

Aus der Klinik für Neurologie
Prof. Dr. Lars Timmermann
Des Fachbereiches Medizin der Philipps-
Universität Marburg

**Nicht-invasive Vagusnervstimulation fördert
kooperatives Verhalten im
Gefangenendilemma, bei Patient/-innen mit
Epilepsie**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des
Doktorgrades der gesamten Humanmedizin dem
Fachbereich Medizin der Philipps-Universität
Marburg

vorgelegt von
Lena Molitor

Marburg, 2023

Originaldokument gespeichert auf dem
Publikationsserver der

Philipps-Universität Marburg

<http://archiv.ub.uni-marburg.de>



Dieses Werk bzw. Inhalt steht unter einer
Creative Commons
Namensnennung
4.0 Deutschland Lizenz.

Die vollständige Lizenz finden Sie unter:
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/legalcode.de>

Angenommen vom Fachbereich Medizin der
Philipps-Universität Marburg am:
16.11.2023

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs
Medizin

Dekanin: Prof. Dr. Denise Hilfiker-Kleiner
Referent: Prof. Dr. Lars Timmermann
Korreferent: Prof. Dr. Witt

Inhaltsverzeichnis

Vorwort.....	7
1. Abkürzungen Verzeichnis.....	8
2. Figuren Verzeichnis	9
3. Tabellen Verzeichnis.....	10
4. Einleitung	11
4.1. Anatomie.....	12
4.1.1 peripherer Verlauf	13
4.1.2. Aufbau und zentrale Projektionen	15
4.2. Transkutane Vagusnervstimulation	20
4.3. Studienlage	23
4.3.1. Theoretische Hintergründe.....	29
4.4. Hintergründe zur Herangehensweise	31
4.4.1. Big Five	31
4.4.2. Gefangenendilemma	34
4.4.3. Drift Diffusion Modell	35
5. Zielsetzung.....	38
6. Material und Methoden	39

6.1. Proband/-innen.....	40
6.2 Stimulation	41
6.3 Paradigma.....	46
6.4. Fragebögen.....	54
6.5. Statistik.....	55
6.5.1. ANOVA.....	55
6.5.2. Regression Analyse	57
6.5.3. DDM.....	58
7. Ergebnis.....	60
7.1. ANOVA.....	60
7.2. Regressions Analyse	67
7.4. Fragebögen.....	70
7.3. DDM.....	72
8. Diskussion.....	75
8.1. Klinisch Ergebnisse.....	75
8.2. DDM.....	77
8.3. Neuromodulation.....	78
8.4. Ausblick der Studie	80

8.5. Limitation der Studie	82
8.6. Schlussfolgerung.....	83
9. Zusammenfassung.....	84
9.1. deutsche Zusammenfassung	84
9.2. Englische Zusammenfassung	88
10. Literaturverzeichnis	91
11. Anhang.....	103
11 a. Ausschlusskriterien	103
11 c. Verzeichnis der Lehrenden.....	105
11 d. Danksagung	106

Vorwort

Die Forschungsergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden zur Veröffentlichung angenommen bei:

Scientific reports (Oehrn et al. 2022)

1. Abkürzungen Verzeichnis

ASD Autismus-Spektrum-Störung

DDM Drift Diffusion Model EEG

Elektroenzephalographie fMRT

funktionelle

Magnetresonanztomographie

HRV Herzfrequenzvariabilität

LC Locus coeruleus

NE Noradrenalin

NTS Nucleus tractus solitarii

N./n. Nervus

PD Gefangenendilemma

Stim Stimulation

VN Vagusnerv

tVNS transkutane Vagusnervstimulation

taVNS transaurikuläre Vagusnervstimulation

tcVNS transcervicale Vagusnervstimulation

2. Figuren Verzeichnis

Figur 1: Schematische Darstellung des DDM.....	38
Figur 2: Anbringung Stimulationselektrode und Aufbau, Punktverteilung des Paradigmas	52
Figur 3: Einflusses der Hauptfaktoren auf die prozentuale Kooperation.....	65
Figur 4: Einfluss Computer vs. Mensch auf Sympathie und Gesamtpunktzahl	67
Figur 5: Einflussnahme von Neurotizismus und Extraversion auf den Stimulationseffekt	74
Figur 6: Durchschnittlichen Kooperation non-doubters vs. doubters.....	76
Figur 7: Stimulationseffektes auf einzendeln DDM Parameter.....	79

3. Tabellen Verzeichnis

Tabelle 1: Darstellung aller erfassten Daten	46
Tabelle 2: Darstellung der vorprogrammierten Logarithmen.....	50
Tabelle 3: Ergebnisse des logistischen Regressionsmodells.....	68

4. Einleitung

Transkutane Vagusnervstimulation (tvNS) gewinnt in der aktuellen Forschung mehr und mehr an Bedeutung. Im Gegensatz zu der invasiven Methode, in der die Stimulationselektrode implantiert werden muss, bildet die transkutane Stimulation eine nebenwirkungsarme Alternative. Studien konnte bereits zeigen, dass die externe Stimulation eine vergleichbare Wirkung aufzeigte zur invasiven Stimulation (Ellrich 2019; Kraus et al. 2007; Cordes; Bari und Pouratian 2012). TVNS gilt daher bereits als nebenwirkungsarme Therapieoption in der Schmerztherapie, bei medikamentenrefraktärer Epilepsie, Depression und Angststörungen (Chakravarthy et al. 2015; Farmer et al. 2020; Howland 2014; Stefan et al. 2012). Neuere Studien erforschen tvNS ebenso als

Therapieoption für Autismus-Spektrumstörung (ASD). (Jin und Kong 2016; van Hoorn et al. 2019)

4.1. Anatomie

Der Vagusnerv stellt einen Teil unseres vegetativen Nervensystems da. Ein wichtiges Merkmal des vegetativen Nervensystems ist die Autonomie. Unabhängig vom Bewusstsein steuern Sympathikus und Parasympathikus die Anpassung an die Umwelt. Der Sympathikus führt an unterschiedlichen Organefferenzen zu einer Aktivitätssteigerung, während der Parasympathikus vornehmlich der Aktivitätsinhibition dient. Eine Ausnahme stellt die Darmmotilität dar. Durch die topotrophe Wirkung des Nervus Vagus (NV), Hauptnerv des Parasympathischen Systems, fördert er die Verdauung und regt Stoffwechselprozesse an (Klinke 2010, S. 420–426; Schmidt 2006, S. 132–139)

Als X Hirnnerv erstreckt sich der Nervus Vagus von seinen vier Kerngebieten dem Nucleus tractus solitarii (NTS), dem Nucleus spinalis nervi trigemini, dem Nucleus dorsalis nervi vagi, sowie dem Nucleus ambiguus bis in die linke Kolonflexur. Unter anderem steuert der NV direkte Anpassungsprozesse an der Lunge, dem Herzen, den Oberbauchorganen, den Nieren sowie großen Anteilen des Gastrointestinaltraktes (Schünke et al. 2012, S. 126–127). In seinem Verlauf führt der NV viszerale- und somatosensible Efferenzen, viszerale- und somatosensible Afferenzen, sowie sensorische Fasern, welche das hintere Zungendrittel innervieren.

4.1.1 peripherer Verlauf

Dorso-lateral der Olive verlässt der NV die Medulla oblongata und zieht gemeinsam mit dem N.glossopharyngeus (IX) und N. accessorius (XI) durch das Foramen Jugulare. Dort bilden der X Hirnnerv wie auch der IX das

Ganglion superius (somatosensibel) und Ganglion inferius (viszerosensibel). Vom Ganglion superius ziehen Äste zu den Hirnhäuten (R. meningeus) und dem äußeren Gehörgang (R. auricularis). Vom Ganglion inferius spalten sich bereits Faser ab zur viszerosensiblen Innervation der Kehlkopfschleimhaut (N.Laryngeus superius). In seinem cervicalen Verlauf liegt der NV tief in der Carotisscheide, wo er kurz vorm Eintritt in den Thorax den N.Laryngeus recurrens abgibt. Der N.Laryngeus recurrens zieht unterhalb des Aortenbogens wieder nach kranial und innerviert die Kehlkopfschleimhaut unterhalb der Stimmlippen sensible, sowie die Kehlkopfmuskulatur motorisch (Ausnahme M. cricothyroideus, innerviert durch IX). Weitere Äste ziehen vom cervicalen NV zum Plexus cardiacus. Die vom rechten NV abgehenden Äste innervieren dabei den AV Knoten, die Äste des linken NV den Sinusknoten.

Entlang des Ösophagus und der Trachea verläuft der rechte und linke NV weiter Richtung Bauchraum. Vor dem Durchtritt durch den Hiatus oesophagales bilden der rechte und linke NV ein Geflecht. Das stark verzweigte Netz zieht weiter bis zur linken Colon Flexur, dem Connon-Böhm-Punkt (Trepel 2008, S. 74-77).

4.1.2. Aufbau und zentrale Projektionen

Der Nervus Vagus führt ca. 80% afferente und 20% efferente Fasern.

Die Kerngebiete der efferenten Fasern bilden dabei der Nucleus dorsalis n. vagi und der Nucleus ambiguus. Sie steuern die Motorik der Kehlkopfmuskulatur und zahlreiche viszerale Anpassungsprozesse.

So sind sie u.a. beteiligt an der negativ chronotropen Wirkung des NV. Reagierend auf Afferenzen aus Chemo- und Pressorezeptoren, welche über den NTS verschaltet werden,

steuert der NV u.a. die Erregungsleitung des Herzens und den Blutdruck (Klinke 2010, S. 198).

Dieser Wirkung des NV wird in der Forschung genutzt. So gilt die Herzfrequenzvariabilität (HRV) in vielen Studien als Maß der VagusAktivität. (Berntson et al. 1997; Quintana et al.

2012; Shahrestani et al. 2015).

Gemeint ist, die Variabilität der R-Zacken Abstände (RR-Abstände) in der Elektrokardiografie. Eine erhöhte Variabilität der RR-Abstände spricht dabei für einen erhöhten vagalen Tonus. Mit einer Abnahme der Herzfrequenz steigt die Atemmodulität und damit der RR-Variabilität (Klinke 2010, S. 167). Mittels HRV konnten bereits einige Studien den Einfluss und die Wirkung des NV in unterschiedlichen Situationen darlegen.

So zeigte eine Metaanalyse zum Thema Stress und HRV aus dem Jahre 2018, dass mehrere klinische Studien zu dem Ergebnis kamen, dass

Stress im direkten Zusammenhang mit einer Abnahme der Herzfrequenzvariabilität steht. Grund sahen die zitierten Studien in der Abnahme des vagalen Tonus unter Stressbedingungen (Kim et al. 2018).

Wie bereits angedeutet bildet der NTS eines der sensiblen Kerngebiete des NV. Von ihm aus reichen Projektionen in den Locus coeruleus, Hypothalamus, Thalamus, zur Amygdala und Inselrinde – sowie zu der Area postrema, der medialen retikulären Formation und den eigenen Kerngebieten dem Nucleus spinalis nervi trigemini (Oliveira et al. 2017), dem Nucleus dorsalis nervi vagi und dem Nucleus ambiguus. Eingehende viszerosensible Afferenzen nehmen somit Einfluss auf höher geschaltete Zentren, wie auch auf die eigenen Efferenzen. Eine Verbindung, die eine Verschaltung zu höheren Zentren sichtbar macht, ist die DarmHirn Achse.

In einer Tierstudie wurde die Einflussnahme des Mikrobioms auf das Verhalten von Mäusen untersucht. Es konnte beobachtet werden, dass nach Fütterung von Lactobazillen positiv konnotierten Verhaltensänderungen auftraten. Bei Mäusen mit subdiaphragmaler Vagotomie, konnten diese Verhaltensänderungen nicht beobachtet werden (Bravo et al. 2011). Dieses Ergebnis zeigt klinisch, wie vagale Afferenzen durch zentrale Verschaltung Einfluss auf komplexe Kompetenzen nehmen können, in diesem Falle Verhalten.

Das zweite sensible Kerngebiet, der Nucleus spinalis n. trigemini erhält neben den erwähnten Afferenzen aus dem NTS, somatosensible Afferenzen aus dem Ganglion superius, somit dem äußeren Gehörgang. Seine Projektionen enden im Thalamus (Trepel 2008, S.127).

Dieses Kerngebiet ist wiederum entscheidend für das Verständnis der transaurikulären VNS (taVNS, siehe 4.2.). Die Theorie hinter der

transaurikulären Stimulation ist eine retrograde Erregung des Nucleus spinalis n. trigemini und somit auch dessen Projektionen (Kaniusas et al. 2019)

Studien konnten bereits unter taVNS Aktivitätssteigerungen im Bereich des Thalamus, limbischen System (Kraus et al. 2007; Dietrich et al. 2008) und NTS (Yakunina et al. 2017) beobachten. Alle drei Gebiete wiederum sind Teil weit verzweigter zentraler Projektionen.

Ein ähnliches Verhältnis wie afferent zu efferent, ergibt sich für die myelinisierten (20%) und die unmyelinisierten Fasern (80%) des NV (Möbius und Welkoborsky 2022).

Mit einer Leitungsgeschwindigkeit von $< 2,5$ m/s, dienen unmyelinisierten C-Fasern vornehmlich der Nozizeption (Schmidt 2006, S. 220). Für den Stimulationseffekt spielen sie keine Rolle (Krahl et al. 2001). Ihre Stimulationsamplitude liegt über dem 10-100 fachen der durchschnittlichen Stromintensität

während VNS (Möbius und Welkoborsky 2022). Der geringere aber damit für die VNS interessantere Anteil sind die myelinisierten Fasern des NV. Die schnell leitenden, myelinisierten A-Fasern dienen vor allem der Mechanozeption. Die mäßig myelinisierte BFasern sind vor allem efferent und präganglionäre afferente Fasern, welche z.B. Spannungszustände aus den Muskel übermitteln (Klinke 2010, S. 763 ff.). Ihr Zusammenspiel ermöglicht die präzisen Anpassungsprozesse des NV.

4.2. Transkutane Vagusnervstimulation

Für die transkutane Stimulation des Vagusnerv sind aktuell zwei Geräte zugelassen, sie unterscheiden sich u.a. in ihrem Stimulationsort und Zulassungsbereich.

Bei der aurikulären Vagusnervstimulation (ta VNS) wird die Stimulationselektrode im Bereich der linken Cymba Cochlea angebracht (Figur 2

Ai) , auch genannt „Ramsay Hunt Zone“ (Möbius und Welkoborsky 2022). Durch retrograde Stimulation der somatosensiblen Fasern des Vagus sollen die Kerngebiete erregt werden. Der Stimulationsgenerator ist ein kleines externes Gerät, welches über ein Kabel mit der Elektrode verbunden ist. Es ermöglicht eine individuelle Bedienung und Stimulationseinstellung.

In der Standardeinstellung wird die Stimulationsamplitude zunächst zwischen der Sensibilitäts- und Schmerzgrenze eingestellt. Die Elektrode entsendet biphasische Impulse mit einer Frequenz von 25Hz. Das Stimulationsintervall dauert 30 Sekunden gefolgt von einer 30 Sekunden Pause. In dieser Periodik wird eine Gesamtstimulationsdauer von eine Stunde ca. drei- bis viermal pro Tag empfohlen (Yuan und Silberstein 2016). Seit 2012 ist das Gerät neben der Therapie von Epilepsie und Depressionen auch für die Schmerztherapie zugelassen (Stefan et al.

2012; Chakravarthy et al. 2015). Seit 2019 ist es ebenso zugelassen in der Therapie von Angststörungen (Farmer et al. 2020)

Ein weiteres Verfahren der transkutanen Vagusnervstimulation ist die Transcervicale Stimulation (tcVNS). Das System gammaCore Sapphire™ (ElectroCore LLC, Morris Plains, NJ, USA) hat eine Zulassung für Migräne und Clusertkopfschmerz (Goadsby et al. 2014; Nesbitt et al. 2015)

Bei der transcervicalen Stimulation wird die Elektrode händisch im Bereich des zervikalen Nervenverlaufs entlang des M. sternocleidomastoideus angelegt. Mit niedervoltigen Impulsen stimuliert die Elektrode efferente wie afferente Fasern des Nervus Vagus. Die maximale Amplitude kann auf 60mA eingestellt werden. Die Anwendungsdauer liegt zwischen Sekunden bis Minuten, mehrmals täglich. Die Stimulation kann sowohl prophylaktisch, wie auch in der

akuten Schmerzsituation angewandt werden. Eine unangenehme Nebenwirkung der cervicalen Stimulation kann ein unkontrolliertes Zucken der Halsmuskulatur sein, sowie lokale Schmerzen (Cordes; Möbius und Welkoborsky 2022).

4.3. Studienlage

Wie bereits erwähnt gilt Vagusnervstimulation als eine nebenwirkungsarme Therapieoption bei medikamentenrefraktärer Epilepsie, Depression, in der Schmerztherapie, sowie bei Angststörungen (Ellrich 2019; Kraus et al. 2007; van Leusden et al. 2015; Farmer et al. 2020; Howland 2014). In Bezug auf Epilepsie und Depressionen ließ sich eine Abnahme der Anfallsfrequenz bei Epilepsie beobachten (Hamer und Bauer 2019; Wheless et al. 2018), sowie eine Steigerung des Antriebs bei Depressionen.

Fang et al. beobachteten in einer fMRT-Studie (funktionelle Magnetresonanztomographie) die

Abnahme der funktionellen Konnektivität von Default Mode Networks (dt. Ruhezustandsnetzwerk) und Hirnregionen die mit Emotionen und Affekt verbunden sind (Fang et al. 2016). Klinisch korrelierte die Beobachtung mit der Abnahme des Hamilton-Rating-Scores. Die Hamilton-Rating-Skala ist dabei ein diagnostisches Werkzeug zur Beurteilung der Schwere einer Depression (Hamilton 1960). Default Mode Network wird jene Gruppe von Hirnregionen bezeichnet die beim Nichts-tun aktiv sind und beim Lösen von Aufgaben deaktiviert werden. Sie ermöglichen uns reizunabhängiges Denken (Smallwood et al. 2021).

In Bezug auf die Schmerztherapie fanden Busch et al. heraus, dass eine kurze Tragedauer von taVNS zu einer Hemmung verschiedener Schmerzmodalitäten führt. In einer klinischen Studie an gesunden Proband/innen konnte sie zeigen, dass bereits nach eine

Stunde taVNS das subjektive Schmerzempfinden von mechanischem, wie thermischem Reizen signifikant abnahm (Busch et al. 2013).

Abseits der Zulassungsbereiche konnten aktuelle Studien zeigen, dass taVNS zu einem leistungssteigernden Effekt führt. Weber et al. zeigten in einer klinischen Studie, zum Thema Belohnungslernen, dass die Teilnehmenden unter taVNS höhere Gewinne erspielten. In einer probabilistischen forced-choice Aufgabe zeigten Weber et al. anhand klassischer Konditionierung, dass Teilnehmende unter taVNS häufiger den belohnenden Stimulus wählten. In einer anschließenden

Löschungsphase ließ sich zudem beobachten, dass Gelerntes unter taVNS länger angewandt werden konnte (Weber et al. 2021).

Als entscheidender Transmitter in der Belohnungsverarbeitung gilt Dopamin (Schmidt 2006, 390 ff.) Passend dazu kamen Tier-, wie auch klinische Studien zudem Ergebnis, dass

Vagusnervstimulation mit einer höheren Dopamin-Freisetzung korreliert (Manta et al. 2013; Han et al. 2018). Betrachtet man den erhöhten Dopaminspiegel unter VNS, so lässt sich ein erneuter Bogen zur sozialen Interaktion schlagen. Dopamin wird nicht nur freigesetzt nach dem Erwerb materieller Belohnung, auch positiver Zuspruch führt zu einer Aktivitätssteigerung des dopaminergen Transmittersystems (Manduca et al. 2021; Gunaydin und Deisseroth 2014). Wang et al. fanden in einer Tierstudie mit Präriewühlmäusen heraus, dass Dopamin die Bindung zwischen zwei Mäusen beeinflusst. Dazu injizierten Wang et al. Dopaminantagonisten und Agonisten und beobachtete deren Auswirkung auf das Bindungsverhalten. Aus vorherigen Studien war bekannt, dass 24 Stunden nach Paarung reichen, um bei Präriewühlmäusen eine zuverlässige Bindung aufzubauen. Im Vergleich mit Medikamenten-naiven Mäusen, zeigten

Mäuse nach Haloperidol Injektion (Dopaminantagonist) ein anhaltend fremdelndes Verhalten. Nach Apomorphin Gabe (Dopaminagonist) hingegen ließ sich bereits nach kürzerer Zeit ein körperbezogenes Verhalten beobachten (Wang und Aragona 2004).

Weitere Tierstudien zeigten, eine Beeinflussung der Neurotransmitter Serotonin und Noradrenalin durch Vagusnervstimulation. Manta et al. beobachteten, dass der Noradrenalin Spiegel im präfrontalen Kortex wie auch im Hippocampus unter VNS signifikant zunahm (Manta et al. 2013). Der präfrontale Kortex spielt eine entscheidende Rolle in der kontrollierten Aufmerksamkeit, Selbstkontrolle und Empathie. Vom Hippocampus, dem Ort des Lernens, enden Projektionen im Präfrontalen Kortex, welche Antizipation und Reaktionen auf Basis von Erlerntem ermöglichen (Schmidt 2006).

Quintana et al. zeigten in einer klinischen Studie, dass die HRV (Siehe 4.1.2) direkt mit dem Erkennen von Emotionen in Verbindung steht. So erzielten gesunde Proband/-innen mit einer höheren HRV bessere Ergebnisse im Reading the Mind in the Eyes-Test (RMET) (Quintana et al. 2012). Diese Beobachtung zeigt auf klinischer Ebene, dass erhöhte Vagusaktivität eine verbesserten Emotionserkennung begünstigt.

Basierend auf den Grundkompetenzen des sozialen Lebens gibt es somit mehrere Ansätze, die eine Verbindung zwischen Vagus Stimulation und sozialer Interaktion vermuten lassen. Diesen Zusammenhang nutzten auch Studien zum Thema, VNS als Therapieoption bei Autismus-Spektrum-Störung. Metanalysen, welche Studien zum Thema ASD und Vagusnervstimulation untersuchten, sahen eine Verbesserung der sozialen Kompetenzen unter VNS (Jin und Kong 2016; van Hoorn et al.

2019). Bisher jedoch arbeiteten die meisten Studien mit kleinen Fallzahlen. Ebenso untersuchen manche Studien die behavioralen Veränderungen nur als Nebeneffekt. Vor einer Zulassung von VNS als Therapieoption bei ASD bedarf es somit noch weiterer Studien.

4.3.1. Theoretische Hintergründe

Eine Theorie, die häufig als Grundlage von VNS-Studien aufgeführt wird, ist die Polyvagale-Theorie nach Stephan Porges. In mehreren Arbeiten beschäftigte sich Porges mit der evolutionären Entwicklung des parasympathischen Systems und dessen Bedeutung für das soziale Leben (Porges 1995; Porges 2007). Säugetiere besitzen einen myelinisierten ventralen Vagus Ast, dessen Innervationsgebiet in der Laryngx-, Pharyngx- und der fazialen Muskulatur liegt (siehe 4.1.1.), Muskeln die für die Phonation und nonverbale Kommunikation essentiell sind (McCorry 2007). Porges sah die Entwicklung des myelinisierten

Teils angeregt durch die zunehmende Bedeutung der sozialen Interaktion. Wichtig für das Überleben ist nach Porges Aussage eine schnellere Differenzierung zwischen Freund und Feind (Porges und Dana 2018). Stützend dazu zeigten Liu et al. in einer Tierstudie, dass die soziale Isolation von Mäusen zu einer Abnahme der Myelindicke im präfrontalen Kortex führt (Liu et al. 2012). Wie bereits erwähnt gilt der präfrontale Kortex als Zentrum für Aufmerksamkeit, Selbstkontrolle und Empathie (Schmidt 2006). Krankheitsbilder die mit einer Hirnvolumenminderung im präfrontalen Kortex einhergehen z.B. die frontotemporale Demenz, weisen unter anderem deutliche Defizite im Bereich der sozialen Kompetenzen auf (Hufschmidt et al. 2017, S. 370)

Trotz einiger Studien, die die Polyvagale Theorie stützen, ist über den Einfluss der Vagus-Aktivität auf die soziale Interaktion nach wie vor wenig bekannt.

4.4. Hintergründe zur Herangehensweise

4.4.1. Big Five

Sozialverhalten ist kein einfach zu erforschendes Thema, da viele Faktoren eine entscheidende Rolle. Um individuelle Einflussfaktoren gering zu halten, bedienen wir uns der Methode der Interpersonellen Testung und erhoben weitere wichtige Einflussfaktoren mittels psychologisch etablierter Fragebögen. So gilt es bereits als gesichert, dass Persönlichkeitsakzentuierungen mit unterschiedlicher Aktivität von Neurotransmittersystemen korrelieren. Orientiert an dem Big Five Persönlichkeitsmodell wurden für die Persönlichkeitsmerkmale Neurotizismus und Extraversion Unterschiede im dopaminergen System beobachtet (Smillie et al. 2019; Cohen et al. 2005; Hirsh und Peterson 2009; Fischer et al. 2018). Die Big Five sind ein in der Psychologie häufig angewandtes Modell zur

Beschreibung von Persönlichkeiten. Costa und McCrae benannten erstmals die fünf Grunddimensionen in deren unterschiedlichen Akzentuierung sich jede Persönlichkeit beschreiben lässt (Neurotizismus, Extraversion, Offenheit für Erfahrungen, Verträglichkeit und Gewissenhaftigkeit) (Costa und McCrae 1992). Gewissenhaftigkeit umschreibt das Maß an Selbstkontrolle und Zielstrebigkeit. Hohe Werte an Verträglichkeit sprechen für erhöhtes Streben nach sozialer Harmonie und nachrangiger Bedeutung der eigenen Interessen. Offenheit steht für die Aufgeschlossenheit gegenüber neuen Situationen und Erfahrungen. In dem Merkmal Neurotizismus werden emotionale Negativität und Belastbarkeit zusammengefasst. Extraversion beschreibt unter anderem die kognitive und emotionale Sicherheit in Gesellschaft. Für die Merkmale Neurotizismus und Extraversion konnte in einer vorherigen Studie ein prädiktiver Wert zwischen hoher

Merkmalsausprägung und kooperativem Verhalten erfasst werden (Hirsh und Peterson 2009).

Unter Verwendung des Gefangenendilemmas und Fragebögen fanden Hirsh et al. heraus, dass Proband/-innen mit einem hohen Wert an Neurotizismus häufiger kooperatives Verhalten aufzeigten, gleiches Ergebnis zeigte sich für Proband/-innen mit erhöhter Extraversion. Einen Erklärungsansatz sahen die Forscher in der unterschiedlichen Intention zur Kooperation. Sie nahmen an, dass kooperatives Verhalten bei neurotizistisch geprägten Charakteren angetrieben wird durch die Angst vor Fehlverhalten. Extrovertierte Proband/-innen dagegen seien angespornt durch den belohnenden Effekt des positiven, sozialen Feedbacks.

Bildgebende und genanalytische Studien zeigten einen positiv korrelierten

Zusammenhang zwischen Extraversion und erhöhter Ausprägung des dopaminergen Systems, ein gegenteiliger Effekt zeigte sich für Neurotizismus. Berücksichtigung in der Analyse fanden Hirnvolumina in dopaminergen Hirnregionen, Dopamin relevante Genexpression und die Dopaminrezeptordichte (DeYoung et al. 2010; Fischer et al. 2018; Wacker und Smillie 2015). Interessant ist dies, da der Neurotransmitter Dopamin eine entscheidende Rolle in der Belohnungsverarbeitung spielt. (Krach et al. 2010) 2006).

4.4.2. Gefangenendilemma

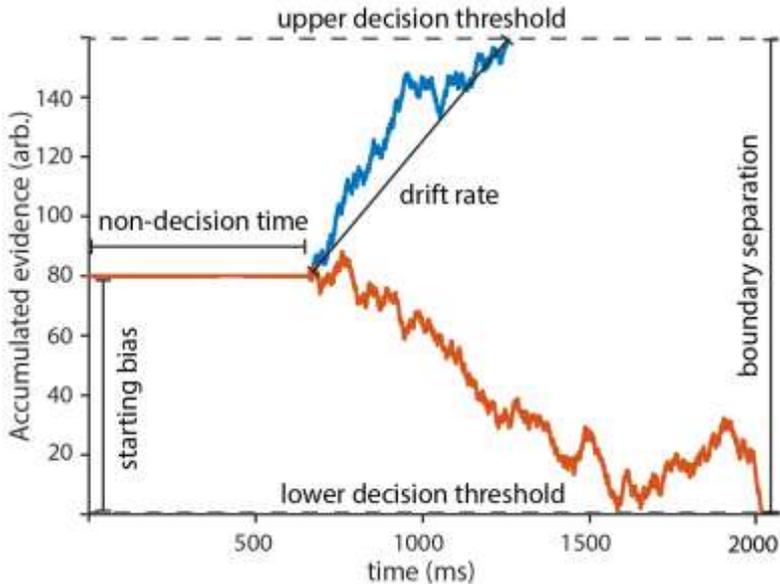
Neben der Erfassung relevanter Einflussfaktoren der sozialen Interaktion gilt es eine repräsentative Messmethode zu finden. Ein in der Psychologie etabliertes Paradigma ist das Gefangenendilemma (Strang und Park 2017). In dem ursprünglich formulierten Dilemma von Tucker, A.W. werden zwei

Gefangene unabhängig voneinander nach der Schuldigkeit verhört, je nach Antwort beider fällt die Strafe des einzelnen aus. (Gass 2004)

In wiederholenden Runden des Gefangenendilemmas gegen den gleichen Spielpartner/-in, spiegelt sich nicht nur eine intrinsische Tendenz wider, auch die entstehende Bindung zum Spielpartner/-in, sowie Taktik bildet sich ab. So ist anzunehmen, dass häufig miteinander kooperierende Spielpartner/-innen auch in zukünftigen Spielrunden „Kooperation“ in Betracht ziehen werden, selbiges gilt für „Verrat“.

4.4.3. Drift Diffusion Modell

Ein Modell, welches den Entscheidungsprozess möglichst genau abbildet und in der Forschung daher häufig verwendet wird, ist das Drift Diffusion Modell (DDM).



Figur 1. Schematische Darstellung des

DDM. Die drift rate: gibt an wie schnell können nötige Informationen gesammelt werden; Boundary separation(a): wie viele Informationen werden benötigt, um den oberen oder unteren Schwellenwert zu erreichen (decision threshold); Non-decision time: inkludiert die Wahrnehmung und motorische Umsetzung einer Entscheidungssituation; starting point: beschreibt die Tendenz, bei keiner Tendenz liegt der starting point bei $a/2$ (Figur, Weber et al. 2021).

Das DDM beschreibt den Prozess von Informationssammlung bis zur tatsächlichen Entscheidung. Ursprünglich wurde das DDM für die Beschreibung einer simplen zweifaktoriellen Entscheidung herangezogen. In aktuellen Studien dient es ebenso zur Analyse komplexer Entscheidungen (Gallotti und Grujić 2019; Voss et al. 2004; Bottemanne und Dreher 2019; Krajbich et al. 2015). Das Grundprinzip des DDM geht von einer kontinuierlichen Informationsgewinnung aus. Dem Modell zufolge sammeln wir so lange Informationen bis ein Schwellenwert für Entscheidung A) oder B) erreicht wird. Dabei berücksichtigt das Modell nicht nur den Zeitraum der Informationsgewinnung (drift rate), auch die Quantität des Stimulus (boundary separation), die Tendenz des Entscheidenden (starting point), sowie die kognitive und motorische Umsetzung (Nondecision time) (Figur 1). Aktuelle Studien zeigen, dass mit Hilfe des DDM eine Differenzierung zwischen taktischen

und intuitiven Beweggründen getroffen werden kann (Gallotti und Grujić 2019).

5. Zielsetzung

Soziale Interaktion ist eine Situation, der wir täglich begegnen. Sie beinhaltet unterschiedliche Kompetenzen, welche dem Menschen ermöglichen wahrzunehmen, zu verarbeiten und zu reagieren. Trotz alltäglicher Gegenwart ist über die neuronalen Grundlagen während der sozialen Interaktion wenig bekannt.

Ziel der Arbeit ist es in einem klinischen Studiendesign den Einfluss der transkutanen Vagusnervstimulation auf soziale Interaktion zu erforschen.

Dieser Ansatz ermöglicht es nicht nur Rückschlüsse über die Rolle des Vagus zu ziehen, sondern auch Aussichten auf neue Therapieoptionen zu geben. Vor allem für

Krankheitsbilder mit Schwächen im Bereich sozialer Kompetenzen.

In einem doppelblinden Studiendesign galt es herauszufinden, ob transkutane Vagusnervstimulation Einfluss auf sozial Verhalten nehmen kann. In einem etablierten Paradigma zur sozialen Interaktion, dem Gefangenendilemma, analysierten wir die Veränderung des Kooperationsverhaltens unter transkutaner Vagusnervstimulation im Vergleich zu sham-Stimulation.

6. Material und Methoden

Die Studie war Teil eines größeren Studienprojektes, welche den Einfluss von tVNS auf unterschiedliche Teilaspekte der Neurologie untersuchte. So befassten sich die teilnehmenden Studien mit dem Einfluss von tVNS auf neuropsychologische Testungen, Pupillometrie, soziale Interaktion und Verstärkungslernen.

6.1. Proband/-innen

Im Rahmen der Studie wurden 23 VNS naive, Temporallappen Epilepsie Patient/-innen ausgewählt. Basierend auf der Patientendatenbank der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikum Marburgs erfolgte die Auswahl der Proband/-innen anhand von Sichtung medizinischer Akten und persönlichen Telefoninterviews. Medizinische Ausschlusskriterien lagen in stattgehabten neurochirurgischen Eingriffen, VNS/tVNS Behandlungen in der Vorgeschichte, sowie weiteren neurologisch oder psychiatrischen Nebendiagnosen (siehe Anhang). In persönlichen Telefonaten wurden aktuelle Medikation, Änderungen in den Krankendaten seit dem letzten Aktenverzeichnis und Anfallsfreiheit erfragt. Zur Abbildung eines möglichst physiologischen Ergebnisses nahmen nur Proband/-innen an der Studie teil, welche eine Anfallsfreiheit von mindestens

einem Jahr vorwiesen. Nach Sichtung der Akten und Beendigung der Telefoninterviews versicherten 23 Proband/-innen ihr Einverständnis zur Studienteilnahme. Während der zweitägigen Testung schieden vier Proband/-innen auf Grund von technischen Störungen, Zeitproblemen oder persönlichen Gründen aus der Studie aus. Es resultierte ein Proband/innenkollektiv von 19 Teilnehmern (13 weiblich, 6 männlich) im Durchschnittsalter von 45 ± 12 Jahren. Alle Proband/-innen waren mündig und einwilligungsfähig bei Unterzeichnung der schriftlichen Teilnahmezustimmung. Das Studienprotokoll wurde auf Grundlage der neusten Version der Deklaration von Helsinki von der medizinischen Ethikkommission Marburg geprüft und zugelassen.

6.2 Stimulation

Die Studie umfasste zwei Testtage mit einem Mindestabstand von 14 Tagen, um möglich

anhaltende Stimulationseffekte gering zu halten.

Beide Testtage verliefen identisch. Zur Kreierung eines doppelblinden Studiendesigns wurde nach Begrüßung die

Stimulationselektrode durch eine unbeteiligte dritte Person angebracht und anschließend durch ein Stirnband bedeckt. Entsprechend der Herstellerempfehlung (NEMOS) wurde die Stimulationselektrode zur Vagus-Stimulation an der linken Cymba Cochlea angebracht, während der sham-Stimulation im Zentrum des linken Ohrläppchens (Figur 2 A). Die Stimulationsamplitude lag dabei individuell über der Sensibilitätsgrenze und unter der Schmerzgrenze. Die durchschnittliche Stimulationsamplitude für tVNS lag bei: $1.17 \pm 0.51 \text{mA}$, für Sham bei: $1.17 \pm 0.46 \text{mA}$

(Tabelle 1), die Stimulationsfrequenz bei 25 Hz. Entsprechend der Einstellungsempfehlungen und Anwendung in zu vorherigen Studien

überdauerte ein einzelnes Stimulationsintervall 30 Sekunden, gefolgt von einer 30 Sekunden Stimulationspause. In der aufgeführten Stimulationsperiodik erfolgte nach Anbringung der Elektrode eine Gesamtstimulationsdauer von 4 Stunden. Zehn Pateinten erhielten am ersten Testtag Sham Stimulation, entsprechend neun Proband/-innen am zweiten Testtag (Tabelle 1). Nach Stimulationsbeginn durchliefen die Proband/-innen einen festen Zeitplan. Durch die Teilnahme an oben erwähnten Studien lag die Stimulationszeit vor Beginn des Paradigmas bei ca. zwei Stunden. Den Proband/-innen wurde bereits während der Auswahl erklärt, dass das Ziel der Studie der Vergleich zweier Stimulationsorte des Nervus Vagus sei.

Tabelle 1. Darstellung aller erfassten Daten

Sex (m= male, f= female); Stimulation (Stimulationsamplitude für tVNS und Sham);

Nachfolgende Zeilen Ergebnisse
neuropsychologischer Testung/Persönlichkeitstest
(NEO-PI) (Tabelle, Oehrns et al. 2022).

ID	Sex	Age	Disease duration	Affected hemisphere	since last seizure	VNS		on fist testing day	believed in the story	Neuroticism			Extraversion			Openness/ Agreeableness			Conscientiousness
						VNS	Sham			Yes	No	3.65	3.08	3.88	3.69	4.02	3.65	3.60	
tVNS 1	m	49	19	right	7	0.3	1.2	VNS	Yes		3.65	3.08	3.88	3.69	4.02				
tVNS 2	f	70	7	left	7	1.3	0.9	Sham	Yes		3.60	3.90	3.90	3.96	3.94				
tVNS 3	f	39	17	left	9	1.7	1.9	VNS	No		3.04	3.46	3.29	3.48	3.60				
tVNS 4	f	41	14	left	9	1	1	VNS	No		3.19	3.12	3.38	3.65	3.35				
tVNS 5	f	51	4	right	4	1	0.5	VNS	Yes		3.08	3.50	3.50	3.58	3.15				
tVNS 6	m	38	25	right	5	0.9	1	Sham	No		3.60	3.00	3.35	3.81	3.46				
tVNS 8	f	51	39	left	5	0.7	1	VNS	Yes		3.40	3.92	3.75	4.21	4.04				
tVNS 10	f	42	33	left	5	1.5	0.8	Sham	Yes		2.81	3.67	3.73	3.65	3.71				
tVNS 11	m	27	9	right	8	1.5	1	VNS	Yes		3.15	3.65	3.81	3.62	3.67				
tVNS 12	f	53	25	right	5	0.8	1.2	VNS	Yes		2.77	2.81	2.98	3.46	3.54				
tVNS 13	f	41	40	left	1	1.6	1.3	VNS	No		2.27	3.31	3.46	3.94	3.83				
tVNS 14	m	27	2	left	1	1.2	1.9	Sham	No		3.46	3.73	3.65	3.52	3.85				
tVNS 15	m	50	6	right	7	0.8	1.2	Sham	No		3.27	3.50	3.69	3.83	3.86				
tVNS 16	m	53	22	left	16	1	0.7	Sham	Yes		3.06	3.29	3.35	3.62	3.56				
tVNS 17	f	41	28	left	10	1.8	1.7	VNS	No		3.02	3.35	3.69	3.71	3.69				
tVNS 19	f	25	9	left	5	1	1.2	VNS	Yes		3.56	3.25	4.04	3.71	3.96				
tVNS 20	f	60	28	left	1	0.6	0.6	Sham	Yes										
tVNS 21	f	32	17	left	9	0.9	2.2	Sham	Yes		3.21	3.46	3.48	3.94	3.52				
tVNS 23	f	55	42	right	1	2.5	1	Sham	Yes		3.92	3.12	3.79	3.58	3.42				

Years Stimulation amplitude **CMDB404**

6.3 Paradigma

In einer schalldichten Kabine zur Unterbindung äußerer Störfaktoren, spielten die Proband/innen wiederholte, computergestützte Runden des Gefangenendilemmas, die auf einem 24 Zoll Bildschirm präsentiert wurden.

Durch

Tastendruck auf einer herkömmlichen Computertastatur entschieden sie jede Runde zwischen „Kooperation“ und „Verrat“.

Vor Beginn des Gefangenendilemmas erhielten die Proband/-innen eine schriftlich, wie mündliche Erklärung des Paradigmas und absolvierten 10 Testdurchläufe. Nach Klärung aller Fragen absolvierten die Proband/-innen insgesamt 120 Spielrunden. In 120 Runden spielten sie gegen acht verschiedene Gegner, vier vermeintlich menschliche Gegner und vier Computer. Alle der acht Gegner reagierten nach einem vorprogrammierten Logarithmus, je ein Computer und ein menschliche/-r Gegner/in

reagierten dabei nach derselben vorprogrammierten Taktik, „Verrat“, „Kooperation“, „Zufall“, „Tit for Tat“ (Tabelle 2). Entsprechend der Antworten beider wurden Punkte erzielt (für die Punkte Verteilung siehe Figur 2 C.) Ziel des Spiels war es eine möglichst hohe Gesamtpunktzahl gegen jede/-n Gegner/in zu erspielen.

Tabelle 2. Darstellung der vorprogrammierten Logarithmen.

Im Falle Tit for Tat, wählt der Logarithmus, die vom Proband/-innen zuletzt gespielten Antwort, beginnend mit Kooperation.

Zum Erzielen einer möglichst hohen Gesamtpunktzahl gilt für die Taktiken 1-3, von oben gelesen, ständiger Verrat als die erfolgsbringende Strategie. Für die Taktik Tit for Tat ist Kooperation die beste Wahl. Spalte 3-5 Gesamtpunktzahl summiert über den beiden Gegnertypen (Computer, Mensch). 3 Spalte: für die Wahl ständiger „Verrats“; 4. Spalte: für ständiger „Kooperation“; 5. Spalte: durchschnittlich erspielte Gesamtpunktzahl.

Kooperativer Logarithmus	70% Kooperation	665	420	594.47
Verratender Logarithmus	70% Verrat	375	180	357.89
Zufall	50:50:00	525	300	484.74
Tit for Tat	zuletzt gespielte Antwort	175	600	463.95

Figur 2. Anbringung Stimulationselektrode und Aufbau, Punktverteilung des Paradigmas

- (A)** Platzierung der Stimulationselektrode **(Ai)** Platzierung für tVNS Bedingung, Anbringung erfolgte nach Herstellerempfehlung (NEMOS) **(Aii)** Platzierung für Sham Bedingung, basierend auf bisheriger Studien (Bild, van Leusden et al. 2015)
- (B)** Ablauf des Gefangenendilemmas,
- Schematische Darstellung einer Spielrunde **(C)** Punktematrix, Darstellung der Punkteverteilung je nach Entscheidung der Teilnehmenden und Gegner/-innen **(D)** SAM Analogskala zur Bewertung der Sympathie die einzelnen Bilder entsprachen der Tasten 1-9, links beginnend. (Figur 1 A-D, (Figur, Oehr et al. 2022) **(E)** Zeitachse des gesamten Paradigmas für eine Messung. Rating entspricht der Sympathie Bewertung 1-9 (siehe D). Punktzahl entspricht der Einblendung der erspielten Gesamtpunktzahl gegen jeden einzelnen Gegner.

Zur Authentifizierung der einzelnen Gegenspieler/-innen begann das Paradigma mit einer Vorstellungsrunde. Präsentiert auf einem Single-screen wurde jeder Spielteilnehmer Computer, Gegner/-in und Proband/-in mit den Eckdaten Foto, Name, Geburtsort und Alter vorgestellt. Zur Visualisierung menschlicher Gegenspieler/-innen wurden Fotos aus einem Pool 20 freiwilliger Student/innen eingeblendet (10 männlich, 10 weiblich), kombiniert mit zufällig ausgewählten Daten entsprechend der, in Tabelle 1 gelisteten Merkmale. Das Alter wurde dabei zufällig zwischen 20-30 Jahren gewählt, Namen aus den zehn beliebtesten Männer und zehn beliebtesten Frauen Namen zwischen 1985-1995 und der Geburtsorte aus einer Vorauswahl 10 mittelgroßer deutscher Städte. Jeden Testtag spielten die Proband/innen gegen 2 weibliche Gegenspielerinnen und zwei männliche. Den Computern wurden ebenso zufällig gewählte

Abbildungen unterschiedlicher Computer, Serientypen und Produktionsorte zugeteilt. Nach Vorstellung aller Gegner/-innen wurde die Proband/innen aufgefordert die Sympathie jedes einzelnen zwischen 1-9 zu bewerten, visualisiert anhand einer SAM Analogskala (Figur 2D). Den Spielanweisungen zu entnehmen, erfolgte die Bewertung ohne Wissen der Gegenspieler/innen. In den folgenden Spielrunden wurde nacheinander die Entscheidung des/der Probanden/-in und die des/der Gegenspielers/in erfragt. Die Reihenfolge, wer die Wahl begann, geschah randomisiert. Die jeweiligen Entscheidungen wurden erst eingeblendet, nachdem beide Spieler/innen ihre Wahl abgegeben hatten. Eine einzelne Spielrunde bestand somit aus vier verschiedenen Screens (Figur 2B). Der Screen zur Entscheidungsabgabe des/der Gegenspielers/in variierte in der Einblendungszeit zwischen 13 Sekunden, um

unterschiedliche Bedenkzeit zu simulieren. Nach Abgabe beider Stimmen schloss die Spielrunde mit der Einblendung der jeweiligen Entscheidungen, darunter die erspielten Rundenpunkte und die Gesamtpunktzahl, aller Spielrunden gegen den/die aktuelle/-n Gegner/-in. Nach Beendigung aller 120 Spielrunden endete das Paradigma mit der Übersicht der erspielten Punkte gegen jede/-n einzelne/-n Gegenspieler/-in und einer erneuten Abfrage der Sympathie, sowohl vor als nach Einblendung der Gesamtpunktzahl (Figur 2E).

Wichtig für den Aspekt der sozialen Interaktion war eine möglichst glaubhafte Vermittlung der Teilnahme „echter“ menschlicher Gegner/innen. Um dies zu gewährleisten, wurde eine Coverstory kreiert, welche zu Beginn durch den Versuchsleiter/-innen vorgetragen wurde. Diese Geschichte beinhaltete die Aufklärung des Proband/-innen, im folgenden Spiel live

gegen vier freiwillige Student/-innen und vier Computerlogarithmen zu spielen. Zur Untermauerung wurde zunächst ein kurzer Login-prozess simuliert, hierfür wählte sich der Proband durch Drücken einer beliebigen Taste in das Spiel ein. Es folgte ein Screen zur Visualisierung der Login-stati der menschlichen Gegenspieler/-innen. Zu sehen waren vier Punkte mit der Beschriftung „Spieler 1-4“. Mit unterschiedlicher Zeitverzögerung änderte sich die Punktfarbe von rot „offline“ zu grün „online“. Am Ende des zweiten Testtages wurden die Proband/-innen befragt, ob sie tatsächlich glaubten live gegen vier menschliche Gegenspieler/-innen gespielt zu haben (Tabelle 1).

6.4. Fragebögen

Zur Analyse des Big Five Persönlichkeitsmodells bedienten wir uns dem NEO-Persönlichkeitsinventars (Berth und Goldschmidt 2006). Postalisch oder am ersten

Testtag erhielten die Proband/innen den Fragebogen, mit der Bitte um Bearbeitung und Rückgabe. Durch die Verwendung von Pseudonymen geschah die Auswertung anonym für Außenstehende.

6.5. Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit Matlab 2016b (Mathworks), DMAT-Toolbox 52, SPSS (IBM SPSS Statistics, V26) und einem selbstgeschriebenen Code. Das Alpha-Niveau für alle Tests wurde auf 0,05 festgelegt. (Oehr et al. 2022)

6.5.1. ANOVA

Ausgeschlossen in der statistischen Wertung wurden ungültige Antworten, im Sinne eines falschen Tastendrucks oder einer Zeitüberschreitung (Maximal Entscheidungsdauer 3s), dies umfasste insgesamt 16 Versuche gemittelt über alle Bedingungen und Versuchspersonen.

Zur Analyse der Hauptfaktoren Stimulation (Sham vs. tVNS) und Gegnertyp (Computer vs. Mensch) wählten wir eine multifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung (ANOVA). Definiert als abhängige Variable setzten wir den prozentualen Anteil der gewählten Kooperation sowie die Reaktionszeit. Neben der Einflussnahme unabhängiger Variablen untersuchten wir ebenso mögliche Interaktionen.

In der Kontrollanalyse zur Untermauerung möglicher sozialer Aspekte untersuchten wir in selbiger ANOVA den Einfluss der Hauptfaktoren auf die abhängige Variable „Sympathie“ und Gesamtpunktzahl. Im Vorhinein ließ sich vermuten, dass im Falle der Förderung sozialer Verhaltensmuster Proband/-innen unter Stimulation Gegner/innen sympathischer werteten, ferner denkbar wäre ebenso eine Abnahme der Gesamtpunktzahl bei einer sozialeren

Ausrichtung der Spielweise.

Für alle signifikanten Ergebnisse berechneten wir zudem den Cohens d Wert. Als Maß der Effektstärke zeigt er die Relevanz eines signifikanten Ergebnisses an, dabei gelten Werte $< \Delta 0,2$ - $\Delta 0,5$ als geringe Effekte, $\Delta 0,5$ - $\Delta 0,8$ mittelgradige und $> \Delta 0,8$ große Effekte.

(Cohen 1988)

6.5.2. Regression Analyse

In der weiterführenden Analyse untersuchten wir die Vorhersagekraft multipler Faktoren auf die Wahl zur Kooperation in einer Trail by Trail Analyse.

Berücksichtigung fanden dabei die unabhängigen Faktoren wie Gegnermerkmale (Sympathie, Spielstrategie des/der Gegner/in, letzte Entscheidung des/der Gegner/in), Proband/innen Charakteristika (Geschlecht, Alter, NEO-PI-Werte, Glaube, live gegen echte Gegner gespielt zu haben), Zeitpunkt der

Entscheidung, sowie „Proband/-in“ als zufälliger Faktor.

In einem logistischen Regression Modell berechneten wir dabei den prädiktiven Wert der einzelnen Faktoren, sowie mögliche Interaktionen. Bei einer Vielzahl unabhängiger Faktoren schlossen wir zunächst eine Multikollinearität aus, indem wir für die einzelner Korrelation $R^2 > 0,7$ definierten.

Im Falle signifikanter Zusammenhänge der Big Five und dem Stimulationseffekt erweiterten wir die Analyse um eine post-hoc Spearman Korrelation um die Richtung der Einflussnahme zu evaluieren.

6.5.3. DDM

Unter Anwendung der DMAT Toolbox simulierten wir mehrere Modelle zu Berechnung der Einflussnahme von Stimulation auf Parameter des DDM. Unter Verwendung der Faktoren Wahl (Kooperation

vs. Verrat) und Reaktionszeit verglichen wir in einem verschachtelten Chi Quadrattest 7 verschachtelte Modelle separat für beide Stimulationsbedingungen. Pro Vergleich standen ein Modell mit fixierten Parametern einem Model mit freiem Parameter gegenüber. In jedem Vergleich erlaubten wir einem Parameter frei zu variieren. Das Signifikanzniveau lag bei 0,5.

Im Anschluss rechneten wir ein Einstichproben t-Test für die Parameter starting bias und drift rate gegen 0,5 bzw. 0.

Für eine bessere Vergleichbarkeit passten wir den starting bias der individuellen boundary separation an, sodass der starting bias nur Werte zwischen 0 und 1 annehmen konnte. Zur Anpassung des Signifikanzniveaus verwendeten wir die Bonferroni Korrektur. (Oehrn et al. 2022)

7. Ergebnis

7.1. ANOVA

Die mehrfaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung ergab signifikante Ergebnisse für die beiden Hauptfaktoren. So zeigte sich, dass Proband/-innen unter tVNS häufiger kooperierten als unter sham-Stimulation (Figur 3, Haupteffekt Stimulation, $F_{1,18}=5.17$, $p=0.035$; mean \pm standard Error of the mean (SEM) Anzahl an Kooperation: tVNS $43.42\pm 2.80\%$, Sham $37.23\pm 2.87\%$). Ebenso sahen wir einen signifikant höheren Anteil an Kooperation im Spiel gegen Menschen (Figur 3 B, Haupteffekt Gegnerotyp: $F_{1,18}=24.21$, $p<0.001$; Cohens $d=1.13$).

Durchschnittlich kooperierten Proband/-innen 6,2-mal häufiger unter tVNS und 24,2-mal häufiger gegenüber Menschen. Eine Interaktion der Faktoren Stimulation und Gegnerotyp ließ sich nicht beobachten (Interaktion

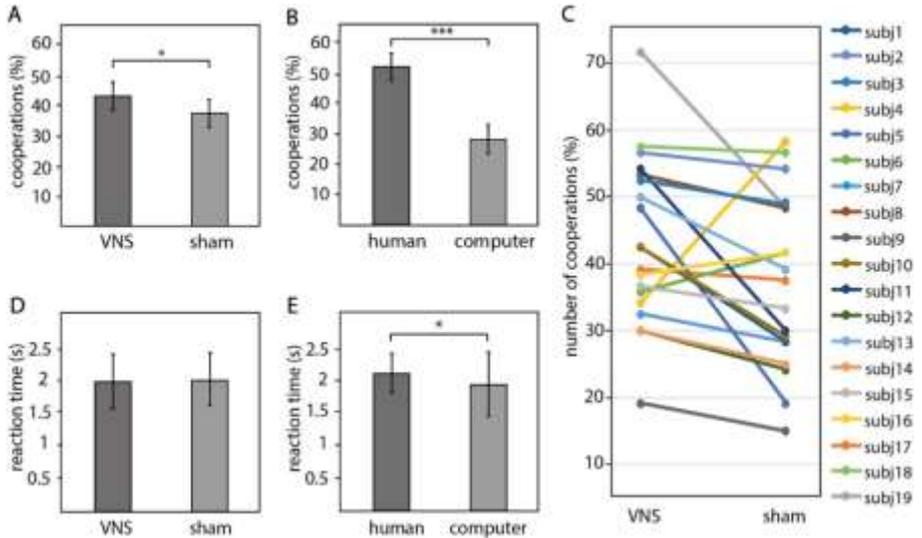
Stimulation*Gegnertyp: $F_{1,18}=0.12$, $p=0.73$),
sodass wir den

Stimulationseffekt als unabhängig von der Art
des Gegners (Mensch vs. Computer)
betrachten können.

Für den Einfluss der Stimulationsbedingung auf
die Reaktionszeit ergab sich kein signifikantes
Ergebnis (Fig. 3 D, Haupteffekt Stimulation:

$F_{1,18}=0.08$, $p=0.79$; Interaktion
Stimulation*Gegnertyp: $F_{1,18}=0.09$, $p=0.77$).

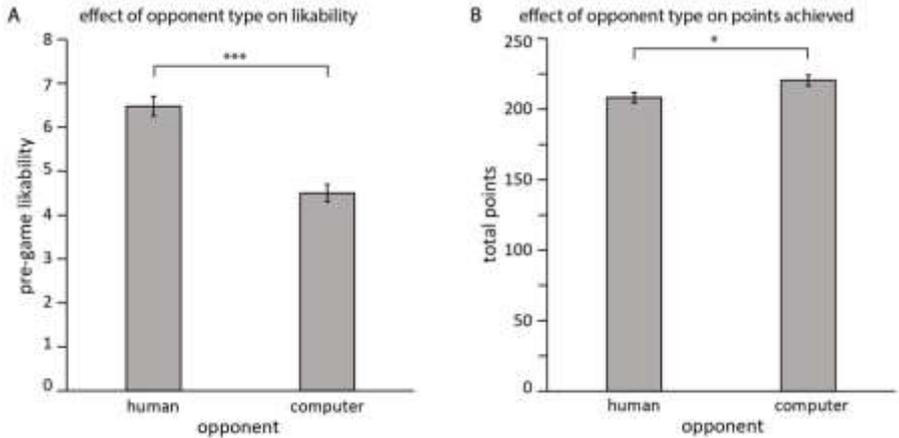
Die Analyse zum Gegnertyp, ergab eine
signifikant langsamere Reaktionszeit
gegenüber Menschen (Figur 3 E, Haupteffekt
Gegnertyp: $F_{1,18}=4.76$, $p=0.043$, Cohens
 $d=0.50$).



Figur 3. Einflusses der Hauptfaktoren auf die prozentuale Kooperation (tVNS vs. Sham) und Gegnertyp (Human vs Computer) auf die abhängigen Variablen Kooperation (in %) und Reaktions Zeit (s). Aufgetragen die Anzahl an gewählter „Kooperation“ gemittelt über alle Proband/-innen **(A)** Aufgezeigter Einfluss der Stimulationsbedingungen auf die Kooperation ($F_{1,18}=5.17$, $p=0.035$; Cohens $d=0.52$) **(B)** Einfluss des Gegenspielertyps ($F_{1,18}=24.21$, $p<0.001$; Cohens $d=1.13$). Die Anzahl an Kooperation (in %) für jeden einzelnen Teilnehmenden unter Sham und

tVNS Bedingung **(C)** Einfluss der **(D)** Stimulation ($F_{1,18}=0.08$, $p=0.79$, Cohens $d=0.05$) und **(E)** Gegenspielertyps ($F_{1,18}=4.76$, $p=0.043$, Cohens $d=0.50$) auf die Reaktionszeit, gemittelt über alle Proband/-innen. (Figur, Oehrn et al. 2022)

Die Kontrollanalyse ergab keinen signifikanten Einfluss der Stimulation auf das Sympathierating (Haupteffekt Stimulation: $F_{1,18} = 0.01$, $p = 0.92$; Interaktion Stimulation*Gegnertyp: $F_{1,18}=0.52$, $p=0.48$) oder die Gesamtpunktzahl (Haupteffekt Stimulation: $F_{1,18}=2.86$, $p=0.11$; Interaktion Stimulation*Gegnertyp: $F_{1,18}=1.14$, $p=0.30$). Anders verhielt es sich unter dem Aspekt des Gegnertyps. Teilnehmende werten Menschen signifikant häufiger sympathisch (Figur 4 A, Haupteffekt Gegnertyp: $F_{1,18}=54.72$, $p<0.001$, Cohens $d=1.7$) und erzielten signifikant weniger Punkte im Spiel gegen Menschen (Figur 4 B Haupteffekt Gegnertyp: $F_{1,18}=5.59$, $p=0.03$, Cohens $d=0.54$).



Figur 4. Einfluss Computer vs. Mensch auf Sympathie und Gesamtpunktzahl

A) die durchschnittliche Sympathie Bewertung in alle 3. Ratings ($F_{1,18}=54.72$, $p<0.001$) und **B)** die erspielte Gesamtpunktzahl ($F_{1,18}=5.59$, $p=0.03$), gemittelt über alle Proband/-innen. Für beide abhängigen Variablen zeigten sich signifikante Ergebnisse (Figur, Oehrns et al. 2022).

Alle Stimulationseffekte zeigten sich dabei unabhängig von den erhobenen klinischen Parametern. Diese Beobachtung spielt im weiteren Verlauf eine wichtige Rolle für die

Interpretation der Ergebnisse (Krankheitsdauer:

$R=0.11$, $p=0.65$;

Verstrichene Zeit seit dem letzten Anfall:

$R=-0.22$, $p=0.36$, betroffene Hemisphäre:

$R=0.15$, $p=0.54$ und Medikation (ja/nein):

$R=0.05$, $p=0.85$).

Tabelle 3. Ergebnisse des logistischen

Regressionsmodells. Darstellung der unabhängigen Variablen, deren Interaktion und deren Einfluss auf zukünftige Kooperation. Anhand des Logistischen Regressionsmodells lässt sich ablesen, ob eine oder mehrere unabhängige Variablen eine Vorhersage über eine abhängige Variable zulassen. In der Trail by Trail Analyse zeigen signifikante Ergebnisse an, dass die unabhängige Variable, die Wahl zur Kooperation im nächsten Trail, prädiktiert werden kann. So zeigten sich neben den im Text erwähnten signifikanten Variablen, ein Trend für die unabhängige Variable agreeableness ($t_{4514} = -1,81$, $p = 0,07$). Dabei sagen höhere Werte an Verträglichkeit (engl.

Agreeableness) eine höhere Wahrscheinlichkeit zur Kooperation in folgenden Spielrunde voraus (Tabelle, Oehrns et al. 2022).

Fixed and random factors	t-stat	df	p-value
intercept	-0.18	4514	0.86
stimulation	-2.57	4514	0.01
strategy of opponent	-0.20	4514	0.84
likeability of opponent	5.96	4514	0.000000003
last response of opponent	2.33	4514	0.02
time	-1.08	4514	0.28
subject	-0.92	4514	0.36
sex	2.96	4514	0.003
age	1.46	4514	0.14
believed in the story	-0.89	4514	0.37
medication	-0.27	4514	0.79
neuroticism	-1.98	4514	0.048
extraversion	2.29	4514	0.02
openness	-0.61	4514	0.54
agreeableness	-1.81	4514	0.07
conscientiousness	1.42	4514	0.16
stimulation*strategy opponent	-0.31	4514	0.76
stimulation*likeability opponent	-1.46	4514	0.14
stimulation*last response opponent	1.24	4514	0.21
stimulation*time	0.04	4514	0.97
stimulation*subject	1.96	4514	0.05
stimulation*sex	0.62	4514	0.54
stimulation*age	-1.44	4514	0.15

stimulation*believed in the story	-0.87	4514	0.39
stimulation*medication	1.54	4514	0.12
stimulation*neuroticism	4.08	4514	0.00005
stimulation*extraversion	-2.04	4514	0.04
stimulation*openness	0.15	4514	0.88
stimulation*agreeableness	1.21	4514	0.23
stimulation*conscientiousness	-0.65	4514	0.52

7.2. Regressions Analyse

In dem Modell zur Vorhersage der Kooperationsrate sind alle Faktoren unabhängig voneinander zu betrachten, alle $R^2 < 0,65$. Wie bereits in der ersten Analyse bestätigte sich hier der signifikante Einfluss von Stimulation ($t_{4514} = -2.57$, $p = 0.01$, Tabelle 3) auf das Kooperationsverhalten. Ebenso zeigten höheren Werte im Sympathierating höhere Kooperationsraten an ($t_{4514} = 5.96$, $p < 0.001$, Tabelle 3).

Bezüglich der Gegnermerkmale spielte die zuletzt gegebene Entscheidung des/der Gegners/-in eine signifikante Rolle für die Vorhersage weiterer Antworten der

Proband/innen ($t_{4514}=2.33$, $p=0.02$, Tabelle 3).

Proband/innen Merkmale die signifikanten Einfluss auf die Antwortprädiktion nahmen waren Geschlecht ($t_{4514}=2.96$, $p<0.01$, Tabelle 3), Extraversion ($t_{4514}=2.29$, $p=0.02$,

Tabelle 3) und Neurotizismus ($t_{4514}=-1.98$, $p=0.048$, Tabelle 3). Die Analyse ergab, dass Frauen signifikant häufiger kooperierten. Ebenso zeigten erhöhte Werte im Bereich Extraversion und Neurotizismus höhere Wahrscheinlichkeiten weiterer Kooperationen an.

Im Bereich der Persönlichkeitsmerkmale beobachteten wir eine signifikante Interaktion zwischen der unabhängigen Variablen Stimulation und Neurotizismus ($t_{4514}=4.08$, $p<0.001$, Tabelle 3), sowie Stimulation und Extraversion ($t_{4514}=4.08$, $p<0.001$, Tabelle 3).

Figur 5. Einflussnahme von Neurotizismus und Extraversion auf den Stimulationseffekt.

Zur Veranschaulichung, aufgetragen auf der Y-Achse, die Differenz an gewählter Kooperation unter Sham und tVNS Bedingung für die einzelnen Teilnehmenden. Dem gegenüber gestellt die Ausprägung der Charaktermerkmale **A)**

Neurotizismus

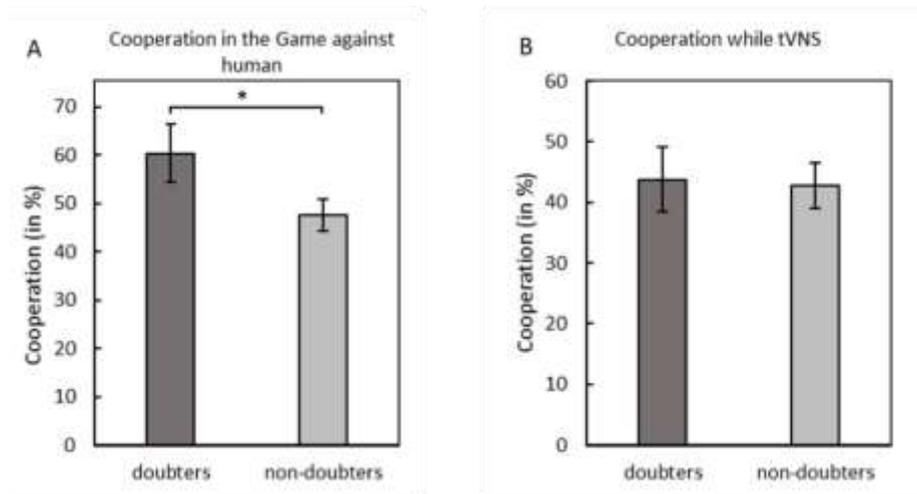
($R=-0.48$, $p=0.038$) und **B)** Extraversion ($R=0.23$, $p=0.35$).

Der gemittelte Graf zeigte den Stimulationseffekt als Funktion der Merkmalsausprägung. Bei $p<0,05$ für Neurotizismus zeigt dies eine signifikante Zunahme des Stimulationseffektes für Proband/-innen mit niedrigen Werten an Neurotizismus im Big Five Persönlichkeitsmodell (Figur, Oehrn et al. 2022).

7.4. Fragebögen

Neben den Persönlichkeitsfragebögen befragten wir die Proband/-innen nach Beendigung des zweiten Testtages, ob sie an

ein live Spiel gegen „echte Menschen“ geglaubt haben. 7 Proband/innen gaben an, nicht an ein live Spiel geglaubt (doubter) zu haben. Entgegen der Erwartung jedoch kooperierten doubter sogar häufiger mit Menschen als Proband/-innen die an ein live Spiel glaubten (Figur 6 A, $t_{17}=2.00$, $p=0,03$). Ein Unterschied unter Stimulation zeigte sich nicht (Figur 6 B, $t_{17}=0,17$, $p=0,43$).



Figur 6. Durchschnittlichen Kooperation non-doubters vs. doubters Gegenüberstellung der durchschnittlichen Kooperation (in %) für

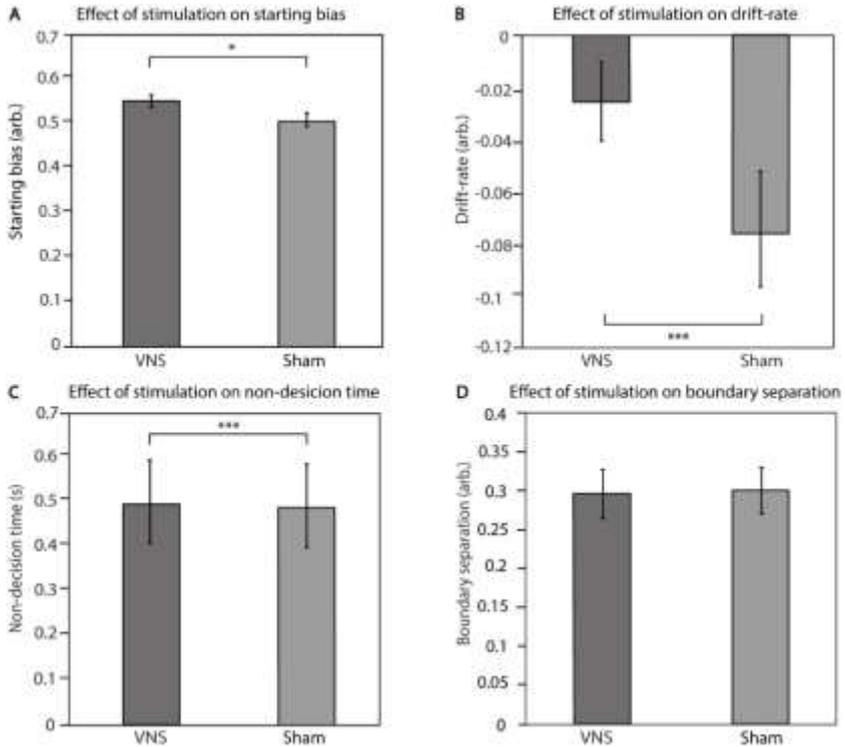
Proband/-innen die an ein Spiel gegen echte Menschen glaubten (non-doubters) und Proband/innen die dies bezweifelten (doubters) **A)** Doubters kooperierten signifikante häufiger mit menschlichen Gegner/-innen, im Vergleich zu non doubters ($t_{17}=0,2$, $p=0,03$, Cohens $d = 2,8$). **B)** Unter Stimulation ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Kooperationsrate für doubter vs. non doubter ($t_{17}=0,17$, $p=0,43$).

7.3. DDM

Die Berechnung des DDM Modells ergab einen signifikanten Unterschied der Parameter starting bias, drift rate und non-decision time. Der Chiquadrat Test zur Anpassungsgüte ergab unter anderem einen Stimulationseffekt für die Parameter starting bias (Figur 7 A, $p=0,01$, Cohens $d = 0.54$) und drift rate (Figur 7 B, $p<0,001$, Cohens $d = 0.6$). In dem ergänzenden Einstichproben t-Test zeigte sich ein signifikanter Unterschied von 0,5 (= keine Tendenz) für den Parameter starting bias unter tVNS ($p=0,046$), jedoch nicht unter Sham

Bedingung ($p=1,0$). Anders verhielt es sich für den Parameter drift rate, hier ergab sich nur unter Sham Bedingung eine signifikante Abweichung von Null (Sham: $p < 0,001$, Cohens $d = 0,6$; tVNS: $p=0,21$).

Die Non-Decision time war signifikant länger unter tVNS (Figur 7 D, $p < 0,001$, Cohens $d = 0,05$), zeigt jedoch mit einem Cohens Wert von 0,05 eine nur geringe Relevanz an. Für den Parameter boundary separation ließ sich kein Stimulationseffekt beobachten (Figur 7 E, $p=0,1$).



Figur 7. Stimulationseffektes auf einzeldeln DDM Parameter

Im Chiquadrat Test zu Anpassungsgüte zeigt sich ein Signifikater Stimulationseffekt für die Parameter **A)** starting bias ($p = 0.01$, Cohen's $d = 0.54$) **B)** driftrate ($p < 0.001$, Cohen's $d = 0.6$) und **C)** nondesicion time ($p < 0.001$, Cohen's $d = 0.05$). **D)** Für den Parameter boundary seperation ließ sich

kein signifikanter Unterschied beobachten ($p = 0.1$). Aufgetragen im Balkendiagramm ist der Mittelwert jedes Parameters über alle Proband/-innen \pm Standardabweichung. (Figur, Oehr et al. 2022) Die Sternchen repräsentiert die Signifikanzen der nested Chiquadrat Tests.

8. Diskussion

8.1. Klinisch Ergebnisse

Ziel der Arbeit war es den Einfluss transkutaner Vagusnerv Stimulation auf soziale Interaktion zu testen. Es wurde angenommen, dass unter vagaler Stimulation soziale Verhaltensweisen gefördert werden, konkret in dem angewandten Paradigma, die Wahl der Kooperation. Es konnte gezeigt werden, dass Proband/-innen unter tVNS signifikant häufiger kooperierten im Vergleich zur sham-Bedingung.

Neben Stimulation spielten die Art des Gegners (Mensch vs. Computer), Sympathie und bereits gespielte Runden eine entscheidende Rolle. Proband/-innen kooperierten häufiger mit

Menschen als mit Computern, ebenso wählten sie häufiger Kooperation, wenn der/die aktuelle Gegenspieler/-in bereits in der vorherigen Runde die Wahl zur Kooperation traf. Hohe Sympathiewerte vor Beginn der Spielrunden zeigten erhöhte Kooperationsraten an.

Das Besondere der aufgeführten Beobachtungen ist die Bedeutung für die Interpretation als sozial bewegte Entscheidung. Bisherige Studien konnten einen positiven Einfluss von tVNS auf Belohnungslernen aufzeigen (Weber et al. 2021), uns jedoch galt es den sozialen Aspekt hervorzuheben. Der Einfluss vorheriger Runden, Sympathie, sowie die Wahl zur Kooperation trotz geringerer Gewinnchancen (siehe, Tabelle 2) spiegelt wider, dass die Entscheidung nicht rein taktisch getroffen wurde. Auch die Tatsache, dass Proband/-innen, welche nicht an ein Live-Spiel glaubten, häufiger mit Menschen kooperierten (siehe, Figur 6), lässt vermuten, dass der Entscheidungsprozess durch soziale

Beweggründe beeinflusst wurde.

8.2. DDM

Die beobachteten Stimulationseffekte im DDM erlauben uns zudem Aussagen über die Beweggründe der Entscheidung zu treffen. Bisherige Studien zeigten, dass sich eine Verzerrung der Erwartungshaltung in einer Verschiebung des starting bias widerspiegelt (Voss et al. 2004; Mulder et al. 2012; Gallotti und Grujić 2019). Ein positiverer Wert für den starting bias unter tVNS zeigt eine Verschiebung der Erwartungshaltung hin zu Kooperation an. Noch bevor die Spielrunde beginnt und Informationen über den aktuellen Gegner/-in gesammelt werden können, tendieren Proband-/innen unter Stimulation zur Kooperation. Ein weiteres signifikantes Ergebnis ergab die Analyse des Parameters drift-rate. Ein signifikant positiverer Wert unter Vagusstimulation zeigt an, dass schneller Informationen gesammelt werden, die eine

kooperative Entscheidung begünstigen. Für den Parameter non-decision time ergab sich eine signifikante Verlängerung unter tVNS, bei einer geringen Effektstärke jedoch ist dieses Ergebnis zu vernachlässigen.

8.3. Neuromodulation

Auf der Suche nach Rückschlüssen auf neuronalen Funktionen lassen sich Parallelen zwischen dem Einfluss von tVNS auf Belohnungslernen und sozialer Interaktion finden.

Dopamin spielt eine entscheidende Rolle in der Belohnungserwartung, doch auch während sozialen Interaktion gewinnt der Neurotransmitter an Bedeutung.

Nagetierstudien konnten bereits belegen, dass VNS zu einer erhöhten Transmitterfreisetzung in den dopaminergen Regionen führte. (Han et al. 2018) Diese Beobachtung in Zusammenschau mit unseren Ergebnissen lässt vermuten, dass die Zunahme der

Kooperation im möglichen Zusammenhang mit der Aktivierung des dopaminergen Systems steht. Passend dazu zeigten Krach et al., dass während sozialer Interaktion und Belohnungslernen ähnliche Neuronen Kreislaufe rekrutiert werden (Krach et al. 2010). Eine weitere stützende Beobachtung ist der prädiktive Wert von Neurotizismus auf kooperatives Verhalten. In der Analyse der Big Five, sahen wir, dass niedrigere Wert von Neurotizismus ein signifikantes Ansprechen auf tVNS prädizierte. Auch hier lässt sich die Vermutung aufstellen, dass der Grund dafür der Einfluss des dopaminergen Systems ist. Fischer et al. fanden in ihrer Arbeit einen Zusammenhang zwischen niedrigen Werten an Neurotizismus und hoher Ausprägung des dopaminergen Systems, in klimatisch anspruchsvollen Ländern, u.a Deutschland. Die Vorhersage eines Anstiegs der Kooperation unter Stimulation, für Proband/-innen mit niedrigeren Werten an Neurotizismus, könnten

somit auf die höhere Funktionalität des des dopaminergen Systems zurück zu führen sein (Fischer et al. 2018). Entgegen der Erwartung zeigte sich in unserer Studie kein signifikanter Zusammenhang zwischen hohen Werten an Extraversion und Kooperation oder gar Stimulationseffekt. Ein möglicher Grund für den ausbleibenden Stimulationseffekt könnte in der hohen Grundaktivität des Dopaminergensystems bei extrovertierten Proband/-innen liegen (DeYoung et al. 2010; Fischer et al. 2018; Wacker und Smillie 2015).

8.4. Ausblick der Studie

Uns ist bewusst, dass durch Testung des Verhaltens keine festen Aussagen zur Neuromodulation durch tVNS getroffen werden können, dennoch könnten die Beobachtungen Bausteine für folgende Arbeiten bieten.

Aufbaustudien mit fMRT und/oder paralleler Ableitung eines Encephalogramms (EEG) und HRV könnten zukünftig nähere Aussagen zur Neuromodulation möglich machen. Interessant wären diese Arbeiten vor allem im Kontext mit psychiatrischen und neurologischen Erkrankungen.

Neben Berücksichtigung des dopaminergen Systems fanden bisherige Studien heraus, dass während sozialer Interaktionen serotonerge und noradrenerge Neurone aktiviert werden (Zinchenko und Arsalidou 2018). Passend dazu zeigten Krause et al. in einer BOLD fMRT Studie, dass tVNS zur Aktivitätssteigerung im Bereich des limbischen Systems, sowie dem mittleren und oberen temporalen Gyrus führt. Bereiche in denen Dopamin, Serotonin und Noradrenalin eine Rolle spielen (Kraus et al. 2007).

Welche Transmitter durch tVNS während sozialer Interaktion signifikant gefördert werden bleibt zunächst Bestand weiterer Forschung.

Fest steht jedoch, dass im Falle signifikanter Einflussnahme, tVNS bald als alternative, nebenwirkungsarme Therapieoption zu den bisher gängigen Medikamenten gelten könnte.

8.5. Limitation der Studie

Eine Limitation unserer Studie ist die Testung Epilepsie erkrankter Proband/innen. Anhand der Auswahlkriterien vor Beginn der Studien, selektierten wir ein möglichst repräsentatives Proband/-innenkollektiv. Nichtsdestotrotz sind Einflüsse durch Mikroläsionen oder Medikation nicht auszuschließen. Bezüglich der erhobenen Einflussfaktoren konnten wir keine Korrelation mit Kooperationsverhalten bzw. dem Ansprechen auf Stimulation feststellen.

Dennoch sollte für die Zukunft über eine Wiederholung des Versuches an gesunden Proband/-innen nachgedacht werden. Uns war dies aufgrund der Zulassungskriterien des tVNS NEMOS zum Zeitpunkt der

Datenerhebung (2018-2019) nicht möglich. Eine weitere Limitation betrifft die Rückschlüsse auf neuromodulatorische Einflüsse sowie die Einflussnahme von Persönlichkeitsmerkmalen. Uns ist bewusst, dass im Rahmen einer klinischen Studie keine festen Aussagen über zentrale neuromodulatorische Prozesse getroffen werden können, vielmehr handelt es sich daher um begründete Vermutungen. Ebenso sollte bei der Analyse der Persönlichkeitsmerkmale berücksichtigt werden, dass es sich in unserer Studie um eine kleines Probandenkollektiv handelte.

8.6. Schlussfolgerung

Zusammenfassend konnte beobachtet werden, dass trotz eines kleinen Proband/innenkollektivs die Studie zu signifikanten Ergebnissen kam.

Unseren Erkenntnissen zufolge ist diese Arbeit die Erste, die sich mit der direkten

Beeinflussung von sozialer Interaktion durch taVNS befasst.

Unsere Ergebnisse könnten somit als Grundbaustein, für weitere Studien zum Thema Vagusnerv-Funktion und Einfluss transkutaner Vagusnervstimulation, dienen.

9. Zusammenfassung

9.1. deutsche Zusammenfassung

Bisherige Studien konnten zeigen, dass es einen signifikanten Einfluss von transkutaner Vagusnervstimulation auf unterschiedliche neurokognitive Kompetenzen gibt. So belegen Tier-, wie klinische Studien, dass transkutane Vagusnervstimulation zu einer Verstärkung des Belohnungslernens führt. Grund ist die Einflussnahme der Vagusnervstimulation auf die Dopaminausschüttung im zentralen Nervensystem. Ebenso ist bekannt, dass transkutane Vagusnervstimulation als Therapieoption bei medikamentenrefraktären

Depressionen eingesetzt wird. Dies liegt unter anderem daran, dass Vagusnervstimulation einen positiven Einfluss auf die Stimmung der Patient/-innen hat. Über den Einfluss auf eine Schnittstelle der kognitiven und emotionalen Kompetenz, die soziale Interaktion, ist bisher wenig bekannt.

Mit Hilfe transkutaner Vagusnervstimulation und dem Gefangenendilemma wurde erforscht, ob Stimulation zu einer Förderung des Sozialverhaltens führt. In einem wiederholten Gefangenendilemma spielten 19 Patient/-innen mit Epilepsie mehrere Runden gegen vermeintlich menschliche Gegner/-innen und Computer. Die Messungen fanden an zwei Testtagen statt, dabei erhielten die Proband/innen an einem Tag sham-Stimulation und an dem anderen Tag transaurikuläre Vagusnervstimulation. Die Reihenfolge der Stimulation geschah randomisiert.

In einer ANOVA mit Messwiederholung sowie einer logistischen Regression Analyse konnten übereinstimmende Ergebnisse zeigen, dass Stimulation einen signifikanten Einfluss auf das Spielverhalten der Proband/-innen hat. Es wurde bewiesen, dass Proband/-innen unter transaurikulärer Vagusnervstimulation häufiger kooperierten im Vergleich zur shamStimulation. Weitere Analysen ergaben eine signifikant höhere Kooperationsrate im Spiel gegen vermeidlich menschliche Gegenspieler/innen. In der Ausarbeitung des Entscheidungsprozesses mit Hilfe des Drift Diffusion Modell zeigte sich, dass vor allem frühe Prozesse der Entscheidungsfindung beeinflusst werden. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Stimulation zu einer Verschiebung der Erwartungshaltung führt. Proband/-innen tendieren unter Stimulation zu Kooperation noch bevor Wissen über den/die Gegner/in der aktuellen Runde akkumuliert werden konnte.

Eine Verschiebung der Tendenz und eine Zunahme an Kooperation unter Stimulation legt nahe, dass transkutane Vagusnervstimulation intuitive prosoziale Verhaltensmuster fördert.

In Zusammenschau der Beobachtung auf Verhaltensebene und bisheriger Forschungsergebnisse lassen sich mögliche Rückschlüsse auf die neuromodulatorischen Hintergründe der transkutanen Vagusnervstimulation erschließen.

Bisherige Studien konnten zeigen, dass Vagusnervstimulation Einfluss auf Hirnregionen nimmt, welche relevant für Aufmerksamkeit, Belohnung und Emotionen sind. Alle drei Kompetenzen spielen eine entscheidende Rolle während der sozialen Interaktion. Offen bleibt welches Transmittersystem dem größten Einfluss unterliegt. Aufbaustudien unter Verwendung von Bildgebung und EEG-Daten könnten in Zukunft jedoch nähere Korrelationen aufdecken. Ein besseres Verständnis der Neuromodulation könnte somit helfen, die

transkutane Vagusnervstimulation als nebenwirkungsarme Therapieoption in neuropsychologischen Erkrankungen zu etablieren. Ziel wäre es somit nicht nur das Verhalten zu beeinflussen, sondern auch nebenwirkungsreiche Medikamente einzusparen.

Zusammenfassend liefert diese klinische Studie Belege für eine direkte Beeinflussung des Sozialverhaltens durch transkutane Vagusnervstimulation.

9.2. Englische Zusammenfassung

Previous studies have shown that there is a significant influence of transcutaneous vagus stimulation on different neurocognitive skills.

Animal and clinical studies have shown that transcutaneous vagus stimulation leads to an increase in reward learning. This is due to the influence of vagus stimulation on dopamine release in the central nervous system. It is known that transcutaneous vagus stimulation is

used as a treatment option for drug refractory depression. It has been shown that vagus stimulation promotes a positive effect on patient mood. Although there is evidence of positive effects on cognitive and emotional influences, less is known about stimulation effects on social interaction. To prove if there is an influence of vagus stimulation on social interaction, cooperative behaviour was analysed in a repeated prisoner's dilemma. 19 epilepsy patients played several rounds of the prisoner's dilemma against putative human opponents and computers. Measurements took place on two test days, with subjects receiving sham stimulation on one day and transcutaneous vagus nerve stimulation on the other day. The order of stimulation was randomized.

In a repeated measure ANOVA, as well as a logistic regression analysis, consistent results showed a stimulation effect. It was proven that subjects cooperated more often under vagal stimulation compared to the sham condition, in

addition a significantly higher rate of cooperation when playing against humans was detected. Using the drift diffusion model in an extended analysis of the decision making process mainly early processes were influenced. These results suggest that stimulation leads to a shift in expectancy. Subjects tend to cooperate under stimulation before knowledge about the opponent of the current round could be accumulated.

A shift in tendency and an increase in cooperation under stimulation suggests that transcutaneous vagus stimulation promotes intuitive prosocial behaviour patterns.

Previous studies have shown that vagus stimulation influences brain regions that are relevant for attention, reward and emotions, but which transmitter system has the greatest influence remains open. Future studies using imaging and EEG data may reveal closer correlations. A better understanding of neuromodulation could help to establish

transcutaneous vagus stimulation as a treatment option for neuropsychological disorders. The goal would be not only to influence behaviour, but also to reduce the use of side-effect-rich drugs.

In conclusion, our clinical study provides evidence for a direct influence of transcutaneous vagus stimulation on social behaviour.

10. Literaturverzeichnis

Bari, Ausaf A.; Pouratian, Nader (2012): Brain imaging correlates of peripheral nerve stimulation. In: *Surgical neurology international* 3 (Suppl 4), S260-8. DOI: 10.4103/2152-7806.103016.

Berntson, G. G.; Bigger, J. T.; Eckberg, D. L.; Grossman, P.; Kaufmann, P. G.; Malik, M. et al. (1997): Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. In: *Psychophysiology* 34 (6), S. 623–648. DOI: 10.1111/j.1469-8986.1997.tb02140.x.

Berth, Hendrik; Goldschmidt, Susanne (2006): Testinformation. In: *Diagnostica* 52 (2), S. 95–99. DOI: 10.1026/0012-1924.52.2.95.

Bottemanne, Laure; Dreher, Jean-Claude (2019): Vicarious Rewards Modulate the Drift Rate of Evidence Accumulation From the Drift Diffusion Model. In: *Frontiers in behavioral neuroscience* 13, S. 142. DOI: 10.3389/fnbeh.2019.00142.

Bravo, Javier A.; Forsythe, Paul; Chew, Marianne V.; Escaravage, Emily; Savignac, H el ene M.; Dinan, Timothy G. et al. (2011): Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 108 (38), S. 16050–16055. DOI: 10.1073/pnas.1102999108.

Busch, Volker; Zeman, Florian; Heckel, Andreas; Menne, Felix; Ellrich, Jens; Eichhammer, Peter (2013): The effect of transcutaneous vagus nerve stimulation on pain perception--an experimental study. In: *Brain stimulation* 6 (2), S. 202–209. DOI: 10.1016/j.brs.2012.04.006.

Chakravarthy, Krishnan; Chaudhry, Hira; Williams, Kayode; Christo, Paul J. (2015): Review of the Uses of Vagal Nerve Stimulation in Chronic Pain Management. In: *Current pain and headache reports* 19 (12), S. 54. DOI: 10.1007/s11916-015-0528-6.

Cohen, Jacob (1988): Statistical power analysis for the behavioral sciences. 2. ed. Hillsdale, NJ: Erlbaum.
Online verf ugbar unter
<http://www.loc.gov/catdir/enhancements/fy0731/88012110-d.html>.

Cohen, Michael X.; Young, Jennifer; Baek, Jong-Min; Kessler, Christopher; Ranganath, Charan (2005): Individual differences in extraversion and dopamine genetics predict neural reward responses. In: *Brain research. Cognitive brain research* 25 (3), S. 851–861. DOI: 10.1016/j.cogbrainres.2005.09.018.

Cordes, Natascha: TVNSvsVNS.

Costa, Paul T.; McCrae, Robert R. (1992): Neo Pi-R: Psychological assessment resources Odessa, FL.
DeYoung, Colin G.; Hirsh, Jacob B.; Shane, Matthew S.; Papademetris, Xenophon; Rajeevan, Nallakkandi; Gray, Jeremy R. (2010): Testing predictions from personality neuroscience. Brain structure and the big five. In: *Psychological science* 21 (6), S. 820–828. DOI: 10.1177/0956797610370159.

Dietrich, Stefan; Smith, James; Scherzinger, Charlotte; Hofmann-Preiss, Karina; Freitag, Timo; Eisenkolb, Alexander; Ringler, Ralf (2008): A novel transcutaneous vagus nerve stimulation leads to brainstem and cerebral activations measured by functional MRI. In: *Biomedizinische Technik. Biomedical engineering* 53 (3), S. 104–111. DOI: 10.1515/BMT.2008.022.

Ellrich, Jens (2019): Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation. In: *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society* 36 (6), S. 437–442. DOI: 10.1097/wnp.0000000000000576.

Fang, Jiliang; Rong, Peijing; Hong, Yang; Fan, Yangyang; Liu, Jun; Wang, Honghong et al. (2016): Transcutaneous

Vagus Nerve Stimulation Modulates Default Mode Network in Major Depressive Disorder. In: *Biological psychiatry* 79 (4), S. 266–273. DOI: 10.1016/j.biopsych.2015.03.025.

Farmer, Adam D.; Strzelczyk, Adam; Finisguerra, Alessandra; Gourine, Alexander V.; Gharabaghi, Alireza; Hasan, Alkomiet et al. (2020): International Consensus Based Review and Recommendations for Minimum Reporting Standards in Research on Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation (Version 2020). In: *Frontiers in human neuroscience* 14, S. 568051. DOI: 10.3389/fnhum.2020.568051.

Fischer, Ronald; Lee, Anna; Verzijden, Machteld N. (2018): Dopamine genes are linked to Extraversion and Neuroticism personality traits, but only in demanding climates. In: *Scientific reports* 8 (1), S. 1733. DOI: 10.1038/s41598-017-18784-y.

Gallotti, Riccardo; Grujić, Jelena (2019): A quantitative description of the transition between intuitive altruism and rational deliberation in iterated Prisoner's Dilemma experiments. In: *Scientific reports* 9 (1), S. 17046. DOI: 10.1038/s41598-019-52359-3.

Gass, Saul I. (2004): IFORS' Operational Research Hall of Fame Albert William Tucker. In: *Int Trans Operational Res* 11 (2), S. 239–242. DOI: 10.1111/j.14753995.2004.00455.x.

Goadsby, P. J.; Grosberg, B. M.; Mauskop, A.; Cady, R.; Simmons, K. A. (2014): Effect of noninvasive vagus nerve stimulation on acute migraine: an open-label

pilot study. In: *Cephalalgia : an international journal of headache* 34 (12), S. 986–993. DOI:

10.1177/0333102414524494.

Gunaydin, Lisa A.; Deisseroth, Karl (2014): Dopaminergic Dynamics Contributing to Social Behavior. In: *Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology* 79, S. 221–227. DOI:

10.1101/sqb.2014.79.024711.

Hamer, Hajo M.; Bauer, Sebastian (2019): Lessons learned from transcutaneous vagus nerve stimulation (tVNS). In: *Epilepsy research* 153, S. 83–84. DOI:

10.1016/j.eplepsyres.2019.02.015.

HAMILTON, M. (1960): A rating scale for depression. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 23 (1), S. 56–62. DOI: 10.1136/jnnp.23.1.56.

Han, Wenfei; Tellez, Luis A.; Perkins, Matthew H.; Perez, Isaac O.; Qu, Taoran; Ferreira, Jozelia et al. (2018): A Neural Circuit for Gut-Induced Reward. In: *Cell* 175 (3), 665-678.e23. DOI:

10.1016/j.cell.2018.08.049.

Hirsh, Jacob B.; Peterson, Jordan B. (2009): Extraversion, neuroticism, and the prisoner’s dilemma. In: *Personality and Individual Differences* 46 (2), S. 254–256. DOI: 10.1016/j.paid.2008.10.006.

Howland, Robert H. (2014): New developments with vagus nerve stimulation therapy. In: *Journal of psychosocial nursing and mental health services* 52 (3), S. 11–14. DOI: 10.3928/02793695-20140218-01.

Hufschmidt, Andreas; Lücking, Carl H.; Rauer, Sebastian; Glocker, Franz Xaver (Hg.) (2017): *Neurologie compact. Für Klinik und Praxis. Unter Mitarbeit von Florian Amtage. 7., überarbeitete und erweiterte Auflage.* Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.

Jin, Yu; Kong, Jian (2016): Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation: A Promising Method for Treatment of Autism Spectrum Disorders. In: *Frontiers in neuroscience* 10, S. 609. DOI: 10.3389/fnins.2016.00609.

Kaniusas, Eugenijus; Kampusch, Stefan; Tittgemeyer, Marc; Panetsos, Fivos; Gines, Raquel Fernandez; Papa, Michele et al. (2019): Current Directions in the Auricular Vagus Nerve Stimulation I - A Physiological Perspective. In: *Frontiers in neuroscience* 13, S. 854. DOI: 10.3389/fnins.2019.00854.

Kim, Hye-Geum; Cheon, Eun-Jin; Bai, Dai-Seg; Lee, Young Hwan; Koo, Bon-Hoon (2018): Stress and Heart Rate Variability: A Meta-Analysis and Review of the Literature. In: *Psychiatry investigation* 15 (3), S. 235–245. DOI: 10.30773/pi.2017.08.17.

Klinke, Rainer (Hg.) (2010): *Physiologie.* Unter Mitarbeit von Rüdiger Gay. 6., vollst. überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme. Online verfügbar unter <http://swbplus.bszbw.de/bsz312029683idx.htm>.

Krach, Sören; Paulus, Frieder M.; Bodden, Maren; Kircher, Tilo (2010): The rewarding nature of social interactions. In: *Frontiers in behavioral neuroscience* 4, S. 22. DOI: 10.3389/fnbeh.2010.00022.

Krahl, S. E.; Senanayake, S. S.; Handforth, A. (2001): Destruction of peripheral C-fibers does not alter subsequent vagus nerve stimulation-induced seizure suppression in rats. In: *Epilepsia* 42 (5), S. 586–589. DOI: 10.1046/j.1528-1157.2001.09700.x.

Krajbich, Ian; Hare, Todd; Bartling, Björn; Morishima, Yosuke; Fehr, Ernst (2015): A Common Mechanism Underlying Food Choice and Social Decisions. In: *PLoS computational biology* 11 (10), e1004371. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1004371.

Kraus, T.; Hösl, K.; Kiess, O.; Schanze, A.; Kornhuber, J.; Forster, C. (2007): BOLD fMRI deactivation of limbic and temporal brain structures and mood enhancing effect by transcutaneous vagus nerve stimulation. In: *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)* 114 (11), S. 1485–1493. DOI: 10.1007/s00702-0070755-z.

Manduca, Antonia; Carbone, Emilia; Schiavi, Sara; Cacchione, Claudia; Buzzelli, Valeria; Campolongo, Patrizia; Trezza, Viviana (2021): The neurochemistry of social reward during development: What have we learned from rodent models? In: *Journal of neurochemistry* 157 (5), S. 1408–1435. DOI: 10.1111/jnc.15321.

Manta, Stella; El Mansari, Mostafa; Debonnel, Guy; Blier, Pierre (2013): Electrophysiological and neurochemical effects of long-term vagus nerve stimulation on the rat monoaminergic systems. In: *The international journal of neuropsychopharmacology* 16 (2), S. 459–470. DOI: 10.1017/S1461145712000387.

McCorry, Laurie Kelly (2007): Physiology of the autonomic nervous system. In: *American journal of pharmaceutical education* 71 (4), S. 78. DOI: 10.5688/aj710478.

Möbius, H.; Welkoborsky, H. J. (2022): Die Vagusnervstimulation bei konservativ therapierefraktärer Epilepsie und Depression. In: *Laryngo- rhino- otologie* 101 (S 01), S114-S143. DOI: 10.1055/a-1660-5591.

Mulder, Martijn J.; Wagenmakers, Eric-Jan; Ratcliff, Roger; Boekel, Wouter; Forstmann, Birte U. (2012): Bias in the brain: a diffusion model analysis of prior probability and potential payoff. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 32 (7), S. 2335–2343. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4156-11.2012.

Nesbitt, Alexander D.; Marin, Juana C. A.; Tompkins, Esther; Ruttledge, Martin H.; Goadsby, Peter J. (2015): Initial use of a novel noninvasive vagus nerve stimulator for cluster headache treatment. In: *Neurology* 84 (12), S. 1249–1253. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001394.

Oehrn, Carina R.; Molitor, Lena; Krause, Kristina; Niehaus, Hauke; Schmidt, Laura; Hakel, Lukas et al. (2022): Non-invasive vagus nerve stimulation in epilepsy patients enhances cooperative behavior in the prisoner's dilemma task. In: *Scientific reports* 12 (1), S. 10255. DOI: 10.1038/s41598-022-14237-3.

Oliveira, Tatiana Von Hertwig Fernandes de; Francisco,

Alexandre Novicki; Demartini, Zeferino; Stebel, Sergio Leandro (2017): The role of vagus nerve stimulation in refractory epilepsy. In: *Arquivos de neuro-psiquiatria* 75 (9), S. 657–666. DOI: 10.1590/0004-282X20170113.

Porges, S. W. (1995): Orienting in a defensive world: mammalian modifications of our evolutionary heritage. A Polyvagal Theory. In: *Psychophysiology* 32 (4), S. 301–318. DOI: 10.1111/j.1469-8986.1995.tb01213.x.

Porges, Stephen W. (2007): The polyvagal perspective. In: *Biological psychology* 74 (2), S. 116–143. DOI: 10.1016/j.biopsycho.2006.06.009.

Porges, Stephen W.; Dana, Deb (Hg.) (2018): Clinical applications of the polyvagal theory. The emergence of polyvagal-informed therapies. First edition. New York: W.W. Norton & Company (Norton series on interpersonal neurobiology).

Quintana, Daniel S.; Guastella, Adam J.; Outhred, Tim; Hickie, Ian B.; Kemp, Andrew H. (2012): Heart rate variability is associated with emotion recognition: direct evidence for a relationship between the autonomic nervous system and social cognition. In: *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology* 86 (2), S. 168–172. DOI: 10.1016/j.ijpsycho.2012.08.012.

Schmidt, Robert F. (Hg.) (2006): Neuro- und Sinnesphysiologie. 5., neu bearb. Aufl. Heidelberg: Springer Medizin (Springer-Lehrbuch). Online verfügbar unter <http://digitale-objekte.hbz->

nrw.de/webclient/DeliveryManager?pid=1506513&custom_att_2=simple_viewer.

Schünke, Michael; Schulte, Erik; Schumacher, Udo (2012): Kopf, Hals und Neuroanatomie. 123 Tabellen. 3., überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme (Prometheus).

Shahrestani, Sara; Stewart, Elizabeth M.; Quintana, Daniel S.; Hickie, Ian B.; Guastella, Adam J. (2015): Heart rate variability during adolescent and adult social interactions: a meta-analysis. In: *Biological psychology* 105, S. 43–50. DOI: 10.1016/j.biopsycho.2014.12.012.

Smallwood, Jonathan; Bernhardt, Boris C.; Leech, Robert; Bzdok, Danilo; Jefferies, Elizabeth; Margulies, Daniel S. (2021): The default mode network in cognition: a topographical perspective. In: *Nature reviews. Neuroscience* 22 (8), S. 503–513. DOI: 10.1038/s41583-021-00474-4.

Smillie, Luke D.; Jach, Hayley K.; Hughes, David M.; Wacker, Jan; Cooper, Andrew J.; Pickering, Alan D. (2019): Extraversion and reward-processing: Consolidating evidence from an electroencephalographic index of reward-predictionerror. In: *Biological psychology* 146, S. 107735. DOI: 10.1016/j.biopsycho.2019.107735.

Stefan, Hermann; Kreiselmeier, Gernot; Kerling, Frank; Kurzbuch, Katrin; Rauch, Christophe; Heers, Marcel et al. (2012): Transcutaneous vagus nerve stimulation (tVNS) in pharmaco-resistant epilepsies: a proof of concept trial. In: *Epilepsia* 53 (7), e115-8. DOI:

10.1111/j.1528-1167.2012.03492.x.

Strang, Sabrina; Park, Soyoung Q. (2017): Human Cooperation and Its Underlying Mechanisms. In: *Current topics in behavioral neurosciences* 30, S. 223–239. DOI: 10.1007/7854_2016_445.

Trepel, Martin (2008): Neuroanatomie. Struktur und Funktion. 5. Aufl. München, Jena: Elsevier Urban & Fischer. Online verfügbar unter <http://institut.elsevierelibrary.de/product/neuroanatomie23913>.

van Hoorn, Alje; Carpenter, Thomas; Oak, Katy; Laugharne, Richard; Ring, Howard; Shankar, Rohit (2019): Neuromodulation of autism spectrum disorders using vagal nerve stimulation. In: *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia* 63, S. 8–12. DOI: 10.1016/j.jocn.2019.01.042.

van Leusden, Jelle W. R.; Sellaro, Roberta; Colzato, Lorenza S. (2015): Transcutaneous Vagal Nerve Stimulation (tVNS): a new neuromodulation tool in healthy humans? In: *Frontiers in psychology* 6, S. 102. DOI: 10.3389/fpsyg.2015.00102.

Voss, Andreas; Rothermund, Klaus; Voss, Jochen (2004): Interpreting the parameters of the diffusion model: an empirical validation. In: *Memory & cognition* 32 (7), S. 1206–1220. DOI: 10.3758/bf03196893.

Wacker, Jan; Smillie, Luke D. (2015): Trait Extraversion and Dopamine Function. In: *Social and Personality Psychology Compass* 9 (6), S. 225–238. DOI: 10.1111/spc3.12175.

- Wang, Zuoxin; Aragona, Brandon J. (2004): Neurochemical regulation of pair bonding in male prairie voles. In: *Physiology & behavior* 83 (2), S. 319–328. DOI: 10.1016/j.physbeh.2004.08.024.
- Weber, Immo; Niehaus, Hauke; Krause, Kristina; Molitor, Lena; Peper, Martin; Schmidt, Laura et al. (2021): Trust your gut: vagal nerve stimulation in humans improves reinforcement learning. In: *Brain communications* 3 (2), fcab039. DOI: 10.1093/braincomms/fcab039.
- Wheless, James W.; Gienapp, Andrew J.; Ryvlin, Phillippe (2018): Vagus nerve stimulation (VNS) therapy update. In: *Epilepsy & behavior : E&B* 88S, S. 2–10. DOI: 10.1016/j.yebeh.2018.06.032.
- Yakunina, Natalia; Kim, Sam Soo; Nam, Eui-Cheol (2017): Optimization of Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation Using Functional MRI. In: *Neuromodulation : journal of the International Neuromodulation Society* 20 (3), S. 290–300. DOI: 10.1111/ner.12541.
- Yuan, Hsiangkuo; Silberstein, Stephen D. (2016): Vagus Nerve and Vagus Nerve Stimulation, a Comprehensive Review: Part II. In: *Headache* 56 (2), S. 259–266. DOI: 10.1111/head.12650.
- Zinchenko, Oksana; Arsalidou, Marie (2018): Brain responses to social norms: Meta-analyses of fMRI studies. In: *Human brain mapping* 39 (2), S. 955–970. DOI: 10.1002/hbm.23895.

11. Anhang

11 a. Ausschlusskriterien

- VNS-Stimulator; aktive tVNS Therapie
- Akute Entzündung am Ohr
- Schwangerschaft/Stillzeit
- Andere neurologische Erkrankungen
- Herzrhythmusstörungen (zusätzlich Ausschluss durch Aufzeichnung eines aktuellen EKG's)
- Psychiatrische Vorerkrankungen
- Suizid in der Anamnese
- Schwere endokronologische Erkrankungen(z.B. Diabetes Mellitus Typ 1 und 2, Schilddrüse)
- Chron alkoholabusus/drogen in den letzten 2 Jahren
- Medikamente: Beta-Blocker, Parasympathomimetika/-lytika, Benzodiazepine, Babilurate

11 c. Verzeichnis der Lehrenden

Folgende Personen waren meine akademischen Lehrenden:

Adamkiewicz, Adarkwah-Yiadam, Balz, Barth, Bartsch, Bauer, Baum, Becker A., Becker S., Bender, Berger, Bertoune, Bette, Bien, Bösner, Bonaterra, Braun, Brehm, Bücking, Burchert, Cetin, Czubayko, Daut, Decher, del Rey, Dettmeyer, Dietz, Dodel, Donner-Banzhoff, Duda, Eberhart, Fendrich, Feuser, Frink, Fritz, FuchsWinkelmann, Geks, Göbert, Görg, Gress, Grosse, Grundmann, Hegele, Hertl, Hildebrand, Höffken, Hofmann, Holst, Hoyer, Hundt, Jerrentrup, Kalder, Kampmann, Kann, Kanngießler, KimBerger, Kinscherf, Kircher, Kirschbaum, Knake, Köhler U., Köhler S., König, KolbNiemann, Koolmann, Krieg, Kruse, Kühnert, Leonhardt, Lill, Lohoff, Luster, Mahnken, Maier, Maisner, Milani, Mirow, Moll, Moosdorf, Mueller, Mutters, Neubauer, Neumüller, Nimsky, Oberkircher, Oberwinkler, Oertel, Oliver, Opitz, Pagenstecher, Pankuweit, Patrascan, Peter, Peterlein, Pfützner, Plant, Preisig-Müller, Printz, Quint, Reese, Renz, Rost, Rothmund, Ruchholtz, Rust, Sahmland, Schäfer, Schieffer, Schmeck, Schu, Schütz, Schwarz, Seipelt, Seitz, Sekundo, Sevinc, Sommer, Steininger, Stuck, Suske, Tackenberg, Thieme, Timmermann,

Timmesfeld, Vogelmeier, Wagner, Weihe, Westermann,
Wilhelm, Worzfeld, Wrocklage, Wulf, Zemlin.

11 d. Danksagung

Im Folgenden möchte ich meinem Referenten, Herr Prof. Dr. Lars Timmermann danken, dass ich in seiner Arbeitsgruppe promovieren durfte. Ein besonderer Dank gilt meinen zwei direkten Betreuer/-innen Dr.med. Carina Oehrns und Dr.rer.nat. Immo Weber, ohne welche ich diese Arbeit nicht verwirklichen hätte können. Sie halfen mir in der Umsetzung, lehrten mich neue Kompetenzen und führten mich erstmalig in den Bereich der klinischen Forschung ein. Gemeinsam gelang uns eine erfolgreiche Veröffentlichung der Ergebnisse in einem internationalen Paper. Trotz aller Schwierigkeiten habe ich viel gelernt während der gemeinsamen Arbeit und bin sehr dankbar dafür.

Ebenso möchte ich meiner gesamten Forschungsgruppe danken, Clinical Systems Neuroscience, welche mir immer mit Rat zur Seite standen und vor allem im Umgang mit Matlab halfen, gesondert erwähnt gilt ein großer Dank Carina Robert.

Laura Schmidt, Hauke Niehaus und Lukas Hakel halfen mir in dem gemeinschaftlichen Forschungsprojekt zum obergestellten Thema „Einflussnahme der transkutanen Vagusnervstimulation auf unterschiedliche neurokognitive Kompetenzen“, ich bin euch sehr dankbar für die Unterstützung dahinter. Zu Letzt möchte ich auch noch meiner Familie und Freunden danken, welche mir nicht nur immer wieder seelische Unterstützung waren, sondern mir motivierend zusprachen und so zur Vollendung der Arbeit beitrugen.