinsam mit dem Patienten erfolgten eine Evaluation des Therapieerfolges und eine kurze Befragung zur Patientenzufriedenheit und Benutzerfreundlichkeit des Geräts. Abschließend wurde eine körperliche Untersuchung wie jene bei Visite 1 sowie eine Posturographie durchgeführt und der Patient entlassen.

3.4 Datenerhebung

Anhand eines schriftlichen Visitenprotokolls wurden im Rahmen der Visiten V1-V4 von allen Patienten die in Tabelle 1 dargestellten persönlichen Daten erhoben.

	V1	V2	V3	V4
Demographie: Alter, Geschlecht, Ethnizität	✓			
Konstitution: Größe, Gewicht	✓			✓
Vitalparameter: Blutdruck, Pulsrate	✓	✓	✓	✓
Schwindelanamnese: Erstdiagnose, Verlauf, Attackendauer/-frequenz, Begleitsymptomatik, situative Modulierbarkeit	✓			
Anamnese: Vorerkrankungen, Voroperationen	✓			
Anamnese: Begleitmedikation	✓	✓	✓	✓
Körperliche Untersuchung (kardiovaskulär, muskuloskelettal, neurologisch, Haut, sonstige Befunde)	✓			✓
Psychometrische Erhebungen: EQ-5D-3L und HADS	✓	✓	✓	✓
Apparative Untersuchungen: Posturographie		✓	✓	✓

Tabelle 1: Datenerhebung im Rahmen der Visiten

3.4.1 Fragebögen

Bei jeder Visite füllten die Patienten zwei Fragebögen zur Einschätzung einer eventuellen komorbiden Ängstlichkeit und Depressivität (HADS, siehe Anhang 2) sowie zur subjektiven Bewertung ihrer Lebensqualität (EQ-5D-3L, siehe Anhang 3) aus.

Die Hospital Anxiety and Depression Scale, kurz HADS, ist ein vielfach validierter Fragebogen zur Erfassung ängstlicher und depressiver Symptomatik während der vergangenen Woche (88–90). Sie besteht aus 14 Fragen, die jeweils mit einer Punktzahl von 0 bis 3 bewertet werden.

Sieben Fragen beziehen sich dabei auf Angst und weitere sieben auf Depression, wodurch die Auswertung zwei separate Scores zwischen 0 und 21 ergibt. Die Punktzahlen sind folgendermaßen zu beurteilen: 0-7 unauffällig, 8-10 suspekt, >10 auffällig.

Der EQ-5D-3L der EuroQol Group (siehe Anhang 3) ist einer der weltweit am häufigsten eingesetzten Fragebögen zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (91–93). Er besteht aus zwei Teilen, zur vereinfachten Darstellung der subjektiven Lebensqualität wurde für die vorliegende Studie jedoch nur der zweite Teil verwendet. Es handelt sich hierbei um eine visuelle Analogskala ähnlich einem Thermometer, auf der die Befragten ihren aktuellen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 bis 100 bewerten. 100 ist dabei der beste, 0 der schlechteste vorstellbare Gesundheitszustand.

3.4.2 Schwindeltagebücher

Zwischen den Visiten dokumentierten die Patienten ihre Schwindelattacken in entsprechenden Schwindeltagebüchern. Einen Auszug aus dem „Schwindeltagebuch“ (ohne tVNS-Protokoll) sowie dem „Schwindel- und Stimulationstagebuch“ (mit tVNS-Protokoll) zeigen Abbildung 5 und 6. Beide Tagebücher sind in Originalgröße im Anhang (Anhang 4 und 5) zu finden.

Datum (Tag/Monat)___/___/2015		Schwindeltagebuch PASS		Patient-ID_____
Attackenbeginn	Schwindelstärke	Begleitsymptome	Attackendauer (Minuten)	Ausfall Arbeit/Schule/ Studium
___ : ___ Uhr	☐ leicht ☐ mittel ☐ stark ☐ sehr stark			☐ Ja ☐ Nein
___ : ___ Uhr	☐ leicht ☐ mittel ☐ stark ☐ sehr stark			☐ Ja ☐ Nein

Abbildung 5: Auszug aus dem Schwindeltagebuch

Datum (Tag/Monat)___/___/2015		Schwindel- und Stimulationstagebuch PASS		Patient-ID_____	
Prophylaktische Stimulationen Morgens: ___ Stimulationen rechts um ___ : ___ Uhr			Prophylaktische Stimulationen Abends: ___ Stimulationen rechts um ___ : ___ Uhr		
Attackenbeginn	Schwindelstärke vor Stimulation	Stimulationen ohne Pause		Schwindelstärke 15 min nach Stimulation	Ausfall Arbeit/Schule/ Studium
		Links	Rechts		
___ : ___ Uhr	☐ leicht ☐ mittel ☐ stark ☐ sehr stark	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3	☐ schwindelfrei ☐ leicht ☐ mittel ☐ stark ☐ sehr stark	☐ Ja ☐ Nein
___ : ___ Uhr	☐ leicht ☐ mittel ☐ stark ☐ sehr stark	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3	☐ schwindelfrei ☐ leicht ☐ mittel ☐ stark ☐ sehr stark	☐ Ja ☐ Nein

Abbildung 6: Auszug aus dem Schwindel- und Stimulationstagebuch

3.4.3 Apparative Diagnostik

Zur Diagnostik der Standsicherheit der Studienteilnehmer wurden protokollgemäß bei Visite 1/2, 3 und 4 eine Posturographie durchgeführt und von ärztlichen Mitarbeitern des DSGZ ausgewertet. Die Grundlagen der Posturographie wurden bereits erläutert (siehe 2.1.4 Diagnostik). Die Aufzeichnung der Körperschwankungen erfolgte im DSGZ für je 30 Sekunden unter den folgenden Bedingungen:

Auf fester Unterlage:

1. Blick geradeaus, Augen offen.
2. Blick geradeaus, Augen geschlossen.
3. Blick nach oben, Augen offen.
4. Blick nach oben, Augen geschlossen.

Auf der Schaumstoffunterlage:

1. Blick geradeaus, Augen offen.
2. Blick geradeaus, Augen geschlossen.
3. Blick nach oben, Augen offen.
4. Blick nach oben, Augen geschlossen.
5. Tandemstand, Augen offen.
6. Tandemstand, Augen geschlossen.

3.5 Transkutane Vagusnervstimulation mittels gammaCore®

Die Vagusnervstimulation erfolgte transkutan am Hals mittels gammaCore® von electroCore (electroCore, Inc., Basking Ridge, NJ, USA). Die Firma stellte die zur Studiendurchführung benötigten Geräte bereit. Das gammaCore® ist ein circa handtellergrößen, batteriebetriebenes Stimulationsgerät (siehe Abbildung 7). Es besteht aus einem Impulsgenerator und zwei Elektrodenköpfen aus Edelstahl, über die das erzeugte elektrische Signal im Niedrigvoltbereich abgegeben wird. Die Stimulationsköpfe werden dazu mit etwas Kontaktgel benetzt und am Hals vertikal entlang des zervikalen Verlaufs des Nervus vagus auf die Haut gesetzt.

Der Patient kann die Signalstärke mit zwei Knöpfen (Plus und Minus) selbst einstellen und auf bis zu 24 V und 60 mA steigern. Die Patienten waren angehalten die höchste subjektiv tolerable Stimulationsintensität zu wählen. In der Regel sind bei dieser auch kurze Muskelzuckungen der mimischen Muskulatur zu sehen. Die Stimulation erfolgt mit 25 Hz und wird nach 90 Sekunden automatisch beendet, kann aber mehrmals hintereinander durchgeführt werden.

Alle Patienten wurden bei der entsprechenden Visite in die Benutzung eingeführt und bekamen für die darauffolgenden vier Wochen ein Stimulationsgerät mit nach Hause.



Abbildung 7: GammaCore® mit Elektrodengel

Das Stimulationsregime bestand aus prophylaktischen und Akutstimulationen. Die Prophylaxe wurde morgens und abends im Abstand von circa zwölf Stunden durchgeführt und bestand aus drei Stimulationen à je 90 Sekunden mit fünfminütigen Pausen zwischen den einzelnen Stimulationen. Sollten trotz Prophylaxe noch Schwindelattacken auftreten, wurden in diesen Attacken nach Möglichkeit ebenfalls drei Stimulationen durchgeführt, hier ohne fünfminütige Pausen zwischen den Stimulationen.

Zur besseren Vergleichbarkeit wurden die Patienten angehalten, immer auf der rechten Halsseite zu stimulieren. Zudem sollten jegliche Nebenwirkungen und unerwünschte Ereignisse dokumentiert werden.

3.6 Statistische Verfahren

Die mittels Tagebücher und Fragebögen erhobenen Daten wurden nach jeder Visite manuell in eine Microsoft-Excel-Tabelle übertragen (Microsoft Corp. 2016, Redmond, WA). Die weitere Verwaltung des Datensatzes und statistische Auswertung wurde mittels Microsoft Excel 2016 und SPSS 24.0 (IBM Corp. 2016, Armonk, NY) durchgeführt. Kolmogorov-Smirnov wurde für die Normalverteilung angewendet. Vergleiche innerhalb und zwischen den Gruppen wurden mittels gepaarter und ungepaarter t-Tests durchgeführt. P-Werte wurden mit dem Chi-Quadrat-Test errechnet. Der Spearman-Rho-Test wurde für die Korrelationsanalyse verwendet. Die Ergebnisse wurden als Mittel $\pm$ Standardabweichung angegeben und bei einer Power von $p < 0,05$ als signifikant betrachtet.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 28 Patienten im Deutschen Schwindel- und Gleichgewichtszentrum und der neurologischen Poliklinik des Klinikums Großhadern auf ihre Eignung zur Teilnahme an der PASS-Studie gescreent.

Alle Patienten gaben an, dass ihre Schwindelbeschwerden situativ verstärkt wurden, am häufigsten wurden hier Menschenmengen, lange Gänge und Fahrstühle als Auslöser genannt. Zudem bestätigten 21 der 28 Patienten (75%) eine zeitliche Modulation ihrer Beschwerden mit einer typischen Verstärkung am frühen Morgen oder beim abendlichen Zur-Ruhe-Kommen. Als Begleitsymptomatik wurden Angst (68%), Schwitzen (61%) und Herzrasen (57%) genannt. Die anschließende zweiwöchige Run-in-Phase diente der Compliancetesting und Schwindelobjektivierung. Bei erfüllten Ein- und fehlenden Ausschlusskriterien konnten letztlich 23 Patienten randomisiert werden, von denen 19 die Studie ohne Ausschluss beendeten: tVNS-Gruppe (n=10, 6 Frauen, 4 Männer, Altersdurchschnitt $38,9 \pm 9,8$ Jahre) und SOC-Gruppe (n=9, 5 Frauen, 4 Männer, Altersdurchschnitt $43,2 \pm 14,1$ Jahre). Die Gruppen waren bezüglich Alter und Geschlecht gleichverteilt. In der anschließenden gepoolten Analyse wurden aufgrund von Studienprotokollverletzungen insgesamt 16 Patienten (10 Frauen, 6 Männer, Altersdurchschnitt $40,7 \pm 9,6$ Jahre) berücksichtigt.

4.2 Studienverlauf: Screening, Randomisierung, Pooling

Die Visiten wurden innerhalb von 13 Monaten vom 17.06.2015 bis zum 21.07.2016 in den Räumlichkeiten des DSGZ und der neurologischen Poliklinik des Klinikums Großhadern durchgeführt. Der Untersuchungszeitraum von 10 Wochen pro Patient konnte bei allen Patienten eingehalten werden, deren Daten in die Studienausswertung einfließen.

Im Studienverlauf kam es zu mehreren Ausschlüssen (siehe Abbildung 8). Von den anfänglichen 28 Patienten schieden fünf während oder nach der Run-in-Phase aus. Drei Patienten wurden wegen einer zu niedrigen Attackenfrequenz (<1 pro Tag) und einer wegen mangelnder Compliance, in diesem Fall Tagebuchführung, ausgeschlossen. Ein Patient zog sein Einverständnis zurück.

Von den verbliebenen 23 Patienten wurden n=12 Patienten in die tVNS-Gruppe und n=11 Patienten in die SOC-Gruppe randomisiert. Im weiteren Verlauf schieden drei weitere Patienten aufgrund keiner oder unvollständiger Tagebuchführung aus, davon einer in der tVNS-Gruppe

und zwei in der SOC-Gruppe. Ein Patient beendete die Studie in der tVNS-Gruppe, da sich sein Tinnitus verstärkte. Die Auswertung für die Randomisierungsphase erfolgte somit mit 19 kompletten Tagebuch- und Fragebögen. In der gepoolten Therapiephase schieden weitere drei Patienten aufgrund von Protokollabweichungen (Tagebuchführung, Abweichung im zeitlichen Protokoll, fehlende Erreichbarkeit) aus, sodass die Auswertung hier mittels 16 vollständiger Datensätze erfolgte.

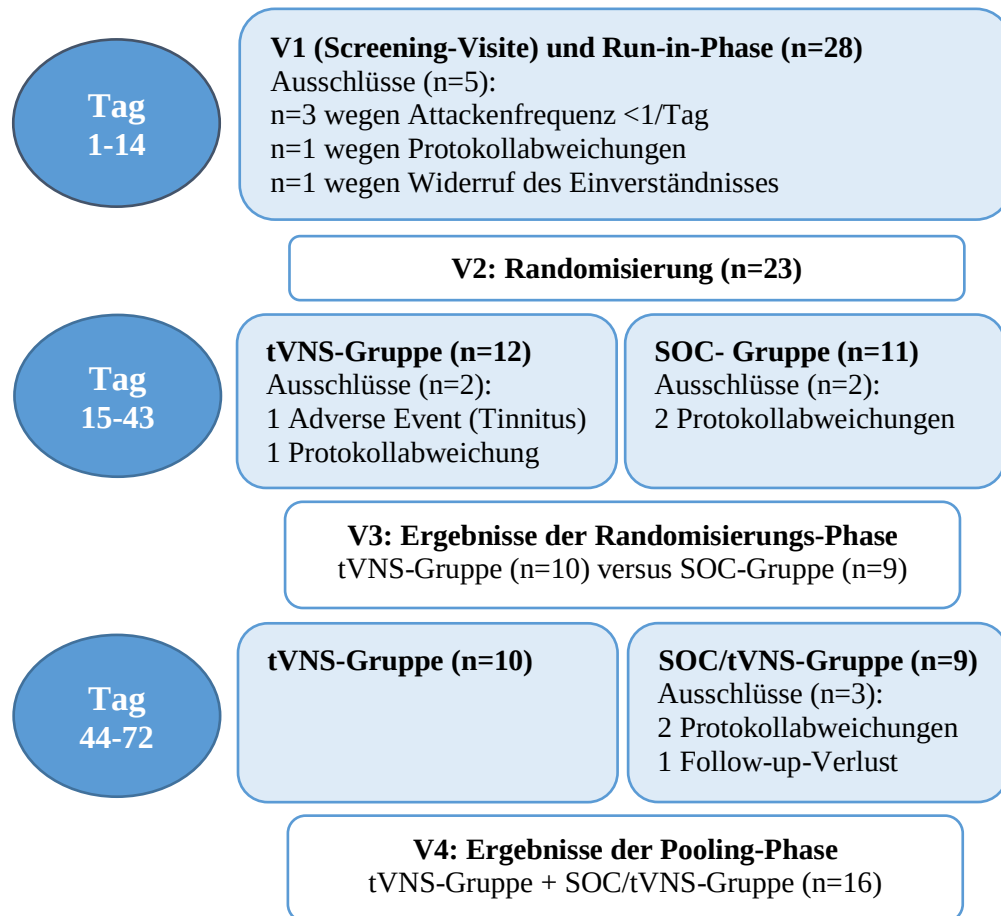


Abbildung 8: Übersicht über den Studienverlauf

4.3 Ergebnisse der Randomisierungs-Phase

Die Tagebücher und Fragebögen von 19 Patienten konnten nach der vierwöchigen Randomisierungs-Phase bezüglich Attackenstärke, -dauer-, -frequenz, Lebensqualität, Ängstlichkeit und Depressivität ausgewertet und den in der Run-in-Phase erhobenen Ausgangswerten gegenübergestellt werden.

Die Patienten verteilten sich in die tVNS-Gruppe (n=10; 6 weiblich, 4 männlich, mittleres Alter 38,8±9,8) und die SOC-Gruppe (n=9; 5 weiblich, 4 männlich, mittleres Alter 43,2±14,1).

Die erhobenen Parameter sind gemittelt und mit Angabe der Standardabweichung in Klammern und des p-Werts für die tVNS-Gruppe in Tabelle 2 und für die SOC-Gruppe in Tabelle 3 aufgeführt, basierend auf einem verbundenen t-Test (siehe 3.6 Statistische Verfahren).

tVNS-Gruppe (n=10)

	Mittelwert (SA)		p-Wert
	vor	nach	
Lebensqualität	55,00 (16,50)	67,90 (19,02)	0,04*
HADS A =Ängstlichkeit	10,40 (4,74)	9,20 (5,03)	0,35
HADS D =Depressivität	8,50 (4,09)	6,30 (3,09)	0,002**
Angriffenstärke (NAS 1-4)	1,98 (0,58)	1,73 (1,06)	0,36
Angriffendauer in Minuten	54,30 (38,15)	51,49 (37,37)	0,80
Angriffenfrequenz pro Woche	13,35 (8,69)	15,77 (9,89)	0,50

Tabelle 2: Ergebnisse der Randomisierungs-Phase für die tVNS-Gruppe (SA = Standardabweichung; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; NAS = Numerische Analogskala; * = signifikantes Ergebnis; ** = hoch signifikantes Ergebnis)

SOC-Gruppe (n=9)

	Mittelwert (SA)		p-Wert
	vor	nach	
Lebensqualität	66,89 (14,27)	61 (22,66)	0,22
HADS A =Ängstlichkeit	10,67 (6,42)	9,56 (5,66)	0,21
HADS D =Depressivität	7,00 (5,27)	6,67 (5,02)	0,47
Angriffenstärke (NAS 1-4)	2,07 (0,57)	1,94 (0,52)	0,40
Angriffendauer in Minuten	38,33 (24,64)	36,68 (19,78)	0,70
Angriffenfrequenz pro Woche	18,61 (7,89)	18,23 (11,79)	0,94

Tabelle 3: Ergebnisse der Randomisierungs-Phase für die SOC-Gruppe

In der tVNS-Gruppe zeigten sich signifikante Verbesserungen in den Parametern Lebensqualität (p=0,04; gemessen mittels EQ-5D-3L) und Depressivität (p=0,002; gemessen mittels HADS), welche in der SOC-Gruppe ausblieben. Eine signifikante Reduktion der Angriffenfrequenz, -dauer- und -intensität konnte in keiner der beiden Gruppen festgestellt werden.

4.4 Ergebnisse der Pooling-Phase

Nach Visite 3 wurden die beiden Gruppen zusammengeführt und für einen weiteren vierwöchigen Zeitraum mit dem gammaCore® therapiert, um so ein größeres Kollektiv beobachten zu können. Die Ergebnisse zeigt Tabelle 4.

Gepoolte Gruppe (n=16)

	Mittelwert (SA)		p-Wert
	<i>vor</i>	<i>nach</i>	
Lebensqualität	61,63 (17,73)	72,81 (17,11)	0,01*
HADS A =Ängstlichkeit	9,69 (5,31)	8,06 (5,27)	0,08
HADS D =Depressivität	7,19 (4,62)	5,38 (3,86)	0,0002**
Angriffenstärke (NAS 1-4)	1,94 (0,57)	1,38 (1,04)	0,04*
Angriffendauer in Minuten	49,21 (33,77)	40,06 (34,55)	0,24
Angriffenfrequenz pro Woche	15,46 (8,82)	12,98 (10,88)	0,47

Tabelle 4: Ergebnisse der Pooling-Phase (SA = Standardabweichung; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; NAS = Numerische Analogskala; *= signifikantes Ergebnis; **=hoch signifikantes Ergebnis)

In der zusammengeführten Gruppe von 16 Patienten (10 weiblich, 6 männlich, Altersdurchschnitt $42,1 \pm 10,5$ Jahre) war wiederum eine signifikante Verbesserung der Parameter Lebensqualität ($p=0,01$) und Depressivität ($p=0,0002$) zu beobachten sowie eine signifikante Reduktion der Angriffenstärke auf der numerischen Analogskala ($p=0,04$). Die HADS-Scores für Ängstlichkeit zeigten einen Trend zur Verbesserung ($p=0,08$). Wiederum unbeeinflusst von der Vagusnervstimulation blieben die Parameter Angriffenfrequenz und Angriffendauer ($p=0,24$ und $p=0,47$).

4.5 Ergebnisse der Posturographie

Zum Therapieende erfolgte zudem die Auswertung der Posturographiebefunde. Hier konnte eine Reduktion der Schwankungen insbesondere bei der Bedingung „Schaumstoffunterlage/ Augen offen“ ($p=0,02$) sowie tendenziell auch bei der Bedingung „Fester Untergrund/ Augen offen“ ($p=0,13$) gemessen werden (siehe Tabelle 5).

Posturographiebefunde der gepoolten Gruppe (n=16)

	Mittelwert (SA)		p-Wert
	vor	nach	
Totaler Schwankungsweg "Fester Untergrund/Augen offen"	1,50 (1,19)	1,09 (0,28)	0,13
Totaler Schwankungsweg "Schaumstoffunterlage/Augen offen"	1,87 (0,71)	1,52 (0,39)	0,02*

Tabelle 5: Ergebnisse der Posturographie vor und nach der Pooling-Phase (*= signifikantes Ergebnis)

4.6 Korrelationsanalyse

Mittels der Spearman'schen Korrelationsanalyse zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen Lebensqualität (hohe EQ-5D-3L-Ergebnisse) und niedrigeren Werten in der HADS für Depressivität (-0,81; $p=0,0002$) und Ängstlichkeit (-0,70; $p=0,003$). Eine höhere Lebensqualität korrelierte zudem signifikant mit weniger Schwankungen in der Posturographie (-0,59; $p=0,02$), nicht aber mit einer Senkung der Attackenstärke (-0,41; $p=0,11$).

4.7 Unerwünschte Ereignisse und Nebenwirkungen

Während des Studienverlaufs unterzog sich ein Patient einer Koloskopie und ein weiterer einer Bandscheibenoperation, beide verliefen komplikationslos und hatten keinen Einfluss auf den individuellen Studienverlauf. Schwere, mit der Intervention in Verbindung stehende unerwünschte Ereignisse traten nicht auf.

Während der Studie wurden vereinzelte unerwünschte, aber auch positive Nebenwirkungen der transkutanen Vagusnervstimulation erfasst. Ein Patient berichtete von leichten Nackenverspannungen nach der gammaCore®-Anwendung. Ein weiterer beendete die Studie vorzeitig, da die Anwendung seinen Tinnitus subjektiv verstärkte. Ein Patient berichtete, während der Anwendungszeit weniger unter Verdauungsbeschwerden und Migräne gelitten zu haben, während ein anderer eine Verbesserung seiner Fibromyalgie feststellte.

4.8 Benutzerfreundlichkeit und Patientenzufriedenheit

Alle 21 Patienten, denen das gammaCore® mit nach Hause gegeben wurde, wurden am Studienende zur Benutzerfreundlichkeit des Gerätes und ihrer Zufriedenheit mit der Therapie befragt. Auf einer Skala von „sehr schwierig“ bis „sehr einfach“ gaben alle 21 Patienten

(=100%) an, dass das Gerät „sehr einfach“ zu bedienen und anzuwenden gewesen sei. Die Therapiezufriedenheit sollte auf einer Skala von „überhaupt nicht zufrieden“ bis „extrem zufrieden“ eingeordnet werden, hier verteilten sich die Antworten wie folgt (Tabelle 6):

Therapiezufriedenheit	Anzahl der Patienten	Prozent der Patienten
Extrem zufrieden	1	4,8%
Sehr zufrieden	9	42,9%
Zufrieden	4	19,0%
Ein wenig zufrieden	3	14,3%
Überhaupt nicht zufrieden	4	19,0%

Tabelle 6: Ergebnisse der Patientenbefragung zur Zufriedenheit mit der tVNS-Therapie

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse

Die vorliegende Studie untersuchte die Wirksamkeit der transkutanen Vagusnervstimulation bei Patienten mit bislang therapierefraktärem funktionellem Schwindel bezüglich ihrer Schwindelsymptomatik, Lebensqualität, Ängstlichkeit und Depressivität. In einem ersten Schritt konnten dafür die Daten von insgesamt 19 Patienten aus der Randomisierungs-Phase (tVNS-Gruppe vs. SOC-Gruppe) über einen Zeitraum von vier Wochen ausgewertet werden. Die tVNS-Gruppe erhielt den transkutanen Vagusnervstimulator gammaCore®, die SOC-Gruppe den Behandlungsstandard mit Psychoedukation. In einem zweiten Schritt wurden die Gruppen für die Pooling-Phase zusammengeführt und für weitere vier Wochen mit dem gammaCore® behandelt. Hier konnten insgesamt Daten von 16 Patienten für die gepoolte Analyse verwendet werden. Zusammenfassend lassen sich folgende Ergebnisse festhalten:

SOC-Gruppe: keine signifikanten Veränderungen in allen untersuchten Parametern
tVNS-Gruppe: Lebensqualität ↑, HADS-D-Scores ↓
Gepoolte Gruppe: Lebensqualität ↑, HADS-D-Scores ↓, Schwindelattackenstärke ↓, posturographisch gemessene Schwankung ↓

In der Korrelationsanalyse zeigte sich zudem eine signifikante Korrelation der gesteigerten Lebensqualität mit niedrigen HADS-D-Scores, reduzierter Attackenstärke und einem festeren Stand in der Posturographie für die gepoolte Gruppe.

5.2 Einordnung in die wissenschaftliche Literatur

Die PASS-Studie war unseres Wissens nach die erste Studie, die die Wirkung transkutaner Vagusnervstimulation bei funktionellem Schwindel untersuchte. Die Hypothese basierte auf der Feststellung, dass Schwindel unterschiedlicher Ursache häufig von Symptomen einer vegetativen Dysfunktion, insbesondere einer Aktivierung des Sympathikus, begleitet wird (11,85). Während diese bei organischen Ausfällen am ehesten als Reaktion auf den Gleichgewichtsverlust zu werten sind, ist es beim chronifizierten funktionellem Schwindel unklar, was Henne und was Ei ist (10,11,85). Die tVNS soll mittels Stimulation des Gegenspielers einer vermuteten Sympathikus-Überaktivität entgegenwirken. Unter konsequent applizierter tVNS konnte in der gepoolten Gruppe eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität und Reduktion der Depressivität, der subjektiven Schwindelattackenstärke und des objektiv messbaren Schwankungsweges verzeichnet werden.

5.2.1 Depressivität und Lebensqualität

Zu Beginn der PASS-Studie hatte sich der positive Einfluss auf therapierefraktäre Major-Depressionen bereits für die implantierbare Vagusnervstimulation gezeigt (94) sowie auch für die aurikuläre tVNS in einer Sham-kontrollierten Pilotstudie angedeutet (95). Spätere, größere Studien aus China zeigten für die aurikuläre VNS zudem signifikante Verbesserungen auf der gut etablierten Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) im Vergleich zur Sham-Stimulation (79,96,97). Die PASS-Studie reiht sich mit ihren Ergebnissen hier ein und belegt auch für die zervikale Variante der tVNS eine signifikante Verbesserung der Depressivität, welche sich in der SOC-Gruppe nicht zeigte.

Es ist zu diskutieren, ob die Verbesserung der Lebensqualität der Patienten in der PASS-Studie auf eine Reduktion ihrer depressiven Symptome zurückzuführen ist. Diese Korrelation konnte bereits in Studien zur VNS bei Depressivität beobachtet werden (98). In der gepoolten Analyse zeigten sich unter tVNS jedoch nicht nur verminderte HADS-D-Werte, sondern auch eine reduzierte Schwindelattackenintensität und kürzere Schwankungswege in der Posturographie. All diese Parameter korrelierten signifikant mit der verbesserten Lebensqualität.

Es ist also davon auszugehen, dass weniger depressive Symptome und mehr Lebensqualität sich positiv auf die Schwindelsymptomatik auswirken, aber auch umgekehrt weniger Schwindel die Depressivität verringern und die Lebensqualität fördern kann.

5.2.2 Ängstlichkeit und Schwindelsymptomatik

Bezüglich ihrer Ängstlichkeit zeigten die Patienten der PASS-Studie zwar einen Trend zu geringeren Werten unter der tVNS-Therapie, eine signifikante Reduktion konnte jedoch nicht beobachtet werden. Gleiches gilt für die Schwindelattackenfrequenz und -dauer. Aufgrund der überhäufigen Komorbidität von funktionellem Schwindel und Angsterkrankungen (15,20) sowie der individuellen Ängstlichkeit als wichtigstem Prädiktor für einen Erkrankungsfall (29) lässt sich vermuten, dass eine Verbesserung dieses Parameters am ehesten mit einer Linderung der Schwindelbeschwerden korrelieren wird.

Hinweise darauf finden sich in der Hirnforschung. Angst und Schwindel haben gemeinsame übergeordnete neuronale Zentren, die reziprok verknüpft sind und sich vermutlich gegenseitig beeinflussen. Das parabrachiale Kerngebiet gilt als Schnittstelle für vestibuläre, viszero- und nozizeptive Informationen und vermittelt so wahrscheinlich Gleichgewichtsempfindungen (51). Es ist eng mit den Zentren der Emotions- und Angstgenerierung, der Amygdala und dem limbischen System, verknüpft (6,31). Über diese reziproken Verbindungen könnte eine emotionale Antwort (Angst) auf eine gestörte Vestibularfunktion (Schwindel) vermittelt werden, beziehungsweise im Falle der funktionellen Störung das Schwindelgefühl als Antwort auf die Angst. Die Ausprägung dieser Antwort wird wiederum durch noradrenergen Input aus dem Locus coeruleus im Sinne einer „gelenkten Aufmerksamkeit“ moduliert (86).

Der Locus coeruleus ist auch die Schnittstelle, an der die Vagusnervstimulation ansetzt (72). Tierversuche zeigen, dass sowohl die invasive als auch die transkutane Vagusnervstimulation den Noradrenalin-Output aus dem Locus coeruleus steigert (99,100). Wird der Locus coeruleus lädiert, bleibt sowohl der antiepileptische (101) als auch der antidepressive Effekt (102) der VNS aus. Eine kanadische Forschungsgruppe beobachtete zudem, dass eine Aktivierung des Locus coeruleus mit etwa 14 Tagen Verzögerung eine Aktivierung des serotonergen Systems in den Raphe-Kernen vermittelt, welche bei seiner Verletzung ebenfalls ausfällt (103,104). Diese Entdeckung bot die Basis für Studien zur VNS bei Angststörungen, mit der Hypothese, dass der durch sie erzielte erhöhte Serotonin-Output ähnlich anxiolytisch wirken könnte wie die etablierte medikamentöse Therapie mit Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (105).

Patienten mit Angststörungen zeigen zudem im funktionellen MRT eine veränderte Vernetzung der Amygdala mit kortikalen Strukturen. Insbesondere eine reduzierte Aktivität zwischen der linken Amygdala und dem in der Verarbeitung von Emotionen wesentlich beteiligten präfrontalen Cortex scheint hier eine Rolle zu spielen und wurde schon in Patienten mit

generalisierter Angststörung (106,107) und sozialer Phobie (108) nachgewiesen. Jun Liu und Kollegen konnten zeigen, dass diese krankhaft reduzierte funktionelle Vernetzung nach einem Monat aurikulärer tVNS wieder signifikant zugenommen hatte (109). Die Veränderungen gingen mit reduzierten Scores auf der HAM-D einher und könnten als Biomarker für die Wirksamkeit einer tVNS-Therapie dienen.

2016 wurde eine vielversprechende Studie von der chinesischen Arbeitsgruppe um Peijing Rong publiziert (79). 91 Patienten mit milder bis moderater Depression erhielten aurikuläre tVNS für 12 Wochen, ihre Depressivität und Ängstlichkeit wurde mittels der Hamilton Rating Scales für Depression (HAM-D) und Angst (HAM-A) quantifiziert. Die Interventionsgruppe zeigte nicht nur eine signifikant größere Reduktion beider Scores gegenüber der Sham-Kontrollgruppe, sondern auch, dass diese Verbesserungen inkrementell über 12 Wochen stattfanden. Die Patienten profitierten also durch die im Vergleich zu Vorläuferstudien längere Interventionszeit, insbesondere im Hinblick auf den Parameter Ängstlichkeit. Ein möglicher Grund ist die erst zeitversetzt eintretende Aktivierung des serotonergen Systems wie sie in der oben genannten Tierstudie (103) beschrieben wurde. Es ist somit gut denkbar, dass die in der PASS-Studie beobachteten vierwöchigen Zeiträume zu kurz waren, um einen signifikanten Therapieerfolg auf die Komorbidität Angst messen zu können. Auch die Zunahme der Effekte in der gepoolten Gruppe wären mit einem solchen Zeiteffekt vereinbar, da die initiale Therapiegruppe zum Auswertungszeitpunkt bereits 8 Wochen stimuliert wurde. Eine Folgestudie mit tVNS-Anwendung über mehrere Monate könnte diese Hypothese überprüfen.

5.2.3 Nebenwirkungen

Das gammaCore® kam bisher vor allem in Therapiestudien zu Migräne und Cluster-Kopfschmerz zur Anwendung (83,110,111). Die in diesen Studien am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren lokale Hautreizungen an der Stimulationsstelle. Die Patienten der PASS-Studie wurden bei der Einführung in die Gerätebenutzung über ein zu erwartendes prickelndes, elektrisierendes Gefühl während der Stimulation aufgeklärt. Hautreizungen über die Stimulationsdauer hinaus wurden nicht berichtet. Ein Patient meldete leichte Nackenverspannungen nach der gammaCore®-Anwendung, die bisher in keiner der oben genannten Studien genannt wurde. Je ein Patient gab zudem an, weniger Beschwerden seiner vorbekannten Migräne beziehungsweise Fibromyalgie zu haben, eine Beobachtung, die durch multiple Studien gestützt wird, die einen positiven Effekt der Vagusnervstimulation bei diesen chronischen Schmerzkrankheiten konstatieren (83,112–114).

Interessant ist die von einem Patienten berichtete Verstärkung seines Tinnitus, da die tVNS in den letzten Jahren auch in der Behandlung dieser Erkrankung erfolgreich eingesetzt wurde (115–118). Die dazu durchgeführten Studien kombinierten jedoch aurikuläre tVNS mit Tönen – eine Wirkung durch alleinige, zervikal applizierte tVNS war also nicht zu erwarten.

Zusammenfassend ist die transkutane Vagusnervstimulation mittels gammaCore® auch in der vorliegenden Studie als sicher und nebenwirkungsarm zu bezeichnen, die Ergebnisse reihen sich in dieser Hinsicht nahtlos in die bestehende Literatur ein.

5.3 Limitationen und methodische Einschränkungen

Die größten Limitationen im PASS-Studiendesign waren die kleine Patientenzahl und das Fehlen einer Placebo-Kontrollgruppe. Die Studie war als kleine Pilotstudie mit 25 Patienten und einem Dropout von fünf Patienten konzipiert. Es kam aber im Verlauf zu einer höheren Zahl von Dropouts, wovon die meisten durch eine mangelhafte Tagebuchführung der Patienten (insbesondere fehlenden Angaben zur Attackenfrequenz und -dauer) bedingt waren.

Die Placebo-Kontrolle bei elektrischen Stimulationsgeräten gestaltet sich schwierig. Hierzu können Sham-Geräte verwendet werden, die wie ein gammaCore® aussehen, deren Impulse jedoch nur die oberflächliche Haut und nicht das tiefere Gewebe reizen. Solche Geräte wurden beispielsweise in der ACT2-Studie von Goadsby und Kollegen verwendet, wo sie eine Überlegenheit der zervikalen tVNS gegenüber Placebo in der Behandlung episodischer Cluster-Kopfschmerzen belegen konnten (110). Zu Beginn der PASS-Studie standen diese noch nicht zur Verfügung, können aber in zukünftigen Projekten Anwendung finden. Das Verfahren ist allerdings unsicher, da nicht auszuschließen ist, dass auch andere Stimulationsfrequenzen eine therapeutische Wirksamkeit haben.

Als potenzieller Confounder kann die vermehrte Zuwendung gesehen werden, welche die Patienten im Rahmen der zehnwöchigen Betreuung in der PASS-Studie erfahren haben. Diese könnte als sekundärer Krankheitsgewinn zur Aufrechterhaltung der Erkrankung, aber auch zu ihrer Linderung durch eine damit einhergehende verbesserte Lebensqualität beigetragen haben. Es ist zudem davon auszugehen, dass das Führen der Tagebücher und die täglichen gammaCore®-Stimulationen die Patienten zu einer vermehrten Auseinandersetzung mit ihrem Schwindel anregten. Diese könnte sich ungünstig auf den funktionellen Schwindel ausgewirkt und einen größeren positiven Therapieeffekt beider Interventionsmethoden (tVNS und SOC) verschleiert haben. Die Limitationen dieser Methode mussten in Kauf genommen werden, da die Protokollierung der Beschwerden nur selbstständig durch den Patienten erfolgen konnte und eine Tagebuchführung so unumgänglich war.

5.4 Implikationen für die Therapie und Forschungsausblick

Die PASS-Studie liefert erste Hinweise auf einen positiven Effekt der zervikalen tVNS auf die Lebensqualität von Patienten mit funktionellen Schwindelerkrankungen. In einer ersten Folgestudie sollte ein reiner Placeboeffekt mittels Sham-Geräten oder einer Stimulation dorsal am Hals, bei der der Nervus vagus nicht aktiviert wird, ausgeschlossen werden. In weiteren Studien könnte eine Variation des verwendeten Stimulationsprotokolls erprobt werden, um zu untersuchen, welchen Effekt vermehrte oder verlängerte Stimulationen auf die Attackenfrequenz, -dauer und -intensität haben. Hierzu eignet sich die aurikuläre tVNS besser, da das ins Ohr eingesetzte Gerät problemlos über mehrere Minuten bis Stunden stimulieren kann, ohne den Patienten in seinem Tagesablauf einzuschränken. Studien zur aurikulären tVNS bei Major-Depression verwendeten beispielsweise ein Protokoll mit zwei 15- bis 30-minütigen Stimulationen pro Tag (79,95,119).

Eine besondere Rolle könnte die tVNS zudem in der Prävention des sekundären funktionellen Schwindels spielen. Hierfür wird aktuell vor allem die vestibuläre Rehabilitationstherapie empfohlen, die durch gezielte Augen-, Kopf- und Körperbewegungen eine zentrale Kompensation des vestibulären Defizits fördert (120) und nebenbei mit zunehmender Normalisierung der Gleichgewichtsfunktion auch die begleitende Angstsymptomatik und Lebensqualität verbessert (121–123). Neuere Studien empfehlen eine Kombination der vestibulären Rehabilitationstherapie mit kognitiver Verhaltenstherapie (124,125,45). Letztere könnte durch eine tVNS hilfreich ergänzt werden. Diese Empfehlung stützt sich auf die Entdeckung, dass die tVNS das sogenannte Extinktionstraining unterstützt (126–129). Hierbei handelt es sich um ein Verhaltenstraining, bei dem der Patient lernen soll, einen zuvor programmierten Angstreiz durch wiederholte Konfrontation damit als harmlos zu bewerten. Die gefährliche Bewertung wird also gelöscht (=Extinktion) und durch eine ungefährliche überschrieben. Die VNS beschleunigt diese Überschreibung, vermutlich durch die Erhöhung des Noradrenalinspiegels im präfrontalen Cortex, dem limbischen System und der Amygdala, welche an der Bildung von Gedächtnis und emotionaler Antwort wesentlich beteiligt sind (127,130). Die VNS wird in diesen Studien als vielversprechende Ergänzung in der Therapie von Angststörungen vorgeschlagen, könnte aber ebenso viel Potential als Unterstützung der modernen vestibulären Rehabilitationstherapie haben.

6 Zusammenfassung

Funktioneller Schwindel, nach neuer Nomenklatur auch PPPD (persistent postural-perceptual dizziness), gehört zu den häufigsten Schwindelerkrankungen insbesondere des mittleren Alters. Nach einer meist verzögert gestellten Diagnose spricht ein großer Teil der Patienten nicht auf den Therapiestandard mit Psychoedukation, Verhaltens- oder Pharmakotherapie an. Der daraus resultierende chronische Verlauf über Monate bis Jahrzehnte kann die Lebensqualität der betroffenen Patienten deutlich einschränken.

Der Schwindel wird begleitet von einer zunehmend chronifizierenden Dysfunktion des vegetativen Nervensystems, die sich meist mit Schwitzen, Herzrasen und beschleunigter Atmung manifestiert. Zudem zeigt er eine regelmäßige Komorbidität mit Angststörungen und Depressionen. Basierend auf diesen Beobachtungen wurde die vorliegende prospektive, randomisierte Beobachtungsstudie konzipiert, die die zervikale transkutane Vagusnervstimulation (tVNS) als Therapieoption für den funktionellen Schwindel untersucht.

Nach einer zweiwöchigen Screening-Phase wurden die Patienten randomisiert und über vier Wochen entweder mit tVNS oder dem Therapiestandard (Psychoedukation) behandelt. Das Stimulationsprotokoll bestand aus prophylaktischen morgendlichen und abendlichen Stimulationen sowie Akutstimulationen im Falle einer Schwindelexazerbation über den Tag. Im zweiten Teil wurden die Gruppen zusammengeführt und nochmal über vier Wochen mit der tVNS behandelt.

Im Gruppenvergleich zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität (gemessen mittels EQ-5D-3L; $p=0,04$) und Depressivität (gemessen mittels HADS-D, $p=0,002$) unter tVNS im Vergleich zum Therapiestandard. In der gepoolten Analyse wurde zudem eine Reduktion der Schwindelattackenstärke ($p=0,04$) und der in der Posturographie gemessenen Schwankungen ($p=0,02$) festgestellt.

Die Ergebnisse der Studie implizieren, dass die zervikale tVNS eine sichere, einfach zu handhabende und vielversprechende Behandlungsoption für Patienten mit funktionellem Schwindel ist, welche mittels größerer, Placebo-kontrollierter Studien validiert werden sollte.

7 Literatur

1. Brandt T, Dieterich M, Strupp M. Vertigo – Leitsymptom Schwindel [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013 [zitiert 3. Dezember 2015]. Verfügbar unter: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-24963-1>
2. Neuhauser HK. Epidemiology of vertigo. *Curr Opin Neurol*. 2007;20(1):40–6.
3. Karatas M. Central Vertigo and Dizziness: Epidemiology, Differential Diagnosis, and Common Causes. *The Neurologist*. November 2008;14(6):355–64.
4. Kroenke K, Hoffmann RM, Einstadter D. How Common Are Various Causes of Dizziness? A Critical Review. *South Med J*. 2000;93(2):160–7.
5. Strupp M, Glaser M, Karch C, Rettinger N, Dieterich M, Brandt T. Häufigste Schwindelform im mittleren Alter: phobischer Schwankschwindel. *Nervenarzt*. 1. Oktober 2003;74(10):911–4.
6. Furman JM, Jacob RG. Psychiatric dizziness. *Neurology*. 1997;48(5):1161–6.
7. Lahmann C, Henningsen P, Brandt T, Strupp M, Jahn K, Dieterich M, u. a. Psychiatric comorbidity and psychosocial impairment among patients with vertigo and dizziness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 3. Januar 2015;86(3):302–8.
8. Dieterich M, Eckhardt-Henn A. Neurologische und somatoforme Schwindelsyndrome. *Nervenarzt*. 1. März 2004;75(3):281–302.
9. Noll-Hussong M, Gündel H. Ätiopathogenetische Aspekte somatoformer Störungen. *Nervenarzt*. September 2012;83(9):1106–14.
10. Yardley L, Masson E, Verschuur C, Haacke N, Luxon L. Symptoms, anxiety and handicap in dizzy patients: Development of the Vertigo symptom scale. *J Psychosom Res*. Dezember 1992;36(8):731–41.
11. Yardley L, Gresty M, Bronstein A, Beyts J. Changes in heart rate and respiration rate in patients with vestibular dysfunction following head movements which provoke dizziness. *Biol Psychol*. September 1998;49(1–2):95–108.
12. Kapfhammer HP. Somatoform disorders. *Nervenarzt*. 2008;79(1):99–117.
13. Lahmann C, Henningsen P, Noll-Hussong M, Dinkel A. Somatoforme Störungen. *PPmP - Psychother · Psychosom · Med Psychol*. Juni 2010;60(06):227–36.
14. Strupp M, Długaiczek J, Ertl-Wagner BB, Rujescu D, Westhofen M, Dieterich M. Vestibular disorders. *Dtsch Aerzteblatt Online* [Internet]. 24. April 2020 [zitiert 11. Januar 2021]; Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2020.0300>
15. Eckhardt-Henn A, Hopf HC, Tettenborn B, Thomalske C, Hoffmann SO. Psychosomatische Aspekte des Schwindels. *Aktuelle Neurol*. 1998;25(03):96–102.
16. Brandt T, Dieterich M. Phobischer Attacken-Schwankschwindel, ein neues Syndrom. *MMW*. 1986;128:1515–9.

17. Brandt T. Phobic Postural Vertigo. *Neurology*. 6. Januar 1996;46(6):1515–9.
18. Eckhardt-Henn A, Hoffmann SO, Tettenborn B, Thomalske C, Hopf HC. „Phobischer Schwankschwindel“ Eine weitere Differenzierung psychogener Schwindelzustände erscheint erforderlich. *Nervenarzt*. 1997;68(10):806–12.
19. Staab JP. Chronic subjective dizziness. *Contin Minneap Minn*. Oktober 2012;18(5 Neuro-otology):1118–41.
20. Staab JP, Eckhardt-Henn A, Horii A, Jacob R, Strupp M, Brandt T, u. a. Diagnostic criteria for persistent postural-perceptual dizziness (PPPD): Consensus document of the committee for the Classification of Vestibular Disorders of the Bárány Society. *J Vestib Res*. 21. Oktober 2017;27(4):191–208.
21. Eckhardt-Henn A, Tschan R, Best C, Dieterich M. Somatoforme Schwindelsyndrome. *Nervenarzt*. August 2009;80(8):909–17.
22. Ruckenstein MJ, Staab JP. Chronic Subjective Dizziness. *Otolaryngol Clin North Am*. Februar 2009;42(1):71–7.
23. Kirmayer LJ, Looper KJ. Abnormal illness behaviour: physiological, psychological and social dimensions of coping with distress. *Curr Opin Psychiatry*. 2006;19(1):54–60.
24. Kirmayer L, Looper K. Somatoform disorders. In 2007. S. 420–75.
25. Barsky AJ. Amplification, Somatization, and the Somatoform Disorders. *Psychosomatics*. 1. Februar 1992;33(1):28–34.
26. Rietvelt S, Houtveen JH. Acquired sensitivity to relevant physiological activity in patients with chronic health problems. *Behav Res Ther*. 1. Februar 2004;42(2):137–53.
27. Barsky AJ, Wyshak G. Hypochondriasis and Somatosensory Amplification. *Br J Psychiatry*. September 1990;157(3):404–9.
28. Feuerecker R, Dieterich M, Eckhardt-Henn A, Becker-Bense S. Nicht-organischer Schwindel. *Fortschritte Neurol · Psychiatr*. 20. März 2015;83(03):135–41.
29. Heinrichs N, Edler C, Eskens S, Mielczarek MM, Moschner C. Predicting Continued Dizziness After an Acute Peripheral Vestibular Disorder: *Psychosom Med*. September 2007;69(7):700–7.
30. Godemann F, Siefert K, Hantschkebruggemann M, Neu P, Seidl R, Strohle A. What accounts for vertigo one year after neuritis vestibularis – anxiety or a dysfunctional vestibular organ? *J Psychiatr Res*. September 2005;39(5):529–34.
31. Best C, Eckhardt-Henn A, Diener G, Bense S, Dieterich M. Interaction of somatoform and vestibular disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1. Mai 2006;77(5):658–64.
32. Egger S, Luxon LM, Davies RA, Coelho A, Ron MA. Psychiatric morbidity in patients with peripheral vestibular disorder: a clinical and neuro-otological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55:383–7.

33. Celestino D, Rosini E, Carucci ML, Marconi PL, Vercillo E. Ménière's disease and anxiety disorders. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2003;23(6):421–7.
34. Staab JP, Rohe DE, Eggers SDZ, Shepard NT. Anxious, introverted personality traits in patients with chronic subjective dizziness. *J Psychosom Res.* Januar 2014;76(1):80–3.
35. Tschan R, Best C, Beutel ME, Knebel A, Wiltink J, Dieterich M, u. a. Patients' psychological well-being and resilient coping protect from secondary somatoform vertigo and dizziness (SVD) 1 year after vestibular disease. *J Neurol.* Januar 2011;258(1):104–12.
36. Popkirov S, Stone J, Holle-Lee D. Treatment of Persistent Postural-Perceptual Dizziness (PPPD) and Related Disorders. *Curr Treat Options Neurol.* Dezember 2018;20(12):50.
37. Staab JP, Ruckenstein MJ. Expanding the Differential Diagnosis of Chronic Dizziness. *Arch Otolaryngol Neck Surg.* 1. Februar 2007;133(2):170–6.
38. Roy-Byrne PP, Craske MG, Stein MB. Panic disorder. *The Lancet.* September 2006;368(9540):1023–32.
39. Krafczyk S, Schlamp V, Dieterich M, Haberhauer P, Brandt T. Increased body sway at 3.5–8 Hz in patients with phobic postural vertigo. *Neurosci Lett.* 1999;259(3):149–52.
40. Querner V, Krafczyk S, Dieterich M, Brandt T. Patients with somatoform phobic postural vertigo: the more difficult the balance task, the better the balance performance. *Neurosci Lett.* 2000;285(1):21–4.
41. Wuehr M, Brandt T, Schniepp R. Distracting attention in phobic postural vertigo normalizes leg muscle activity and balance. *Neurology.* 2017;88(3):284–8.
42. Huppert D, Strupp M, Rettinger N, Hecht J, Brandt T. Phobic postural vertigo: A long-term follow-up (5 to 15 years) of 106 patients. *J Neurol.* Mai 2005;252(5):564–9.
43. Beidel DC, Horak FB. Behavior therapy for vestibular rehabilitation. *J Anxiety Disord.* 2001;15(1):121–30.
44. Edelman S, Mahoney AEJ, Cremer PD. Cognitive behavior therapy for chronic subjective dizziness: a randomized, controlled trial. *Am J Otolaryngol.* Juli 2012;33(4):395–401.
45. Best C, Tschan R, Stieber N, Beutel ME, Eckhardt-Henn A, Dieterich M. STEADFAST: Psychotherapeutic Intervention Improves Postural Strategy of Somatoform Vertigo and Dizziness. *Behav Neurol.* 2015;2015:1–10.
46. Holmberg J, Karlberg M, Harlacher U, Magnusson M. One-year follow-up of cognitive behavioral therapy for phobic postural vertigo. *J Neurol.* September 2007;254(9):1189–92.
47. Shields RW. Functional Anatomy of the Autonomic Nervous System. *J Clin Neurophysiol.* 1993;10(1):2–13.

48. Jänig H, Schmidt RF, Schaible H-G. Vegetatives Nervensystem. In: Neurophysiologie. 5. Aufl. Heidelberg: Springer Medizin; 2006. S. 132–81. (Springer-Lehrbuch).
49. Klinke R, Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S, Persson PB, Bondke Persson A. Neurovegetative Regulation. In: Physiologie. 6. Aufl. Thieme; 2009. S. 865–82.
50. Langley JN. The Autonomic Nervous System. Bd. 1. Cambridge University Press; 1921.
51. Trepel M. Vegetatives Nervensystem. In: Neuroanatomie. 6. Aufl. München: Elsevier Urban & Fischer; 2015. S. 295–313.
52. Foley JO, DuBois FS. Quantitative studies of the vagus nerve in the cat. I. The ratio of sensory to motor fibers. *J Comp Neurol.* 1937;67(1):49–67.
53. Morest DK. Experimental study of the projections of the nucleus of the tractus solitarius and the area postrema in the cat. *J Comp Neurol.* 1967;130(4):277–99.
54. Badran BW, Dowdle LT, Mithoefer OJ, LaBate NT, Coatsworth J, Brown JC, u. a. Neurophysiologic effects of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (taVNS) via electrical stimulation of the tragus: A concurrent taVNS/fMRI study and review. *Brain Stimulat.* Mai 2018;11(3):492–500.
55. Dibué-Adjei M, Kamp MA, Vogelsang J, Wiltfang J, Wolff-Menzler C. Vagusnervstimulation bei affektiven Störungen. *Fortschritte Neurol · Psychiatr.* Januar 2020;88(01):40–51.
56. Leonard BE. Noradrenaline in basic models of depression. *Eur Neuropsychopharmacol.* 1997;7(1):S11–6.
57. Szot P, Franklin A, Miguelez C, Wang Y, Vidaurrezaga I, Ugedo L, u. a. Depressive-like behavior observed with a minimal loss of locus coeruleus (LC) neurons following administration of 6-hydroxydopamine is associated with electrophysiological changes and reversed with precursors of norepinephrine. *Neuropharmacology.* Februar 2016;101:76–86.
58. Otis JM, Werner CT, Mueller D. Noradrenergic regulation of fear and drug-associated memory reconsolidation. *Neuropsychopharmacology.* 2015;40(4):793–803.
59. Giordano F, Zicca A, Barba C, Guerrini R, Genitori L. Vagus nerve stimulation: Surgical technique of implantation and revision and related morbidity. *Epilepsia.* April 2017;58:85–90.
60. Terry R, Tarver B, Zabara J. An implantable neurocybernetic prosthesis system. *Epilepsia.* 1990;(31(suppl2)):33–7.
61. Reid SA. Surgical technique for implantation of the neurocybernetic prosthesis. *Epilepsia.* 1990;(31 (suppl 2)):38–9.
62. Penry JK, Dean JC. Prevention of Intractable Partial Seizure by Intermittent Vagal Stimulation in Humans: Preliminary Results. Juni 1990;31(Issue Supplement s2):40–3.

63. The Vagus Nerve Stimulation Study Group. A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures.pdf. *Neurology*. 1995;(45):224–30.
64. Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC, Uthman BM, Naritoku DK, Tecoma ES, u. a. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: A randomized active-control trial. *Neurology*. 1998;(51):48–55.
65. Morris GLI, Mueller WM. Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. The Vagus Nerve Stimulation Study Group E01-E05. *Neurology*. 1999;(53):1731–5.
66. Uthman BM, Reichl AM, Dean JC, Eisenschenk S, Gilmore R, Reid S, u. a. Effectiveness of vagus nerve stimulation in epilepsy patients A 12-year observation. *Neurology*. 2004;63(6):1124–6.
67. Beekwilder JP, Beems T. Overview of the clinical applications of vagus nerve stimulation. *J Clin Neurophysiol*. 2010;27(2):130–8.
68. Elger G, Hoppe C, Falkai P, Rush AJ, Elger CE. Vagus nerve stimulation is associated with mood improvements in epilepsy patients. *Epilepsy Res*. Dezember 2000;42(2–3):203–10.
69. Harden CL, Pulver MC, Ravdin LD, Nikolov B, Halper JP, Labar DR. A Pilot Study of Mood in Epilepsy Patients Treated with Vagus Nerve Stimulation. *Epilepsy Behav*. April 2000;1(2):93–9.
70. Rush AJ, George MS, Sackeim HA, Marangell LB, Husain MM, Giller C, u. a. Vagus Nerve Stimulation (VNS) for Treatment-Resistant Depressions: A Multicenter Study. *Biol Psychiatry*. 15. Februar 2000;47(4):276–86.
71. George MS, Rush AJ, Marangell LB, Sackeim HA, Brannan SK, Davis SM, u. a. A One-Year Comparison of Vagus Nerve Stimulation with Treatment as Usual for Treatment-Resistant Depression. *Biol Psychiatry*. September 2005;58(5):364–73.
72. Dorr AE, Debonnel G. Effect of Vagus Nerve Stimulation on Serotonergic and Noradrenergic Transmission. *J Pharmacol Exp Ther*. August 2006;318(2):890–8.
73. DGPPN, BÄK, KBV, AWMF (Hrsg.) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression. S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression - Langfassung, 2. Auflage. Version 5. [Internet]. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN); Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2015 [zitiert 3. Januar 2021]. Verfügbar unter: <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/depression/depression-2aufl-vers5-lang.pdf>
74. Ben-Menachem E, Revesz D, Simon BJ, Silberstein S. Surgically implanted and non-invasive vagus nerve stimulation: a review of efficacy, safety and tolerability. *Eur J Neurol*. 1. September 2015;22(9):1260–8.

75. Stefan H, Kreiselmeier G, Kerling F, Kurzbuch K, Rauch C, Heers M, u. a. Transcutaneous vagus nerve stimulation (t-VNS) in pharmacoresistant epilepsies: A proof of concept trial: Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation. *Epilepsia*. Juli 2012;53(7):e115–8.
76. Bauer S, Baier H, Baumgartner C, Bohlmann K, Fauser S, Graf W, u. a. Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation (tVNS) for Treatment of Drug-Resistant Epilepsy: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial (cMPsE02). *Brain Stimulat*. Mai 2016;9(3):356–63.
77. Wu K, Wang Z, Zhang Y, Yao J, Zhang Z. Transcutaneous vagus nerve stimulation for the treatment of drug-resistant epilepsy: a meta-analysis and systematic review. *ANZ J Surg*. April 2020;90(4):467–71.
78. Yuan H, Silberstein SD. Vagus Nerve and Vagus Nerve Stimulation, a Comprehensive Review: Part II. Headache J Head Face Pain. September 2015;n/a-n/a.
79. Rong P, Liu J, Wang L, Liu R, Fang J, Zhao J, u. a. Effect of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation on major depressive disorder: A nonrandomized controlled pilot study. *J Affect Disord*. Mai 2016;195:172–9.
80. Straube A, Ellrich J, Eren O, Blum B, Ruscheweyh R. 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*. Dezember 2015;16(1):63.
81. Nesbitt AD, Marin JCA, Tomkins E, Ruttledge MH, Goadsby PJ. Non-invasive vagus nerve stimulation for the treatment of cluster headache: a case series. *J Headache Pain*. 2013;14(Suppl 1):P231.
82. Gaul C, Diener H-C, Silver N, Magis D, Reuter U, Andersson A, u. a. Non-invasive vagus nerve stimulation for PREvention and Acute treatment of chronic cluster headache (PREVA): A randomised controlled study. *Cephalalgia* [Internet]. 21. September 2015 [zitiert 29. Januar 2016]; Verfügbar unter: <http://cep.sagepub.com/cgi/doi/10.1177/0333102415607070>
83. Barbanti P, Grazzi L, Egeo G, Padovan AM, Liebler E, Bussone G. Non-invasive vagus nerve stimulation for acute treatment of high-frequency and chronic migraine: an open-label study. *J Headache Pain*. Dezember 2015;16(1):61.
84. Silberstein SD, Calhoun AH, Lipton RB, Grosberg BM, Cady RK, Dorlas S, u. a. Chronic migraine headache prevention with noninvasive vagus nerve stimulation: The EVENT study. *Neurology*. 2. August 2016;87(5):529–38.
85. Jacobson GP, Piker EG, Watford KE, Gruenwald J, Wanna GB, Rivas A. Concordance and discordance in patient and provider perceptions of dizziness. *Am J Otolaryngol*. November 2014;35(6):779–83.
86. Balaban CD, Thayer JF. Neurological bases for balance–anxiety links. *J Anxiety Disord*. 2001;15(1):53–79.

87. Clancy JA, Mary DA, Witte KK, Greenwood JP, Deuchars SA, Deuchars J. Non-invasive Vagus Nerve Stimulation in Healthy Humans Reduces Sympathetic Nerve Activity. *Brain Stimulat.* November 2014;7(6):871–7.
88. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* Juni 1983;67(6):361–70.
89. Herrmann C. International experiences with the Hospital Anxiety and Depression Scale - A review of validation data and clinical results. *J Psychosom Res.* 1997;Vol. 42(No. 1):17–41.
90. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale: an updated literature review. *J Psychosom Res.* 2002;52(2):69–77.
91. The EuroQol Group. EuroQol* - a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy.* 1990;16:199–208.
92. Rabin R, Charro FD. EQ-SD: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med.* 2001;33(5):337–43.
93. Van Reenen M, Oppe M. EQ-5D-3L UserGuide 2015 [Internet]. 2015. Verfügbar unter:
http://www.euroqol.org/fileadmin/user_upload/Documenten/PDF/Folders_Flyers/EQ-5D-3L_UserGuide_2015.pdf
94. Cimpianu C-L, Strube W, Falkai P, Palm U, Hasan A. Vagus nerve stimulation in psychiatry: a systematic review of the available evidence. *J Neural Transm.* Januar 2017;124(1):145–58.
95. Hein E, Nowak M, Kiess O, Biermann T, Bayerlein K, Kornhuber J, u. a. Auricular transcutaneous electrical nerve stimulation in depressed patients: a randomized controlled pilot study. *J Neural Transm.* Mai 2013;120(5):821–7.
96. Fang J, Rong P, Hong Y, Fan Y, Liu J, Wang H, u. a. Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation Modulates Default Mode Network in Major Depressive Disorder. *Biol Psychiatry.* 15. Februar 2016;79(4):266–73.
97. Wu C, Liu P, Fu H, Chen W, Cui S, Lu L, u. a. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation in treating major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* Dezember 2018;97(52):e13845.
98. Conway CR, Kumar A, Xiong W, Bunker M, Aaronson ST, Rush AJ. Chronic Vagus Nerve Stimulation Significantly Improves Quality of Life in Treatment-Resistant Major Depression. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 21. August 2018 [zitiert 10. Mai 2020];79(5). Verfügbar unter:
<https://www.psychiatrist.com/JCP/article/Pages/2018/v79/18m12178.aspx>
99. Follesa P, Biggio F, Gorini G, Caria S, Talani G, Dazzi L, u. a. Vagus nerve stimulation increases norepinephrine concentration and the gene expression of BDNF and bFGF in the rat brain. *Brain Res.* November 2007;1179:28–34.

100. He W, Jing X-H, Zhu B, Zhu X-L, Li L, Bai W-Z, u. a. The auriculo-vagal afferent pathway and its role in seizure suppression in rats. *BMC Neurosci.* 2013;14(1):85.
101. Krahl SE, Clark KB, Smith DC, Browning RA. Locus Coeruleus Lesions Suppress the Seizure-Attenuating Effects of Vagus Nerve Stimulation.pdf. *Epilepsia.* 1998;(39(7)):709–14.
102. Grimonprez A, Raedt R, Portelli J, Dauwe I, Larsen LE, Bouckaert C, u. a. The antidepressant-like effect of vagus nerve stimulation is mediated through the locus coeruleus. *J Psychiatr Res.* September 2015;68:1–7.
103. Dorr A, Debonnel G. Effect of Vagus Nerve Stimulation on Serotonergic and Noradrenergic Transmission. *J Pharmacol Exp Ther.* 30. März 2006;318(2):890–8.
104. Manta S, Dong J, Debonnel G, Blier P. Enhancement of the function of rat serotonin and norepinephrine neurons by sustained vagus nerve stimulation. *J Psychiatry Neurosci.* 2009;34(4):272–80.
105. George MS, Ward HE, Ninan PT, Pollack M, Nahas Z, Anderson B, u. a. A pilot study of vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant anxiety disorders. *Brain Stimulat.* April 2008;1(2):112–21.
106. Liu W-J, Yin D-Z, Cheng W-H, Fan M-X, Zhang F. Abnormal Functional Connectivity of the Amygdala-Based Network in Resting-State fMRI in Adolescents with Generalized Anxiety Disorder. *Med Sci Monit.* 2015;21:459–67.
107. Makovac E, Meeten F, Watson DR, Herman A, Garfinkel SN, D. Critchley H, u. a. Alterations in Amygdala-Prefrontal Functional Connectivity Account for Excessive Worry and Autonomic Dysregulation in Generalized Anxiety Disorder. *Biol Psychiatry.* November 2016;80(10):786–95.
108. Prater KE, Hosanagar A, Klumpp H, Angstadt M, Luan Phan K. Abberant Amygdala-Frontal Cortex Connectivity During Perception of Fearful Faces and at Rest in Generalized Social Anxiety Disorder. *Depress Anxiety.* März 2013;30(3):234–41.
109. Liu J, Fang J, Wang Z, Rong P, Hong Y, Fan Y, u. a. Transcutaneous vagus nerve stimulation modulates amygdala functional connectivity in patients with depression. *J Affect Disord.* November 2016;205:319–26.
110. Goadsby PJ, de Coo IF, Silver N, Tyagi A, Ahmed F, Gaul C, u. a. Non-invasive vagus nerve stimulation for the acute treatment of episodic and chronic cluster headache: A randomized, double-blind, sham-controlled ACT2 study. *Cephalalgia.* April 2018;38(5):959–69.
111. Diener H-C, Goadsby PJ, Ashina M, Al-Karaghali MA-M, Sinclair A, Mitsikostas D, u. a. Non-invasive vagus nerve stimulation (nVNS) for the preventive treatment of episodic migraine: The multicentre, double-blind, randomised, sham-controlled PREMIUM trial. *Cephalalgia.* Oktober 2019;39(12):1475–87.
112. Hord ED, Evans MS, Mueed S, Adamolekun B, Naritoku DK. The effect of vagus nerve stimulation on migraines. *J Pain.* November 2003;4(9):530–4.

113. Sadler RM, Purdy RA, Rahey S. Vagal nerve stimulation aborts migraine in patient with intractable epilepsy. *Cephalalgia*. 2002;22(6):482–4.
114. Proietti Cecchini A, Mea E, Tullo V, Curone M, Franzini A, Broggi G, u. a. Vagus nerve stimulation in drug-resistant daily chronic migraine with depression: preliminary data. *Neurol Sci*. Mai 2009;30(S1):101–4.
115. De Ridder D, Vanneste S, Engineer ND, Kilgard MP. Safety and Efficacy of Vagus Nerve Stimulation Paired With Tones for the Treatment of Tinnitus: A Case Series: Vagus Nerve Stimulation Paired with Tones in Tinnitus. *Neuromodulation Technol Neural Interface*. Februar 2014;17(2):170–9.
116. De Ridder D, Kilgard M, Engineer N, Vanneste S. Placebo-Controlled Vagus Nerve Stimulation Paired With Tones in a Patient With Refractory Tinnitus: A Case Report. 2015;36(4):6.
117. Tyler R, Cacace A, Stocking C, Tarver B, Engineer N, Martin J, u. a. Vagus Nerve Stimulation Paired with Tones for the Treatment of Tinnitus: A Prospective Randomized Double-blind Controlled Pilot Study in Humans. *Sci Rep*. Dezember 2017;7(1):11960.
118. Yakunina N, Kim SS, Nam E-C. BOLD fMRI effects of transcutaneous vagus nerve stimulation in patients with chronic tinnitus. Todd N, Herausgeber. *PLOS ONE*. 28. November 2018;13(11):e0207281.
119. Tu Y, Fang J, Cao J, Wang Z, Park J, Jorgenson K, u. a. A distinct biomarker of continuous transcutaneous vagus nerve stimulation treatment in major depressive disorder. *Brain Stimulat*. Mai 2018;11(3):501–8.
120. Luxon LM, Davies LM. Handbook of vestibular rehabilitation. London: Whurr Publishers; 1997.
121. Yardley L, Luxon L. Treating dizziness with vestibular rehabilitation. *BMJ*. 1994;308(6939):1252.
122. Yardley L, Burgneay J, Andersson G, Owen N, Nazareth I, Luxon L. Feasibility and effectiveness of providing vestibular rehabilitation for dizzy patients in the community. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1998;23(5):442–8.
123. Cohen H. Increased independence and decreased vertigo after vestibular rehabilitation. *Otolaryngol Head Neck Surg*. Januar 2003;128(1):60–70.
124. Johansson M. Randomized controlled trial of vestibular rehabilitation combined with cognitive-behavioral therapy for dizziness in older people. *Otolaryngol Head Neck Surg*. September 2001;125(3):151–6.
125. Andersson G, Asmundson GJG, Denev J, Nilsson J, Larsen HC. A controlled trial of cognitive-behavior therapy combined with vestibular rehabilitation in the treatment of dizziness. *Behav Res Ther*. September 2006;44(9):1265–73.
126. Peña DF, Engineer ND, McIntyre CK. Rapid Remission of Conditioned Fear Expression with Extinction Training Paired with Vagus Nerve Stimulation. *Biol Psychiatry*. Juni 2013;73(11):1071–7.

127. Peña DF, Childs JE, Willett S, Vital A, McIntyre CK, Kroener S. Vagus nerve stimulation enhances extinction of conditioned fear and modulates plasticity in the pathway from the ventromedial prefrontal cortex to the amygdala. *Front Behav Neurosci* [Internet]. 18. September 2014 [zitiert 2. Mai 2020];8. Verfügbar unter: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnbeh.2014.00327/abstract>
128. Burger AM, Verkuil B, Van Diest I, Van der Does W, Thayer JF, Brosschot JF. The effects of transcutaneous vagus nerve stimulation on conditioned fear extinction in humans. *Neurobiol Learn Mem*. Juli 2016;132:49–56.
129. Szeska C, Richter J, Wendt J, Weymar M, Hamm AO. Promoting long-term inhibition of human fear responses by non-invasive transcutaneous vagus nerve stimulation during extinction training. *Sci Rep*. Dezember 2020;10(1):1529.
130. Hassert DL, Miyashita T, Williams CL. The Effects of Peripheral Vagal Nerve Stimulation at a Memory-Modulating Intensity on Norepinephrine Output in the Basolateral Amygdala. *Behav Neurosci*. Februar 2004;118(1):79–88.

8 Danksagung

Die Erstellung dieser Arbeit wurde mir durch die Hilfe und Unterstützung vieler Personen möglich gemacht, bei denen ich mich an dieser Stelle bedanken möchte.

Herrn Prof. Dr. Andreas Straube danke ich für die Überlassung des Themas und die rasche und zielführende Korrektur meiner Arbeit, welche ich sehr schätze und nicht für selbstverständlich halte. Meinem Betreuer Dr. Ozan Eren danke ich für die enge, freundschaftliche Zusammenarbeit bei der Studiendurchführung und seine kompetente Beratung, die ich zu jeder Tages- und Nachtzeit bis zur Einreichung der fertigen Arbeit in Anspruch nehmen durfte. Mein herzlicher Dank gilt zudem den Mitarbeitern des DSGZ und der neurologischen Poliklinik in Großhadern, die mir stets einen Platz für die Studie freigeräumt haben und sich vor allem durch die Durchführung und Auswertung der Posturographien wesentlich an der Datenaquirierung beteiligt haben. Insbesondere die Kollegen Dr. Filipp Filippopulos, Ken Möhwald und Dr. Florian Schöberl seien hier gesondert für ihre Hilfe bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse und der Erstellung des Papers genannt, vielen Dank dafür.

Zuletzt möchte ich meinen Eltern für ihre unerschöpfliche Geduld und den Beistand während des langen Studiums und der Erarbeitung meiner Dissertation danken. Jede Herausforderung in meinem Leben wurde undenkbar leichter durch ihre Unterstützung und Liebe und ich kann ihnen dafür nicht genug danken.

9 Veröffentlichung

Eren, O. E., F. Filippopoulos, K. Sönmez, K. Möhwald, A. Straube, und F. Schöberl. 2018. „Non-Invasive Vagus Nerve Stimulation Significantly Improves Quality of Life in Patients with Persistent Postural-Perceptual Dizziness“. *Journal of Neurology* 265 (S1): 63–69. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-8894-8>.

10 Anhang

Inhaltsverzeichnis

Anhang 1: Visitenprotokoll der PASS-Studie.....	- 43 -
Anhang 2: HADS	- 53 -
Anhang 3: EQ-5D-3L	- 54 -
Anhang 4: Schwindeltagebuch.....	- 55 -
Anhang 5: Schwindel- und Stimulationstagebuch	- 56 -

Anhang 1: Visitenprotokoll der PASS-Studie

VISITE 1 (Tag 0)

Q1. Datum der Visite (TT-MM-JJJJ)	__ __ - __ __ - __ __ __ __
--	-----------------------------

Q2. EINSCHLUSSKRITERIEN	Ja ₁	Nein ₀
1. Hat Einverständniserklärung unterschrieben.	☐	☐
2. Alter zwischen 18-70 Jahren, beider Geschlechter.	☐	☐
3. Diagnose eines phobischen/somatoformen Schwankschwindels bei gleichzeitig vollkommener Abwesenheit eines anhaltenden oder nicht vollständig kompensierten peripheren- oder zentral-vestibulären organischen Defizits.	☐	☐
4. Hat im Durchschnitt mindestens 7 Schwindelattacken pro Woche.	☐	☐
5. Stimmt zu, das GammaCore-Gerät wie vorgeschrieben zu verwenden und den gegebenen Anweisungen zu folgen.	☐	☐
6. Ist bereit, jegliche Begleitmedikation während der Studie stabil weiterzuführen.	☐	☐
7. Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine sichere Verhütung gewährleisten, z.B. hormonelle Verhütung und Kondome.	☐	☐
<i>Wurde bei jeglichen Einschlusskriterien „Nein“ angekreuzt, so ist der Patient nicht für die Studie geeignet.</i>		

Q3. AUSSCHLUSSKRITERIEN	Ja ₁	Nein ₀
1. Bekanntes Aneurysma, vergangene intrakranielle Blutung, Hirntumor oder schweres Schädelhirntrauma.	☐	☐
2. Läsion, Dysästhesie, vorangehende operativer/gefäßchirurgischer Eingriff oder abnormale Anatomie der Stimulationsstelle.	☐	☐
3. Bekannte starke atherosklerotische/kardiovaskuläre Veränderungen (anamnestisch Hinweis auf eine TIA), angeborener Herzfehler, bekannte ausgeprägte koronare Herzerkrankung oder kürzlich vergangene Myokardinfarkt (letzten 5 Jahre).	☐	☐
4. Bekannte Dissektion der A. carotis.	☐	☐
5. Bekannte uni- oder bilaterale Vagotomie.	☐	☐
6. Unkontrollierte, schwere arterielle Hypertonie	☐	☐
7. Implantiertes elektronisches Gerät, inklusive aber nicht ausschließlich beschränkt auf Herzschrittmacher, Defibrillatoren, Neurostimulatoren, Tiefenhirnstimulatoren, Vagusnervstimulator, Cochleaimplantat, etc.	☐	☐
8. Jegliches Metallimplantat nahe der Stimulationsstelle.	☐	☐
9. Mit dem Studienablauf nicht vereinbare bekannte psychiatrische oder kognitive Beeinträchtigung.	☐	☐
10. Akuter Drogen- oder Substanzmissbrauch.	☐	☐
11. Teilnahme an einer anderen klinischen Studie in den vorangehenden 30 Tagen.	☐	☐
12. Schwangere oder stillende Frauen.	☐	☐
<i>Wurde bei jeglichen Ausschlusskriterien „Ja“ angekreuzt, so ist der Patient nicht für die Studie geeignet.</i>		

Q4. Datum der unterschriebenen Einverständniserklärung (TT-MM-JJJJ)	____ - ____ - ____
---	--------------------

Q17. FRAGEBÖGEN	
17a. Hat der Patient den EQ-5D-3L-Fragebogen ausgefüllt? 17b. Falls nein, bitte erläutern: _____	☐ ₁ Ja ☐ ₀ Nein
17c. Hat der Patient den HADS-Fragebogen ausgefüllt? 17d. Falls ja, bitte erläutern: _____	☐ ₁ Ja ☐ ₀ Nein

Q5. DEMOGRAPHIE	
5a. Alter	___ __ Jahre
5b. Geschlecht	☐ ₁ Männlich ☐ ₂ Weiblich
5c. Ethnizität	☐ ₁ Kaukasisch ☐ ₂ Asiatisch ☐ ₃ Afrikanisch ☐ ₄ Andere:

Q6. VITALZEICHEN	
6a. Größe	_____ cm
6b. Gewicht	_____ kg
6c. Blutdruck	_____ syst. / _____ diast. mmHg
6d. Pulsrate	_____ bpm

Q7. SCHWINDELANAMNESE			
7a. Auftreten erster Schwindelsymptome (MM-JJJJ)	___ - ___		
7b. Zeitpunkt der Diagnosestellung „Somatoformer Schwankschwindel“ (MM-JJJJ)	___ - ___		
7c. Durchschnittliche Dauer der Schwindelattacken	_____ min		
7d. Anzahl der Attacken in den letzten 4 Wochen	_____ Attacken		
<i>Schwindel ist begleitet von folgenden Symptomen:</i>		Ja ₁	Nein ₀
7f. Angst		☐	☐
7g. Herzrasen		☐	☐
7h. Vermehrtes Schwitzen		☐	☐
7i. Situative Modulation (z.B. Verschlechterung beim Einkaufen, Anstehen, in Menschenmengen, Verbesserung unter Ablenkung/Sport/Alkohol) Definiere falls nötig _____		☐	☐
7j. Zeitliche Modulation (z.B. beschwerdefrei direkt nach dem Aufstehen)		☐	☐

Q8. Zusätzliches Benommenheitsgefühl (anhaltend oder intermittierend?)	☐	☐
---	--------------------------	--------------------------

Q9. MEDIZINISCHE VORGESCHICHTE		
9a. Sind in den letzten 12 Monaten Krankheiten aufgetreten? Falls ja, bitte unten erläutern:		☐ ₁ Ja ☐ ₀ Nein
9b. Diagnose	Zeitpunkt der Diagnosestellung (MM-JJJJ oder unbekannt)	☐ Vergangen ☐ Aktuell
	___ - _____ unbek. ☐	☐ Vergangen ☐ Aktuell
	___ - _____ unbek. ☐	☐ Vergangen ☐ Aktuell
	___ - _____ unbek. ☐	☐ Vergangen ☐ Aktuell
	___ - _____ unbek. ☐	☐ Vergangen ☐ Aktuell
	___ - _____ unbek. ☐	☐ Vergangen ☐ Aktuell
	___ - _____ unbek. ☐	☐ Vergangen ☐ Aktuell
	___ - _____ unbek. ☐	☐ Vergangen ☐ Aktuell
	___ - _____ unbek. ☐	☐ Vergangen ☐ Aktuell

Q10. VOROPERATIONEN	
10a. Wurden in letzten 12 Monaten Operationen durchgeführt? Falls ja, bitte unten erläutern:	
☐ ₁ Ja ☐ ₀ Nein	
10b. Operation	Datum der Operation (MM-JJJJ oder unbekannt)
	___ - _____ unbek. ☐
	___ - _____ unbek. ☐
	___ - _____ unbek. ☐
	___ - _____ unbek. ☐

Q11. KÖRPERLICHE UNTERSUCHUNG		Falls auffällig, bitte erläutern:
Kardiovaskulär	☐ Normal ☐ Auffällig	
Muskuloskelettal	☐ Normal ☐ Auffällig	
Neurologisch	☐ Normal ☐ Auffällig	
Haut	☐ Normal ☐ Auffällig	
Sonstige Befunde:	☐ Normal ☐ Auffällig	
Sonstige Befunde:	☐ Normal ☐ Auffällig	
Sonstige Befunde:	☐ Normal ☐ Auffällig	
Sonstige Befunde:	☐ Normal ☐ Auffällig	

Q12. ELEKTROKARDIOGRAMM (EKG)	
12a. Wurde ein 12-Kanal-Elektrokardiogramm geschrieben?	☐ ₁ Ja ☐ ₀ Nein
12b. EKG, Ergebnis:	☐ ₁ Normal ☐ ₂ Auffällig, nicht klinisch bedeutsam ☐ ₃ Auffällig, klinisch bedeutsam*
12c. * Klinisch bedeutsame Auffälligkeiten bitte erläutern:	

Q13. BEGLEITMEDIKATION	
Erfolgte bis zu zwei Wochen vor Visite eine Einnahme von Prä- oder Begleitmedikation? Falls ja, bitte Begleitmedikation-Bogen ausfüllen.	☐ ₁ Ja ☐ ₀ Nein
Q14. SCHLUSSFOLGERUNG	
Ist der Patient für die Studie geeignet? <i>Falls ja, bitte Schwindeltagebuch ausgeben.</i>	☐ ₁ Ja ☐ ₀ Nein

Q15. SCHWINDELTAGEBUCH	
Wurde dem Patienten das Schwindeltagebuch ausgehändigt und entsprechende Anleitungen zum Ausfüllen gegeben?	☐ ₁ Ja ☐ ₀ Nein

Termin für Visite 2 ausmachen in 2 Wochen am _____

VISITE 2 (Tag 14±2)

Q1. Datum der Visite (TT-MM-JJJJ)	__ - __ - ____
--	----------------

Q17. FRAGEBÖGEN	
17a. Hat der Patient den EQ-5D-3L-Fragebogen ausgefüllt? 17b. Falls nein, bitte erläutern: _____	☐ ₁ Ja ☐ ₀ Nein
17c. Hat der Patient den HADS-Fragebogen ausgefüllt? 17d. Falls ja, bitte erläutern: _____	☐ ₁ Ja ☐ ₀ Nein

Q13. BEGLEITMEDIKATION	
Gab es Änderungen der Begleitmedikation seit der letzten Visite? Falls ja, bitte Begleitmedikation-Bogen ausfüllen.	☐ ₁ Ja ☐ ₀ Nein

Q19. ADVERSE EVENTS	
Gab es neue gesundheitliche Probleme oder eine Verschlechterung der bestehenden seit der letzten Visite? Falls ja, bitte Adverse Event/ Adverse Device Effect Protokoll ausfüllen.	☐ ₁ Ja ☐ ₀ Nein

Q15. SCHWINDELTAGEBUCH	
15a. Wurde das Tagebuch seit der letzten Visite eingesammelt und ausgewertet?	☐ ₁ Ja ☐ ₀ Nein
15b. Wurde das Tagebuch für die nächsten 4 Wochen ausgegeben?	☐ ₁ Ja ☐ ₀ Nein

Q20. NEUEVALUATION DER EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN	
Ist der Patient immer noch für die Studie geeignet? Falls ja, bitte Patienten randomisieren und zugeordnete Pat-Nr. eintragen: ____	☐ ₁ Ja ☐ ₀ Nein

Q21. GERÄT	
21a. GammaCore® und Einweisung in die Gerätebenutzung erhalten?	☐ ₁ Ja ☐ ₀ Nein
21b. Wurde das Gerät dem Patienten ausgehändigt?	☐ ₁ Ja ☐ ₀ Nein

Termin für Visite 3 ausmachen in 4 Wochen am _____

VISITE 3 (Tag 42±2)

Q1. Datum der Visite (TT-MM-JJJJ)	__ - __ - ____
--	----------------

Q17. FRAGEBÖGEN	
17a. Hat der Patient den EQ-5D-3L-Fragebogen ausgefüllt? 17b. Falls nein, bitte erläutern: _____	☐ ₁ Ja ☐ ₀ Nein
17c. Hat der Patient den HADS-Fragebogen ausgefüllt? 17d. Falls ja, bitte erläutern: _____	☐ ₁ Ja ☐ ₀ Nein

Q13. BEGLEITMEDIKATION	
Gab es Änderungen der Begleitmedikation seit der letzten Visite? Falls ja, bitte Begleitmedikation-Bogen ausfüllen.	☐ ₁ Ja ☐ ₀ Nein

Q19. ADVERSE EVENTS	
Gab es neue gesundheitliche Probleme oder eine Verschlechterung der bestehenden seit der letzten Visite? Falls ja, bitte Adverse Event/ Adverse Device Effect Protokoll ausfüllen.	☐ ₁ Ja ☐ ₀ Nein

Q15. SCHWINDELTAGEBUCH	
15a. Wurde das Tagebuch seit der letzten Visite eingesammelt und ausgewertet?	☐ ₁ Ja ☐ ₀ Nein
15b. Wurde das Tagebuch für die nächsten 4 Wochen ausgegeben?	☐ ₁ Ja ☐ ₀ Nein

Q21. GERÄT	
21c. Hat der der Kontrollgruppe zugewiesene Patient eine Einweisung in die GammaCore®-Gerätebenutzung erhalten?	☐ ₁ Ja ☐ ₀ Nein
21d. Wurde das Gerät dem Patienten ausgehändigt?	☐ ₁ Ja ☐ ₀ Nein

Termin für Visite 4 in 4 Wochen ausmachen am _____

VISITE 4 (Tag 70±2)

Q1. Datum der Visite (TT-MM-JJJJ)	_ _ _ - _ _ _ - _ _ _ _ _
--	---------------------------

Q6. VITALZEICHEN	
6b. Gewicht	_____ kg
6c. Blutdruck	_____ syst. / _____ diast. mmHg
6d. Pulsrate	_____ bpm

Q11. KÖRPERLICHE UNTERSUCHUNG		Falls auffällig, bitte erläutern:
Kardiovaskulär	☐ Normal ☐ Auffällig	
Muskuloskelettal	☐ Normal ☐ Auffällig	
Neurologisch	☐ Normal ☐ Auffällig	
Haut	☐ Normal ☐ Auffällig	
Sonstige Befunde: _____	☐ Normal ☐ Auffällig	
Sonstige Befunde: _____	☐ Normal ☐ Auffällig	
Sonstige Befunde: _____	☐ Normal ☐ Auffällig	
Sonstige Befunde: _____	☐ Normal ☐ Auffällig	

Q17. FRAGEBÖGEN	
17a. Hat der Patient den EQ-5D-3L-Fragebogen ausgefüllt? 17b. Falls nein, bitte erläutern: _____	☐ ₁ Ja ☐ ₀ Nein
17c. Hat der Patient den HADS-Fragebogen ausgefüllt? 17d. Falls ja, bitte erläutern: _____	☐ ₁ Ja ☐ ₀ Nein

Q13. BEGLEITMEDIKATION	
Gab es Änderungen der Begleitmedikation seit der letzten Visite? Falls ja, bitte Begleitmedikation-Bogen ausfüllen.	☐ ₁ Ja ☐ ₀ Nein

Q19. ADVERSE EVENTS	
Gab es neue gesundheitliche Probleme oder eine Verschlechterung der bestehenden seit der letzten Visite? Falls ja, bitte Adverse Event/ Adverse Device Effect Protokoll ausfüllen.	☐ ₁ Ja ☐ ₀ Nein

Q15. SCHWINDELTAGEBUCH	
15a. Wurde das Tagebuch seit der letzten Visite eingesammelt und ausgewertet?	☐ ₁ Ja ☐ ₀ Nein

STUDIENENDE

Q24. PATIENTENZUFRIEDENHEIT/ BENUTZERFREUNDLICHKEIT	
24a. Patienteneinschätzung zur Benutzerfreundlichkeit des Geräts.	☐ Sehr einfach ☐ Einigermaßen einfach ☐ Einigermaßen schwierig ☐ Sehr schwierig
24b. Falls „schwierig“ oder „Sehr schwierig“, warum? – –	
24c. Wie zufrieden war der Patient mit der GammaCore®-Behandlung?	☐ Extrem zufrieden ☐ Sehr zufrieden ☐ Zufrieden ☐ Ein wenig zufrieden ☐ Überhaupt nicht zufrieden
24d. Würde der Patient die GammaCore®-Behandlung an Freunde oder Familie weiterempfehlen?	☐ Ja ☐ Nein
24b. Falls nein, erklären Sie warum: – –	

Q25. STUDIENABSCHLUSS	
25a. Datum von Beendigung oder Abbruch (TT-MM-JJJJ)	__ __ - __ __ - __ __ __ __
25b. Verließ die Studie protokollgemäß? *Falls nein, bitte Grund des Abbruchs erläutern	☐ ₁ Ja ☐ ₀ Nein
Grund des Abbruchs: 25c.	
1. ☐ Adverse Event (AE)/ Adverse Device Effect (ADE) oder Serious Adverse Event (SAE). 25d. Bitte Nr. angeben: __ __	
2. ☐ Patient entschied sich die Studie abubrechen (einschließlich im Fall einer abgelehnten Einverständniserklärung).	
3. ☐ Patient im Follow-up verloren	
4. ☐ Verstoß gegen das Protokoll	→ Bitte unten erläutern
5. ☐ Einschlusskriterien	→ Bitte Nummer angeben: __ __
6. ☐ Ausschlusskriterien	→ Bitte Nummer angeben: __ __
7. ☐ Anderer Grund	→ Bitte unten erläutern
25e. Erläuterungen: _____ _____ —	

Im Falle eines frühzeitigen Abbruchs sollten AEs/ADEs weiterverfolgt werden und laufende Tagebücher zurückgegeben werden.

Q26. Bestätigung der Richtigkeit der erhobenen Daten und Studienabschluss
Mit meiner untenstehenden Unterschrift erkläre ich, dass die Angaben in diesem Protokoll überprüft wurden und meines besten Wissens nach korrekt und vollständig sind:
26a. Datum (DD-MM-JJJJ) __ __ - __ __ - __ __ __ __
Unterschrift des Versuchsleiters:
26b. Name des Versuchsleiters in Druckbuchstaben:

Anhang 2: HADS

Sie werden von uns wegen körperlicher Beschwerden untersucht und behandelt. Zur vollständigen Beurteilung ihrer vermuteten oder bereits bekannten Erkrankung bitten wir Sie im vorliegenden Fragebogen um einige persönliche Angaben. Man weiß heute, dass körperliche Krankheit und seelisches Befinden oft eng zusammenhängen. Deshalb beziehen sich die Fragen ausdrücklich auf Ihre allgemeine und seelische Verfassung. Die Beantwortung ist selbstverständlich freiwillig. Wir bitten Sie jedoch, jede Frage zu beantworten, und zwar so wie es für Sie persönlich **in der letzten Woche** am ehesten zutraf. Machen Sie bitte **nur ein Kreuz pro Frage** und lassen Sie bitte keine Frage aus. Überlegen Sie bitte nicht lange, sondern wählen Sie die Antwort aus, die Ihnen auf Anhieb am zutreffendsten erscheint. Alle Ihre Antworten unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht.

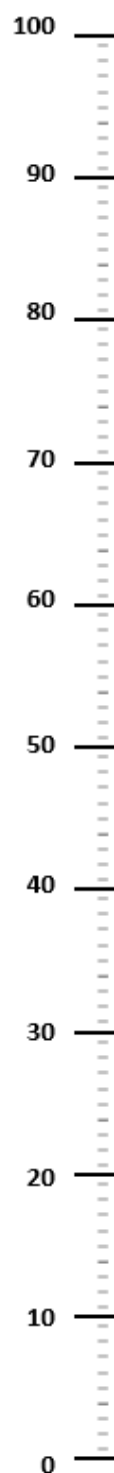
1. Ich fühle mich angespannt oder überreizt. ☐ meistens ☐ oft ☐ von Zeit zu Zeit / gelegentlich ☐ überhaupt nicht	8. Ich fühle mich in meinen Aktivitäten gebremst. ☐ fast immer ☐ sehr oft ☐ manchmal ☐ überhaupt nicht
2. Ich kann mich heute noch so freuen wie früher. ☐ ganz genau so ☐ nicht ganz so sehr ☐ nur noch ein wenig ☐ kaum oder gar nicht	9. Ich habe manchmal ein ängstliches Gefühl im Magen. ☐ überhaupt nicht ☐ gelegentlich ☐ ziemlich oft ☐ sehr oft
3. Mich überkommt eine ängstliche Vorahnung, dass etwas Schreckliches passieren könnte. ☐ ja, sehr stark ☐ ja, aber nicht allzu stark ☐ etwas, aber es macht mir keine Sorgen ☐ überhaupt nicht	10. Ich habe das Interesse an meiner äußeren Erscheinung verloren. ☐ ja, stimmt genau ☐ ich kümmere mich nicht so sehr, wie ich sollte ☐ möglicherweise kümmere ich mich zu wenig darum ☐ ich kümmere mich so viel darum wie immer
4. Ich kann lachen, die lustige Seite der Dinge sehen. ☐ ja, so wie immer ☐ nicht mehr ganz so viel ☐ inzwischen viel weniger ☐ überhaupt nicht	11. Ich fühle mich rastlos, muss immer in Bewegung sein. ☐ ja, tatsächlich sehr ☐ ziemlich ☐ nicht sehr ☐ überhaupt nicht
5. Mir gehen beunruhigende Gedanken durch den Kopf. ☐ einen Großteil der Zeit ☐ verhältnismäßig oft ☐ von Zeit zu Zeit, aber nicht allzu oft ☐ nur gelegentlich / nie	12. Ich blicke mit Freude in die Zukunft. ☐ ja, sehr ☐ eher weniger als früher ☐ viel weniger als früher ☐ kaum bis gar nicht
6. Ich fühle mich glücklich. ☐ überhaupt nicht ☐ selten ☐ manchmal ☐ meistens	13. Mich überkommt plötzlich ein panikartiger Zustand. ☐ ja, tatsächlich sehr oft ☐ ziemlich oft ☐ nicht sehr oft ☐ überhaupt nicht
7. Ich kann behaglich dasitzen und entspannen. ☐ ja, natürlich ☐ gewöhnlich schon ☐ nicht oft ☐ überhaupt nicht	14. Ich kann mich an einem guten Buch, einer Radio- oder Fernsehsendung freuen. ☐ oft ☐ manchmal ☐ eher selten ☐ sehr selten

Anhang 3: EQ-5D-3L

Um Sie bei der Einschätzung, wie gut oder wie schlecht Ihr Gesundheitszustand ist, zu unterstützen, haben wir eine Skala gezeichnet, ähnlich einem Thermometer. Der bestdenkbare Gesundheitszustand ist mit einer „100“ gekennzeichnet, der schlechteste mit „0“.

Wir möchten Sie nun bitten, auf dieser Skala zu kennzeichnen, wie gut oder schlecht Ihrer Ansicht nach Ihr persönlicher Gesundheitszustand heute ist. Bitte verbinden Sie dazu den untenstehenden Kasten mit dem Punkt auf der Skala, der Ihren heutigen Gesundheitszustand am besten wiedergibt.

Ihr heutiger
Gesundheitszustand



Anhang 4: Schwindeltagebuch

Datum (Tag/Monat) ___/___/2015		Schwindeltagebuch PASS		Patient-ID _____	
--------------------------------	--	---------------------------	--	------------------	--

Attackenbeginn	Schwindelstärke	Begleitsymptome	Anfallsdauer (Minuten)	Ausfall Arbeit/Schule/ Studium
___ : ___ Uhr	☐ leicht ☐ mittel ☐ stark ☐ sehr stark			☐ Ja ☐ Nein
___ : ___ Uhr	☐ leicht ☐ mittel ☐ stark ☐ sehr stark			☐ Ja ☐ Nein
___ : ___ Uhr	☐ leicht ☐ mittel ☐ stark ☐ sehr stark			☐ Ja ☐ Nein
___ : ___ Uhr	☐ leicht ☐ mittel ☐ stark ☐ sehr stark			☐ Ja ☐ Nein
___ : ___ Uhr	☐ leicht ☐ mittel ☐ stark ☐ sehr stark			☐ Ja ☐ Nein
___ : ___ Uhr	☐ leicht ☐ mittel ☐ stark ☐ sehr stark			☐ Ja ☐ Nein
___ : ___ Uhr	☐ leicht ☐ mittel ☐ stark ☐ sehr stark			☐ Ja ☐ Nein
___ : ___ Uhr	☐ leicht ☐ mittel ☐ stark ☐ sehr stark			☐ Ja ☐ Nein
___ : ___ Uhr	☐ leicht ☐ mittel ☐ stark ☐ sehr stark			☐ Ja ☐ Nein

Anhang 5: Schwindel- und Stimulationstagebuch

Datum (Tag/Monat) ____/____/2015	Schwindel- und Stimulationstagebuch PASS	Patient-ID _____
----------------------------------	---	------------------

Prophylaktische Stimulationen		Prophylaktische Stimulationen	
Anfallsbeginn	Morgens: Stimulationen rechts um ____ : ____ Uhr	Abends: Stimulationen rechts um ____ : ____ Uhr	Ausfall Arbeit/ Schule/ Studium
____ : ____ Uhr	Schwindelstärke vor Stimulation ☐ leicht ☐ mittel ☐ stark ☐ sehr stark	Schwindelstärke 15 min nach Stimulation ☐ schwindelfrei ☐ leicht ☐ mittel ☐ stark ☐ sehr stark	Attackendauer (Minuten) ☐ Ja ☐ Nein
____ : ____ Uhr	Stimulationen ohne Pause Links Rechts ☐ 0 ☐ 0 ☐ 1 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 3 ☐ 0 ☐ 0 ☐ 1 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 3	☐ schwindelfrei ☐ leicht ☐ mittel ☐ stark ☐ sehr stark	☐ Ja ☐ Nein
____ : ____ Uhr	☐ leicht ☐ mittel ☐ stark ☐ sehr stark	☐ schwindelfrei ☐ leicht ☐ mittel ☐ stark ☐ sehr stark	☐ Ja ☐ Nein
____ : ____ Uhr	☐ leicht ☐ mittel ☐ stark ☐ sehr stark	☐ schwindelfrei ☐ leicht ☐ mittel ☐ stark ☐ sehr stark	☐ Ja ☐ Nein
____ : ____ Uhr	☐ leicht ☐ mittel ☐ stark ☐ sehr stark	☐ schwindelfrei ☐ leicht ☐ mittel ☐ stark ☐ sehr stark	☐ Ja ☐ Nein
____ : ____ Uhr	☐ leicht ☐ mittel ☐ stark ☐ sehr stark	☐ schwindelfrei ☐ leicht ☐ mittel ☐ stark ☐ sehr stark	☐ Ja ☐ Nein
____ : ____ Uhr	☐ leicht ☐ mittel ☐ stark ☐ sehr stark	☐ schwindelfrei ☐ leicht ☐ mittel ☐ stark ☐ sehr stark	☐ Ja ☐ Nein

12 Affidavit

Eidesstattliche Versicherung

Ich,

Sönmez, Kristina Dilay

Name, Vornamen

erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Transkutane Vagusnervstimulation bei funktionellem Schwindel -
eine Therapiestudie

selbständig 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.

Münster, 18.12.2021

Kristina Sönmez

Ort, Datum

Kristina Sönmez